

Obilježja bolesnika oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa u Republici Hrvatskoj

Cerovec, Mislav

Doctoral thesis / Disertacija

2012

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:169044>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-27**



Repository / Repozitorij:

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





Središnja medicinska knjižnica

Cerovec, Mislav (2012) *Obilježja bolesnika oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa u Republici Hrvatskoj*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/1607>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Mislav Cerovec

**Obilježja bolesnika oboljelih od
sistemskog eritemskog lupusa u
Republici Hrvatskoj**

DISERTACIJA



Zagreb, 2012.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Mislav Cerovec

**Obilježja bolesnika oboljelih od
sistemskog eritemskog lupusa u
Republici Hrvatskoj**

DISERTACIJA

Zagreb, 2012.

Disertacija je izrađena u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb

Voditelj rada: prof. dr. sc. Branimir Anić

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Branimiru Aniću na strpljenju, velikoj stručnoj pomoći te moralnoj podršci tijekom provođenja istraživanja i pisanja disertacije. Hvala dr. Ivanu Pađenu na velikoj pomoći i trudu uloženom pri prikupljanju podataka te dipl. oec. Borisu Samboliću na velikoj pomoći i požrtvornosti tijekom statističke obrade podataka. Hvala obitelji koja je uvijek uz mene.

Sadržaj:

1. UVOD	1
1.1. Uvodne napomene o sistemskom eritemskom lupusu	1
1.2. Etiologija i patogeneza sistemskog eritemskog lupusa	2
1.3. Klinička slika	4
1.3.1. Opći/konstitucijski simptomi	6
1.3.2. Organski sustavi	6
1.3.2.1. Koža i sluznice	6
1.3.2.2. Mišićno-koštani sustav	7
1.3.2.3. Bubrezi	7
1.3.2.4. Centralni i periferni živčani sustav	8
1.3.2.5. Serozne ovojnice	8
1.3.2.6. Pluća	8
1.3.2.7. Srce i krvožilni sustav	10
1.3.2.8. Gastrointestinalni sustav	10
1.3.2.9. Hematopoetski sustav	11
1.3.2.10. Ostali organski sustavi	12
1.4. Laboratorijski pokazatelji SLE-a	12
1.4.1. Nespecifični laboratorijski parametri	12
1.4.2. Specifični serološki nalazi i aktivnost komplementa	13
1.4.2.1. Antinuklearna protutijela (ANA)	13
1.4.2.2. Protutijela na dsDNA (ADNA)	14
1.4.2.3. Protutijela anti-Ro (SSA) i anti-La (SSB)	14
1.4.2.4. Protutijela anti-Sm i anti-U1RNP	15
1.4.2.5. Antifosfolipidna protutijela	15
1.4.2.6. Komplement	15
1.5. Dijagnoza	16
1.6. Indeksi aktivnosti bolesti i oštećenja	16
1.7. Klasifikacijski kriteriji	18
1.8. Liječenje	19
1.8.1. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID)	19
1.8.2. Glukokortikoidi	20
1.8.3. Antimalarici	20
1.8.4. Imunosupresivni lijekovi	20
1.8.5. Intravenski imunoglobulini (IVIg)	21

1.8.6.	Transplantacija koštane srži	21
1.8.7.	Budućnost liječenja SLE-a – biološka terapija	21
1.9.	Epidemiologija	22
1.9.1.	Opći epidemiološki podatci i utjecaj dobi, spola i rase	22
1.9.2.	Prevalencija	22
1.9.3.	Incidencija	23
1.9.4.	Prognoza, preživljavanje i mortalitet	23
2.	HIPOTEZA, CILJEVI I SVRHA ISTRAŽIVANJA	25
2.1.	Hipoteza	25
2.2.	Ciljevi istraživanja	25
2.3.	Svrha istraživanja i očekivani znanstveni doprinos	25
3.	ISPITANICI I METODE	27
3.1.	Ispitanici	27
3.1.1.	Metode probira bolesnika u promatranu skupinu (kriteriji uključivanja bolesnika u studiju)	27
3.1.2.	Metode isključivanja bolesnika iz promatrane skupine (kriteriji isključivanja bolesnika iz studije)	28
3.2.	Metode istraživanja	28
4.	REZULTATI	31
4.1.	Opće značajke	31
4.2.	Ukupan broj bolesnika liječenih i kontroliranih u Zavodu sa dijagnozom SLE-a i sindromom preklapanja	31
4.3.	Bolesnici liječeni od SLE-a i bolesti preklapanja	33
4.3.1.	Dob bolesnika u vrijeme postavljanja dijagnoze i raspodjela prema spolu	33
4.3.2.	Dob bolesnika pri zadnjem pregledu i raspodjela prema spolu	34
4.3.3.	Vrijeme praćenja bolesnika i razdioba prema spolu	34
4.3.4.	Raspodjela bolesnika oboljelih od SLE-a i sindroma preklapanja prema mjestu stanovanja u županijama Republike Hrvatske	42
4.3.5.	Ukupni broj zadovoljenih klasifikacijskih kriterija ACR-a	42
4.3.6.	Zastupljenost klasifikacijskih kriterija ACR-a	43
4.3.6.1.	Zastupljenost pojedinačnih klasifikacijskih kriterija ACR-a	43
4.3.6.1.1.	Zastupljenost pojedinačnih klasifikacijskih kriterija ACR-a u vrijeme postavljanja dijagnoze	44
4.3.6.1.2.	Zastupljenost pojedinačnih klasifikacijskih kriterija	

	ACR-a u vrijeme zadnjeg pregleda	45
4.4.	Bolesnici liječeni od SLE-a	56
4.4.1.	Dob bolesnika u vrijeme postavljanja dijagnoze i raspodjela prema spolu	56
4.4.2.	Dob bolesnika pri zadnjem pregledu i raspodjela prema spolu	56
4.4.3.	Vrijeme praćenja bolesnika i razdioba prema spolu	56
4.4.4.	Raspodjela bolesnika oboljelih od SLE-a prema mjestu stanovanja u županijama Republike Hrvatske	64
4.4.5.	Ukupni broj zadovoljenih klasifikacijskih kriterija ACR-a	64
4.4.6.	Zastupljenost klasifikacijskih kriterija ACR-a	65
4.4.6.1.	Zastupljenost pojedinačnih klasifikacijskih kriterija ACR-a	66
4.4.6.1.1.	Zastupljenost pojedinačnih klasifikacijskih kriterija ACR-a u vrijeme postavljanja dijagnoze	66
4.4.6.1.2.	Zastupljenost pojedinačnih klasifikacijskih kriterija ACR-a u vrijeme zadnjeg pregleda	68
5.	RASPRAVA	83
5.1.	Dob bolesnika u skupini oboljelih od SLE-a	83
5.2.	Spolna raspodjela bolesnika oboljelih od SLE-a	84
5.3.	Geografska raspodjela bolesnika sa SLE-om prema mjestu stanovanja	85
5.4.	Ukupan broj zadovoljenih klasifikacijskih kriterija ACR-a	86
5.5.	Zastupljenost pojedinih klasifikacijskih kriterija ACR-a u skupini bolesnika sa SLE-om	86
5.6.	Zastupljenost pojedinih kliničkih i laboratorijskih sastavnica (podkriterija) klasifikacijskih kriterija ACR-a	89
5.6.1.	Skupina bolesnika sa SLE-om i bolesti preklapanja	91
6.	ZAKLJUČAK	92
7.	SAŽETAK	95
8.	ABSTRACT	98
9.	LITERATURA	101
10.	ŽIVOTOPIS	115

1. UVOD

1.1. Uvodne napomene o sistemskom eritemskom lupusu

Sistemski eritemski lupus (SLE – prema engl. Systemic Lupus Erythematosus) je kronična, neinfektivna upalna bolest vezivnog tkiva nepoznate etiologije. Tijek bolesti obilježen je fazama remisije i egzacerbacije, a karakteriziran je zahvaćanjem različitih organa i organskih sustava te je zbog toga spektar kliničkih očitovanja bolesti vrlo širok - od blagih subkliničkih poremećaja do teške kliničke slike bolesti s letalnim ishodom. Bolest je učestalija u populaciji žena fertile dobi iako obolijevaju i muškarci, djeca i stariji ljudi.¹⁻⁸

Sistemski eritemski lupus je „klasična“ autoimuna bolest obilježena stvaranjem brojnih autoantitijela kao i stvaranjem imunokompleksa i njihovim odlaganjem u tkiva. Odlaganjem imunokompleksa u tkiva dolazi do oštećenja tkiva i organa te razvoja kliničke slike ovisno o zahvaćenom organu odnosno organskom sustavu – muskuloskeletni sustav, koža, bubrezi, hematopoetski sustav, serozne ovojnice, CNS, periferni živci, gastrointestinalni i kardiovaskularni sustav.⁹

U dijagnostici i ranom otkrivanju ove bolesti koriste se razne kliničke i laboratorijske metode. Uz standardne hematološke, biokemijske pretrage krvi i urina u rutinskoj su kliničkoj uporabi brojne serološke metode dokazivanja autoantitijela koja se javlja u bolestima sa SLE-om. Koriste se i druge dijagnostičke morfološke metode, kao i brojne funkcionalne metode.^{1,3-8}

Terapijski pristup ovisi o aktualnom stanju bolesnika, što znači o težini bolesti, kliničkim i laboratorijskim znakovima aktivnosti bolesti, zahvaćenim organima i organskim sustavima. Uvijek se istodobno liječe osnovni imunološki/upalni poremećaj te specifični poremećaji uzrokovani zahvaćanjem pojedinih organa i organskih sustava. Temelj terapije čine protuupalna imunosupresivna sredstva (glukokortikoidi, citostatici, imunoglobulini) i imunomodulatorna sredstva. Nezaobilazan dio terapijskog protokola su lijekovi specifični za liječenje poremećaja pojedinih organa i organskih sustava (antihipertenzivi, diuretici, antiaritmici, analgetici, hipoglikemici i drugi).^{9,10}

Prognoza SLE-a značajno se promijenila. Stopa preživljavanja i očekivano trajanje života značajno su se povećali u posljednjih 50-ak godina. U studijama provedenim sredinom 20. stoljeća preživljenje bolesnika 4 godine nakon postavljanja dijagnoze SLE-a bilo je 51%, dok podatci u studijama provedenim krajem prošlog stoljeća pokazuju preživljenje 10 godina nakon postavljanja dijagnoze od oko 90% te preživljenje do 70% u periodu 20 godina od postavljanja dijagnoze. Veliki pomaci u stopi preživljavanja bolesnika rezultat su napretka u ranoj i preciznijoj dijagnostici, djelotvornijoj imunosupresivnoj/imunomodulatornoj i suportivnoj terapiji te praćenju i evaluaciji bolesnika sa SLE-om.^{1,3-6}

1.2. Etiologija i patogeneza sistemskog eritemskog lupusa

Sistemski eritemski lupus je sustavna, upalna autoimuna bolest uz čiju su etiologiju i patogenezu vezani genetski, okolišni i hormonski čimbenici. Konkretni uzrok/uzročnik SLE-a i dalje je nepoznat.

Prva istraživanja usmjerena prema genetskim faktorima kao mogućim uzrocima SLE-a provedena su prije 40-ak godina, nakon što je još početkom prošlog stoljeća primijećena povećana učestalost SLE-a u članova pojedinih obitelji.^{11,12} Većina dosadašnjih istraživanja genetskih faktora kao bitan čimbenik za etiologiju i patogenezu SLE-a ukazala su na gene unutar lokusa HLA (prema engl. Human Leukocyte Antigen) na kratkom kraku kromosoma 6. Osobito je dokazana povezanost HLA-DR2 i DR3 s rizikom od nastanka SLE-a i proizvodnje pojedinih protutijela specifičnih za SLE. Međutim, studije u pojedinim populacijama nisu pokazale vezu između SLE-a i navedenih lokusa, a neke su pokazale vezu HLA DR2 i DR4 s visokim rizikom za razvoj SLE-a.¹³⁻¹⁵ Istraživanja provedena prije nekoliko godina pokušala su dokazati postojanje drugih genskih lokusa izvan HLA područja na kratkom kraku kromosoma 6 koji bi mogli biti odgovorni za povećani rizik i razvoj SLE-a. Do sada je locirano više genskih lokusa koji bi mogli biti odgovorni za povećani rizik za razvoj bolesti. Jedna od najviše istraživanih skupina gena je obitelj gena za receptor za imunoglobulin G (FcγR) locirana na kromosomu 1. Brojna istraživanja pokazuju skupinu FcγR gena kao najvjerojatnijeg kandidata iz skupine gena izvan sustava HLA odgovornih za procese u patogenezi SLE-a. FcγR posreduju u odstranjivanju imunokompleksa i infektivnih agensa iz organizma.¹⁶ Smatra se da je neadekvatno vezanje imunokompleksa za FcγR i njihovo neadekvatno odstranjivanje iz organizma važan čimbenik u etiologiji i patogenezi SLE-a i lupusnog nefritisa.¹⁷ Postoje 3 glavne klase FcγR - FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) i FcγRIII (CD16) - čiji su geni locirani na dugom kraku 1. kromosoma. Provedene studije pokazuju da se funkcionalni polimorfizam gena za receptore FcγR IIA i IIIA povezuje s većim rizikom nastanka SLE-a, ranijeg nastupa bolesti i antifosfolipidnog sindroma (R131 polimorfizam FcγR2A gena), lupusnog nefritisa (F158, F176 polimorfizam FcγR3A gena).¹⁸⁻²⁰ Nadalje, istraživanja su potvrdila vezu SLE-a s genom PDCD1 (od engl. Programmed Cell Death 1) poznatim i kao PD-1. PDCD1 je receptor za kostimulatorne molekule koji se nalazi na aktiviranim limfocitima T i B te regulira perifernu toleranciju navedenih stanica; alel PCDC1SNP vezan je uz renalne manifestacije SLE-a.²¹⁻²³ U brojnim istraživanjima polimorfizmi raznih gena također se dovode u vezu s povećanim rizikom za SLE – gen za tirozin fosfatazu tip N22 (inhibitor aktivacije limfocita T), gen za IRF5 (od engl. Interferon Regulatory Factor 5), gen za B–limfoidnu tirozin kinazu, gen za STAT4 (od engl. Signal Transducer and Activator of Transcription 4) koji se povezuje s povećanom učestalošću reumatoidnog artritisa i SLE-a u populaciji. Interleukin 12 (IL-12) aktivira STAT 4 putem receptora koji zatim sudjeluje u regulaciji Th1-staničnog odgovora te je neophodan za razvoj

leukocita Th17 (leukociti CD4+ leukociti koji luče IL-17) – oba od navedenih tipova staničnih odgovora dokazano su važna za kronične upalne poremećaje.^{24,25} Iz svega je razvidno da postoji niz genetskih različitosti koje mogu pridonijeti razvoju SLE-a u bolesnika, definiraju tijek bolesti i karakteristike bolesti te također niz okolišnih čimbenika koji su potrebni kao „okidač“ za razvoj bolesti.²⁶

U etiologiji SLE-a, kao što je prethodno spomenuto, važnu ulogu imaju okolišni čimbenici. Primjerice, ultravioletno zračenje jasno može isprovocirati inicijaciju ili aktivaciju SLE-a. Poznati su i brojni lijekovi koji mogu uzrokovati takozvani lupus uzrokovan lijekovima (DLE – prema engl. Drug Induced Lupus). To su prije svega lijekovi koji se metaboliziraju u jetri putem jetrene acetil transferaze, a osobito u osoba koje su fenotipski tzv. spori acetilatori.²⁷ Brojna istraživanja pokušavaju etiologiju SLE-a dovesti i u vezu s latentnim infekcijama u genetski predisponiranih osoba, primjerice infekciju Epstein-Barrinim i ostalim virusima ovisno o etničkoj i geografskoj pripadnosti bolesnika (aktivacija i „obesmrćivanje“ stanica B putem virusa).^{28,29}

Moguće je da je predominantna pojavnost SLE-a u žena uzrokovana hormonskim faktorima. U studijama provedenim na lupusu sklonim miševima dokazano je da estrogeni imaju akcelerirajući učinak na samu bolest, dok testosteron u sličnim studijama ima protektivni učinak.^{30,31} Općenito govoreći, estrogeni imaju stimulativan učinak na imunološki sustav u cijelosti. Istraživanja su pokazala da bolesnici sa SLE-om neovisno o spolu imaju veću razinu hidroksi-estrone i niže koncentracije testosterona.^{32,33} Prolaktin se u nekim studijama također izdvaja kao hormon koji bi mogao igrati značajnu ulogu u patogenezi SLE-a putem prolaktinskih receptora na leukocitima i monocitima.^{32,33}

Za patogenezu SLE-a bitno je izdvojiti nekoliko poremećaja: disfunkcija limfocita T, aktivacija limfocita B i disregulacija citokinske mreže, pojačana apoptoza stanica uz neadekvatnu fagocitnu funkciju i odstranjivanje apoptotičnog materijala. Disfunkcija limfocita T očituje se u općenito smanjenoj produkciji citokina koji reguliraju druge stanice T (IL-2, IL-12, TNF α), dok je produkcija citokina Th2 stanica koji potiču rast i diferencijaciju limfocita B te stimulacijskih faktora povećana (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10).³⁶⁻³⁸ Efekt supresije limfocita T na limfocite B je smanjen, kao i supresija limfocita T putem stimuliranih limfocita B. Postoje brojna istraživanja koja su pokazala da limfociti B nisu pasivni promatrači u patogenezi bolesti nego da i oni na razne načine sudjeluju u njoj te da je interakcija limfocita T i B neophodan element.^{39,40}

Apoptoza – programirana stanična smrt – također je jedan od bitnijih faktora u patogenezi autoimunih bolesti, pa tako i SLE-a. Apoptoza je proces u kojem nakon smrti stanice dolazi do njezinog „odstranjivanja“ bez aktivacije upalnog odgovora. Stanice prolaze fazu kondenzacije citoplazme s izražavanjem apoptotičnih tjelešaca na membrani koja imaju fosfatidilserin (PS – prema engl. PhosphatidylSerine) na svojoj površini koji u zdravih ljudi

djeluje imunosupresivno. Apoptotične stanice uz PS na površini izražavaju i brojne druge molekule koje zajedno s cirkulirajućim proteinima (npr. β 2 glikoprotein I, pentraksini - serumski amiloid P, konektini - C1q i dr.) prepoznaju receptori na površini fagocita (npr. FC γ receptor CD16, CD32 i CD64; PS receptor, kalretikulin, „Toll-like“ receptori 7, 8, 9 i dr). Za razliku od apoptoze, nekroza je „slučajna“ stanična smrt koja rezultira stvaranjem proupalnog staničnog detritusa u procesu cijeljenja. Nekrotični materijal dovodi do sazrijevanja dendritičkih stanica (DC – prema engl. Dendritic Cell) u stanice koje predočuju antigen koje fagocitirani materijal prezentiraju limfocitima T, nakon čega slijedi imunološki odgovor. Neadekvatno odstranjivanje apoptotičnih stanica u bolesnika sa SLE-om te njihovo posljedično nakupljanje dovodi do sekundarne nekroze apoptotičnih stanica s posljedičnim sazrijevanjem dendritičkih stanica te aktivacije limfocita T koji izlučuju proupalne citokine. Proupalni citokini koje luče limfociti T dovode do daljnjeg sazrijevanja dendritičkih stanica i ponovne aktivacije limfocita T.^{41,42} Iz toga slijedi da bi adekvatna i ciljana kontrola te imunološka homeostaza dendritičkih stanica u aktivnom SLE-u te na taj način i kontrola regulacijskih limfocita T (broja i funkcije) mogle dovesti do bolje kontrole aktivne bolesti.³⁷

Iz svega dosad navedenog razvidno je da je u etiologiju SLE-a uključeno više čimbenika koji mogu doprinijeti razvoju bolesti, odnosno koji mogu definirati težinu kliničke slike. Iz navedenog također je vidljivo da su brojni mehanizmi uključeni u patogenezu SLE-a te da sama bolest može biti ili je posljedica kombinacije poremećaja na razini limfocita T i B zasebno te interakcije limfocita T i B.

1.3. Klinička slika

Sistemska eritemski lupus je sistemska, upalna, autoimuna bolest s vrlo širokim spektrom kliničkih manifestacija i s afekcijom različitih organa i organskih sustava. Tijek bolesti obilježen je fazama aktivne bolesti i fazama remisije. Bitno je spomenuti da tijek i težina bolesti variraju od blage, subkliničke slike do teške kliničke slike bolesti s progresivnim oštećenjima organa te nerijetko i letalnim ishodom.^{1,3,4,43,44}

Najčešće zastupljeni simptomi bolesti su opći ili konstitucijski simptomi, među kojima su najčešći umor, povišena temperatura, gubitak na težini i adinamija, koji su skupno promatrani zastupljeni u oko 95% bolesnika sa SLE-om i često se javljaju kao inicijalni simptomi na samom početku bolesti. U tijeku bolesti SLE može zahvatiti više različitih organa i organskih sustava s različitom učestalošću – mišićno-koštani sustav, kožu i sluznice, bubrege, serozne membrane, kardiovaskularni sustav, hematopoetski sustav, gastrointestinalni sustav, periferni i centralni živčani sustav te reproduktivni sustav (Tablica 1).^{1,3,4,45-50} Uz napredovanje bolesti mijenja se i učestalost kojom su zahvaćeni pojedini organi i organski sustavi te se tako mijenja i klinička slika kojom se bolest prezentira.⁵¹

Tablica 1. Učestalost pojedinih kliničkih manifestacija SLE (%). (Prilagođeno prema Lahita RG. The clinical presentation of systemic lupus erythematosus. U: Lahita RG, ur. Systemic Lupus Erythematosus. New York: John Walley and sons; 2004.)

Manifestacije	Estes i sur.⁴⁹	Hochberg i sur.⁵⁰
Mišićno-koštane	95	83
Artritis	95	76
Aseptička nekroza	7	24
Miozitis	5	5
Kožne	88	81
Leptirasti osip	39	61
Alopecija	37	45
Fotosenzitivnost	n.d.*	45
Kožni vaskulitis	21	27
Raynaudov fenomen	21	44
Diskoidni osip	14	15
Reumatski čvorići	11	12
Oralne ulceracije	7	23
Povišena temperatura	77	n.d.
Serozitis	n.d.	63
Pleuritis	40	57
Perikarditis	19	23
Peritonitis	n.d.	8
Neurološke/psihijatrijske	59	55
Psihoza	37	16
Neuroza	5	n.d.
Grand mal epilepsija	13	26
Periferna neuropatija	7	21
Pareza kranijalnih živaca	n.d.	5
Hemipareza	n.d.	5
Bubrežne	53	31
Nefrotski sindrom	26	13
Hipertenzija	46	n.d.
Plućne	n.d.	n.d.
Lupus pneumonija	9	n.d.
Fibroza	6	n.d.
Kardiološke	n.d.	n.d.
Miokarditis	8	n.d.
Sinus tahikardija	13	n.d.
Zatajivanje srca	11	n.d.

* n.d. – nije dostupno

1.3.1. Opći/konstitucijski simptomi

Opći ili konstitucijski simptomi najčešći su simptomi koji se javljaju na početku bolesti, kao i tijekom faza egzacerbacija bolesti. Učestalost općih simptoma kreće se oko 95%. Zbog svog karaktera inicijalni opći simptomi mogu vrlo lako usmjeriti kliničara prema krivoj dijagnozi. Od općih simptoma najčešće se javljaju umor, povišena temperatura, gubitak na težini i adinamija. Umor se najčešće pojačava tijekom dana te kao simptom često zaostaje i nakon provedene terapije aktivne bolesti.^{48,52,53} Temperature su najčešće u rangu subfebriliteta, dok visoke temperature, osobito ako su praćene zimicama i tresavicama, moraju kod kliničara pobuditi sumnju o mogućoj infekciji kao uzroku febriliteta.^{48,53} Gubitak na težini čest je simptom u bolesnika sa SLE-om, osobito u bolesnika s afekcijom pojedinih organa i organskih sustava.⁴⁸

1.3.2. Organski sustavi

1.3.2.1. Koža i sluznice

Afekcija kože vrlo je česta u bolesnika sa SLE-om i pojavljuje se u oko 85% bolesnika, često kao jedan od inicijalnih simptoma bolesti. Kožne promjene u bolesnika sa SLE-om dijele se na histološki karakteristične i nekarakteristične za SLE. Kožne promjene karakteristične za SLE pojavljuju se u tri oblika: akutni, subakutni (SCLE – prema eng. Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus) i kronični oblik. Akutni (30-50%) i subakutni oblik (10-15%) pojavljuju se u većine bolesnika s kožnom afekcijom. Akutni se oblik manifestira kao „leptirasti“ osip i pojavljuje se u oko 40% bolesnika. Kronični oblik bolesti pojavljuje se u 10-20% bolesnika sa SLE-om, najčešće kao diskoidni osip ili lupusni panikulitis (tzv. lupus profundus).^{48,54,55} Nespecifične kožne promjene manifestiraju se kao vaskulitisi (leukocitoklastični, urtikarijalni), livedo retikularis (mrežolik crtež na koži ekstremiteta ili trupa), Raynaudov fenomen (neprikladna reakcija krvnih žila okrajina pri izlaganju hladnoći – bijeli prsti), neožiljkasta alopecija i ostale. U oko 40% bolesnika pojavljuje se reakcija pri izlaganju sunčevoj svjetlosti – fotosenzitivnost.^{48,54-56}

Sluznice usne i nosne šupljine često su zahvaćene u bolesnika sa SLE-om. Sluznica spolnih organa rjeđe je zahvaćena bolešću. Promjene sluznice pojavljuju se najčešće kao bolne ulceracije, obično locirane na sluznici usana, obraza te na nepcu. Ulceracije nosne sluznice mogu završiti i perforacijama nosnog septuma.⁵⁷

1.3.2.2. Mišićno-koštani sustav

Artritis i artralgije su među najčešćim manifestacijama SLE-a. Radiološke promjene artritisa aficiranih zglobova u bolesnika sa SLE-om mogu se pokazati u do 50% bolesnika. Prezentiraju se kao periartikularna osteoporoza te oticanje mekih tkiva uz zglob. Može biti aficiran bilo koji zglob, no najčešće su simetrično zahvaćeni mali zglobovi šaka i koljena. Za razliku od reumatoidnog artritisa gdje je riječ o erozivnom artritisu, za sistemski je lupus karakterističan neerozivni artritis iako se u malom broju bolesnika sa SLE-om mogu naći erozije. Iako je neerozivan po karakteru, artritis u SLE-u može biti deformirajući, zato što zadebljanje sinovije proksimalnih interfalangealnih zglobova i tetivnih ovojnica dovodi do subluksacija zglobova i kontraktura. Takav neerozivan, deformirajući artritis naziva se Jaccoudova artropatija.^{58,59}

Mišićno-koštana zahvaćenost u bolesnika sa SLE-om može se prezentirati kao miozitis, odnosno, miopatija. Miozitis je najčešće posljedica afekcije mišića samom bolešću, dok je miopatija najčešće posredovana lijekovima – glukokortikoidima, statinima ili antimalaricima.⁵⁸

Rjeđa manifestacija, ali koja ima veliki utjecaj na kvalitetu života, jest osteonekroza (aseptička nekroza). Osteonekroza se prezentira s jasno lokaliziranim bolovima u pojedinom zglobu, najčešće u kuku. Najčešće se javlja u kasnijim stadijima bolesti, a patogeneza promjene nije do kraja razjašnjena – artritis, glukokortikoidi, citotoksični lijekovi.⁶⁰

1.3.2.3. Bubrezi

U gotovo polovici bolesnika sa sistemskim lupusom analizom urina mogu se naći hematurija i proteinurija kao asimptomatske promjene u urinu, dok se histološki u gotovo svih bolesnika u bubrezima mogu naći depoziti imunoglobulina. Lupusna nefropatija najčešće je posljedica glomerulonefritisa posredovanog imunokompleksima. No, jednako tako može biti posljedica i ekstraglomerularne tubulointersticijske upale i vaskulopatije.^{61,62} U evaluaciji bolesnika s lupusnom nefropatijom uz uobičajene biokemijske pretrage (analiza urina, procjena bubrežne funkcije biokemijskim krvnim pretragama, proteinurija u 24-satnom uzorku urina) nezaobilazni dijagnostički postupak je biopsija bubrega. Biopsija bubrega indicirana je u početku bubrežne bolesti, prije uvođenja terapije kao i tijekom liječenja – ovisno o kliničkoj procjeni liječnika.⁶³ Analiza bioptata uključuje svjetlosnu i imunofluorescentnu analizu te elektronsku mikroskopiju.⁶⁴ Navedenom analizom bioptata procjenjuje se zahvaćenost bubrega bolešću koja ima prognostičke i terapijske implikacije. Procjenjuje se reverzibilnost bubrežnih promjena te odlučuje o vrsti i agresivnosti imunosupresivnog liječenja.^{63,65} Prvu histološku klasifikaciju lupusnog nefritisa predložila je Svjetska zdravstvena organizacija (SZO - WHO prema engl. World Health Organization) 1975. godine i podijelila je lupusni nefritis u 6 kategorija prema nalazu svjetlosne mikroskopije (Tablica 2).⁶¹ Provedeno je

nekoliko revizija histološke klasifikacije bubrežnih promjena (1982. i 1995. godine), a zadnju su predložili 2003. godine Međunarodno društvo za nefrologiju i Međunarodno društvo za bubrežnu patologiju – ISN/RPS klasifikacija (prema engl. The International Society of Nephrology/Renal Pathology Society) (Tablica 3).^{66, 67}

1.3.2.4. Centralni i periferni živčani sustav

Centralni i periferni živčani sustav nerijetko su zahvaćeni sistemskim lupusom. Spektr manifestacija koje se razvijaju kao posljedica zahvaćanja živčanog sustava je vrlo velik, od blagih kognitivnih poremećaja do cerebrovaskularnog infarkta kao posljedice sekundarnog antifosfolipidnog sindroma (APS – prema engl. AntiPhospholipid Syndrome), vaskulitisa centralnog živčanog sustava ili pak demijelinizacija.⁶⁸⁻⁷² Neuropsihijatrijske manifestacije SLE-a predstavljaju veliki dijagnostički i terapijski izazov za kliničare zbog velikih varijacija u kliničkoj slici. Načelno se manifestacije afekcije živčanog sustava dijele na neurološke – koje su posljedica zahvaćanja centralnog živčanog sustava, kranijalnih i perifernih živaca i psihijatrijske koje uključuju kognitivne poremećaje, psihozu ili teške depresije.⁷³ Glavobolja je jedna od najčešćih neuroloških manifestacija bolesti i javlja se u 25-70% bolesnika. Ostale neurološke manifestacije obuhvaćaju koreju, cerebrovaskularni infarkt (često vezan uz sekundarni APS ili vaskulitis), transverzalni mijelitis, kranijalne neuropatije (koje se očituju gubitkom vida, ptozom, tinitusom, vrtoglavicama) ili pak periferna neuropatija koja je rjeđa i pojavljuje se u 10-15% bolesnika.^{69,71,74,75} Psihijatrijske manifestacije variraju od blagih kognitivnih poremećaja do teških depresija i psihoza.^{69,71} Postavljanje dijagnoze sistemskog lupusa s afekcijom živčanog sustava zahtijeva primjenu raznih laboratorijskih, slikovnih i elektrofizioloških metoda te suradnju kliničara različitih specijalnosti.^{69,72,73,76}

1.3.2.5. Serozne ovojnice

Serozne ovojnice mogu biti zahvaćene sistemskim lupusom, što se klinički prezentira kao pleuritis, perikarditis ili peritonitis pri čemu su pleuritis i perikarditis učestaliji. Serozitis može rezultirati nakupljanjem tekućine, najčešće transudata, u prsnoj šupljini, osrčju ili trbuhu. Serozitis su često klinički asimptomatski pa na taj način ostaju neuočeni pri rutinskom kliničkom pregledu. Bitno je napomenuti da izljevi u navedenim šupljinama mogu (osim kao posljedica serozitisa) biti i simptom afekcije drugih organa i organskih sustava sistemskim lupusom ili drugim komorbiditetom.^{58,77-79}

1.3.2.6. Pluća

Plućna se bolest u SLE-u manifestira kao pleuritis, pneumonitis, plućna hemoragija, plućna embolija ili plućna hipertenzija.⁴⁵ Neke od navedenih prezentacija plućne afekcije

Tablica 2. Klasifikacija lupusnog nefritisa prema WHO iz 1975. godine⁶¹

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

Tablica 3. Klasifikacija lupusnog nefritisa prema ISN/RPS iz 2003. godine^{66,67}

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

javljaju se i povezane su uz aktivnu lupusnu bolest, dok druge ne ovise o aktivnosti SLE-a. Pleuritis je najčešće asimptomatski i obostran. Pneumonitis se pojavljuje u formi akutnog ili kroničnog poremećaja. Akutni je pneumonitis nužno razlikovati od infektivne pneumonije, dok se kronični prezentira kao plućna fibroza. Plućna hemoragija vrlo je rijetka, ali zato ozbiljna manifestacija plućne afekcije u bolesnika sa SLE-om. U podlozi se obično opisuje vaskulitis plućnih krvnih žila. Plućna hipertenzija se u lupusnih bolesnika ne može razlikovati od primarne plućne hipertenzije. Uvijek je potrebno dijagnostičkim postupcima isključiti sekundarnu plućnu hipertenziju kao posljedicu plućne embolije. Plućna embolija najčešće se pojavljuje kao jedna od manifestacija sekundarnog APS-a u sklopu lupusa te je vrlo ozbiljna manifestacija bolesti.^{58,80}

1.3.2.7. Srce i krvožilni sustav

Zahvaćanje srca i krvožilnog sustava u SLE-u uključuje perikarditis, miokarditis, endokarditis te koronarnu srčanu bolest. Kardiovaskularni uzroci su među češćim uzrocima smrti u bolesnika sa SLE-om.^{58,79} Endokarditis je najčešće neinfektivne etiologije i naziva se Liebmann-Sacksov endokarditis. Patogeneza neinfektivnog endokarditisa u SLE-u povezana je s antikardiolipinskim protutijelima i njihovim utjecajem na faktore zgrušavanja te izravnim oštećenjem valvularnog aparata.⁷⁹ U dosada provedenim studijama jasna je povezanost ubrzane ateroskleroze u bolesnika sa SLE-om i smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti. Ubrzana i generalizirana ateroskleroza između ostalog ima za posljedicu i afekciju koronarnih arterija s posljedičnom koronarnom srčanom bolesti te njezinim komplikacijama. Ateroskleroza i povećani rizik za koronarnu srčanu bolest u bolesnika koji boluju od SLE-a multifaktorski su uvjetovani. Važnu ulogu imaju upala s oštećenjem stijenke krvnih žila - antifosfolipidna protutijela i odlaganje imunokompleksa u stijenku krvne žile, nefritis, hiperhomocisteinemija, glukokortikoidi s negativnim metaboličkim djelovanjem.⁸¹⁻⁸⁶

1.3.2.8. Gastrointestinalni sustav

Gastrointestinalni sustav može na različite načine biti involviran u SLE-u – očituje se kao peritonitis, mezenterijski vaskulitis, jetreno oštećenje, pankreatitis.⁸⁷ Bolesnici sa SLE-om najčešće se žale na simptome dispepsije i mučninu. Mezenterijski vaskulitis jedna je od najtežih manifestacija lupusne bolesti gastrointestinalnog sustava koja može rezultirati perforacijom crijeva i potrebom za kirurškim liječenjem. Jetreno oštećenje najčešće je posljedica toksičnog djelovanja nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID – prema engl. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) i salicilata. Rijetko može biti i posljedica tromboze uslijed sekundarnog APS-a ili lupusnog hepatitisa. Ponekad je potrebno učiniti i biospiju jetre da bi se diferencirala bolest jetre i razlučilo je li jetreno oštećenje posljedica lupusnog hepatitisa ili koegzistentne bolesti jetre (primarna bilijarna ciroza).^{88,89}

1.3.2.9. Hematopoetski sustav

Hematopoetski sustav često je zahvaćen sistemskim lupusom te je stoga i uključen u revidirane klasifikacijske kriterije za SLE Američkoga reumatološkog društva.⁹⁰ Posljedice tog zahvaćanja laboratorijski se manifestiraju kao anemija, trombocitopenija i leukopenija. Klinički se manifestiraju kao tipični simptomi uzrokovani anemijom, sklonost infekcijama ili pak sklonost krvarenjima (petehije, purpura). Nerijetko se ne radi samo o poremećajima u broju već i o poremećaju u funkciji krvnih stanica.⁵⁸

Više je mogućih etioloških uzroka i tipova anemije u SLE-u – anemija kronične bolesti, anemija u sklopu renalne insuficijencije, anemija zbog gubitka krvi, anemija uzrokovana lijekovima i autoimuna hemolitička anemija uzrokovana protutijelima. Od navedenih tipova najznačajnija je anemija koja se pojavljuje u sklopu aktivnog lupusa, a to je autoimuna hemolitička anemija. Hemolitička anemija posredovana je protutijelima usmjerenim prema antigenima eritrocita koja se dokazuju pozitivnim Coombsovim testom.⁹¹

Trombocitopenija (<100.000 trombocita/ mm^3), kao i anemija, ima više mogućih etioloških uzroka. Neki od uzroka su infekcije, lijekovi, sekundarni APS, trombotička trombocitopenička purpura (TTP), trombocitopenija posredovana protutijelima.⁵⁴ Veliki broj studija povezuje trombocitopeniju u SLE-u s antikardiolipinskim protutijelima (aCL) i lupusnim antikoagulansom (LAC). Također je bitno spomenuti i imunotrombocitopeniju posredovanu protutijelima na antigene trombocita. Trombocitopenija povezana s aCL-om i LAC-om najčešće prati aktivnost SLE-a te je liječenje trombocitopenije ovisno o liječenju osnovne bolesti dok su za trombocitopeniju posredovanu antitrombocitnim protutijelima često potrebne više doze glukokortikoida ili uključanje drugih imunosupresivnih lijekova npr. ciklofosfamida ili mofetil mikofenolata.⁹²⁻⁹⁵

Leukopenija (<4.000 leukocita/ mm^3) je često povezana s aktivnom lupusnom bolešću. Kao uzrok leukopenije je uz aktivni SLE bitno isključiti druge moguće uzroke leukopenije – primjerice lijekove koji mogu uzrokovati leukopeniju ili infekcije. Limfopenija (<1.500 limfocita/ mm^3) se u sklopu sistemskog lupusa često povezuje s antilimfocitnim protutijelima.⁵⁸ Neutropenija je također jedna od manifestacija zahvaćenosti bijele krvne loze sistemskim lupusom. Poremećaji u broju i funkciji stanica bijele krvne loze vjerojatno su jedan od uzroka povećane sklonosti infekcijama bolesnika sa SLE-om.⁹⁶⁻⁹⁸

1.3.2.10. Ostali organski sustavi

Od ostalih nespomenutih organskih sustava u bolesnika sa SLE-om potrebno je izdvojiti reproduktivni sustav. Reproductivni sustav najčešće je aficiran u sklopu sekundarnog APS-a u sistemskom lupusu. Najčešće kliničko očitovanje je spontani pobačaj (posebno u drugom i trećem tromjesečju trudnoće). Razni se rizici navode za povećanu učestalost spontanih pobačaja – aktivna bolest u vrijeme koncepcije ili tijekom trudnoće, sekundarni APS, hipertenzija, metabolički poremećaji i drugo.⁹⁹

Učestali tromboembolijski incidenti nerijetko su prva manifestacija SLE-a. Pojavljuju se u sklopu sekundarnog APS-a. U venskoj cirkulaciji sekundarni APS se najčešće klinički očituje kao duboka venska tromboza (DVT), no moguće su tromboze i drugih vena (portalna, donja vena kava, bubrežna vena). U arterijskoj cirkulaciji najčešća je manifestacija cerebrovaskularni inzult (CVI), no moguće su i druge manifestacije kao posljedica tromboze mezenterijalnih, koronarnih, digitalnih ili drugih arterija.⁹⁵ Ranije su spomenuti učestali spontani pobačaji u bolesnicima sa sekundarnim APS-om. Ponekad se u sklopu sekundarnog APS-a pojavljuje progresivna i agresivna tromboembolijska dijateza klinički praćena multiplim trombotskim i embolijskim incidentima u raznim organima i organskim sustavima simultano ili u razdoblju od nekoliko tjedana – tada se govori o katastrofičnom antifosfolipidnom sindromu (CAPS – prema engl. Catastrophic AntiPhospholipid Syndrome).¹⁰⁰

1.4. Laboratorijski pokazatelji SLE-a

Uz anamnezu i klinički pregled laboratorijski parametri su obavezan i sastavni dio rutinskog praćenja bolesnika sa SLE-om i kontrole aktivnosti bolesti. Općenito govoreći, laboratorijske testove možemo podijeliti na nespecifične (kompletna krvna slika, upalni parametri, biokemijski testovi krvi i urina) i specifične (imunološki testovi) za SLE.

1.4.1. Nespecifični laboratorijski parametri

U nespecifične testove za SLE spadaju razni krvni testovi kojima pratimo aktivnost bolesti i eventualno nastalo oštećenje organa i organskih sustava djelovanjem bolesti i/ili toksičnim djelovanjem lijekova.

Jedan od češćih nalaza u bolesnika sa SLE-om jest citopenija, koja se očituje kao anemija, trombocitopenija ($<100.000/\text{mm}^3$), leukopenija ($<4.000/\text{mm}^3$) ili limfopenija ($<1.500/\text{mm}^3$). Izuzetno je bitno isključiti ostale moguće uzroke citopenije (lijekovi, infekcija). Kao što je spomenuto, nekoliko je različitih etioloških tipova anemije u SLE-u: autoimuna hemolitička anemija (AIHA), anemija kronične bolesti, anemija uzrokovana lijekovima i druge.^{79,91} Za procjenu aktivnosti bolesti i kao prediktor prognoze može se koristiti prisutnost AIHA (pozitivan Coombsov test). Leukopenija i limfopenija kao zasebni parametri mogu

također biti dobar prediktor aktivnosti bolesti.¹⁰¹ Trombocitopenija se kao zasebni parametar može koristiti u svrhu praćenja odgovora na terapiju.¹⁰²

Za praćenje upalne aktivnosti bolesti koriste se i parametri upale: brzina sedimentacije eritrocita (SE) i razina reaktivnog proteina C (CRP). SE je upalni parametar koji prati upalnu aktivnost bolesti, no nespecifičan je, pa tako pratimo rast vrijednosti SE i u infekcijama, malignomima, paraproteinemijama.¹⁰³ CRP je nužan za praćenje bolesnika sa SLE-om kako bi se na vrijeme prepoznale i liječile interkurentne infekcije. U egzacerbaciji SLE-a koncentracija CRP-a nije povišena uz iznimku u bolesnika sa serozitisom.^{104,105}

Od velike je važnosti u bolesnika sa sumnjom na sekundarni APS analiza parametara koagulacije i testova za potvrdu navedene dijagnoze. U tu se svrhu uz rutinske pokazatelje koagulacijskog sustava analiziraju specifični laboratorijski biljezi za APS – antikardiolipinska protutijela (aCL), lupus antikoagulans (LAC), β 2 glikoprotein 1 (β 2GP1) te test na sifilis koji je u bolesnika sa sekundarnim APS-om lažno pozitivan (VDRL – prema engl. Veneral Disease Research Laboratory).^{79,106-108}

Za procjenu bubrežne funkcije i analizu bubrežnog oštećenja koriste se uobičajeni testovi – analiza sedimenta urina (cilindri – eritrocitni, leukocitni; semikvantitativna proteinurija), ureja i kreatinin u serumu, klirens kreatinina i ukupna proteinurija u 24-satnom uzorku urina. Procjena bubrežnog oštećenja vrlo je bitna i znatno utječe na usmjeravanje daljnje terapije i prognozu bolesnika.⁶⁷

U rutinskom praćenju bolesnika prate se i jetreni parametri radi isključenja mogućeg toksičnog oštećenja jetre uzrokovanog lijekovima ili pak oštećenja jetre u sklopu lupusnog hepatitisa.^{88, 89}

Lipidogram je nužna pretraga u praćenju bolesnika sa SLE-om s obzirom na česte metaboličke poremećaje i ubranu aterosklerozu u lupusnih bolesnika, a koji mogu biti posljedica osnovne bolesti ili terapije.^{81,84,86}

1.4.2. Specifični serološki nalazi i aktivnost komplementa

Od 1948. godine, kada su otkrivene stanice LE, do danas su otkrivena mnoga autoantitijela i testovi koji imaju određenu dijagnostičku i kliničku važnost te terapijske implikacije.¹⁰⁹

1.4.2.1. Antinuklearna protutijela (ANA)

Autoantitijela u SLE-u usmjerena na nukleinske kiseline, proteine i nukleoproteinske komplekse nazivaju se zajedničkim imenom antinuklearna antitijela (ANA). ANA pripada standardnom imunološkom laboratorijskom panelu pretraga pri postavljanju ili isključenju dijagnoze sistemskih upalnih bolesti. Antinuklearna protutijela imaju vrlo visoku senzitivnost za SLE dok im je specifičnost znatno manja te se stoga nalaz mora interpretirati u sklopu

kliničke slike i ostalih laboratorijskih testova. Često su pozitivna i prije pojave simptoma bolesti. ANA je pozitivan u oko 98% bolesnika sa SLE-om.^{110,111} Osim u sistemskom lupusu, ANA mogu biti pozitivna u Sjögrenovom sindromu, reumatoidnom artritisu, sustavnoj sklerozi, poliomiozitisu/dermatomiozitisu, autoimunom hepatitisu te također i kod zdravih pojedinaca.

Postoje dva testa za određivanje ANA – test indirektne imunofluorescencije (IIF) na kulturi malignih epitelnih staničnih linija i ELISA (prema engl. Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay). ELISA je jeftini test za određivanje ANA, dok je test indirektne imunofluorescencije značajno precizniji te stoga općeprihvaćen u svakodnevnoj upotrebi. Nalaz imunofluorescencije interpretira se na osnovi visine titra protutijela te obrasca imunofluorescencije. Signifikantnim se smatra nalaz protutijela u visini iznad 1:80, dok je pozitivan nalaz preko 1:160. Pozitivan nalaz ANA nalazi se i u 20-30% zdravih pojedinaca no u nižem titru te u bolesnika sa SLE-om prije pojave simptoma bolesti.^{112,113} Nalaz ANA nema veću važnost u praćenju aktivnosti SLE-a.^{111,112}

1.4.2.2. Protutijela na dsDNA (ADNA)

Protutijela na dvostrukospiraliziranu DNK (ADNA, anti-dsDNA – prema engl. anti double stranded DNA) predstavljaju prototip autoantitijela specifičnih za SLE. Specifičnost anti-dsDNA protutijela za SLE je vrlo visoka, no senzitivnost je niža.¹¹⁴ Postoji nekoliko testova za dokazivanje anti-dsDNA protutijela: ELISA test, test imunofluorescencije s *Crithidia luciliae*, Farrov imunoprecipitacijski test. Najspecifičniji test za SLE je test imunofluorescencije s *Crithidia luciliae*, ali mu je senzitivnost niža nego pri korištenju ELISA-e. ELISA je brz, jednostavan i reproducibilan test te se stoga rutinski koristi u kliničkoj praksi.^{115,116} Najjača je klinička povezanost protutijela protiv dsDNA s lupusnim nefritisom. Ova su protutijela važna i u praćenju aktivnosti bolesti i prevenciji relapsa te odabiru adekvatne terapije. Posebno se to odnosi na lupusni nefritis zajedno s komponentama komplekta C3 i C4.¹¹⁷⁻¹²¹

1.4.2.3. Protutijela anti-Ro (SSA) i anti-La (SSB)

Protutijela anti-Ro/La (SSA, SSB) su prvotno otkrivena u bolesnika sa SLE-om i Sjögrenovom sindromom. Anti-Ro protutijela prisutna su u 25-40%, a anti-La u 10-15% bolesnika sa SLE-om. Učestalost pozitivnih nalaza ovih protutijela ovisi o korištenom testu. U detekciji tih protutijela koristi se nekoliko testova: ELISA test, indirektna imunofluorescencija ili RNA precipitacija.¹¹¹ Anti-Ro protutijela prisutna su u oko 70% bolesnika sa subakutnim kožnim lupusom i fotosenzitivnosti i u više od 80% bolesnica koje su rodile djecu sa srčanim blokom.^{122,123}

1.4.2.4. Protutijela anti-Sm i anti-U1RNP

Proteini Sm i RNP zajedno s uridinom bogatim malim nuklearnim RNA čine male nuklearne snRNP. Protein Sm nalazi se u svim molekulama snRNP, dok se RNP nalazi samo u molekulama U1 snRNP.

Protutijela anti-Sm prisutna su u oko 30% bolesnika sa SLE-om, a učestalost ovisi o vrsti korištenog testa te rasnim i genetičkim obilježjima istraživane kohorte.¹²⁴ Protutijela anti-Sm dokazuju se imunodifuzijom, imunoblotingom i testom ELISA. Visoko je specifično, gotovo isključivo pozitivno samo u bolesnika sa SLE-om te je i uvršteno u klasifikacijske kriterije ACR-a.⁹⁰ Protutijela anti-Sm ne možemo dokazati u zdravih pojedinaca ili u drugim bolestima vezivnog tkiva.¹²⁵ Klinički se porast titra protutijela anti-Sm povezuje s aktivnom bolešću i egzacerbacijom bolesti te sa serozitisom, Raynaudovim fenomenom, intersticijskom plućnom fibrozom, blažom renalnom afekcijom te rjeđom afekcijom centralnog živčanog sustava.¹²⁶⁻¹²⁹

Protutijelo anti-U1RNP pojavljuje se u miješanoj bolesti vezivnog tkiva i na neki način je njezin indikator (MCTD – prema engl. mixed connective tissue disease). Isto protutijelo može biti prisutno i u mnogim drugim upalnim bolestima vezivnog tkiva (sustavna skleroza, polimiozitis, Sjögrenov sindrom), no rijetko je pozitivno u SLE-u.¹³⁰

1.4.2.5. Antifosfolipidna protutijela

Antifosfolipidna protutijela, kao na primjer antikardiolipinska protutijela (aCL), i pozitivan lupusni antikoagulans test (LAC) jasno su povezani s tromboembolijskim incidentima, trombocitopenijom, valvularnim oštećenjima, spontanim pobačajima i ostalim manifestacijama sekundarnog APS-a u sklopu SLE-a. Protutijela na beta 2 glikoprotein-1 (β 2GP1) zajedno s aCL važan su etiološki uzročnik ubrzane ateroskleroze.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

1.4.2.6. Komplement

Aktivacija komplementa vrlo je važna komponenta u patofiziologiji SLE-a.¹³¹ Deficit ranih komponenti komplementa povezan je s povećanim rizikom od razvoja SLE-a, a isto tako potrošnja, odnosno, snižene vrijednosti komplementa u SLE-u govore u prilog aktivnosti bolesti. Mjere se i prate vrijednosti komponente komplementa C3 i C4 te ukupna hemolitička aktivnost komplementa (CH50). Niže vrijednosti komponenti komplementa C3 i C4 ili smanjen CH50 osobito uz porast protutijela anti-dsDNA označavaju aktivnost, odnosno egzacerbaciju bolesti.¹³²⁻¹³⁴ Potrošnja komponente komplementa C3 osjetljivija je za praćenje promjena aktivnosti SLE-a i procjenu uspjeha liječenja.

1.5. Dijagnoza

Dijagnoza sistemskog eritemskog lupusa postavlja se na temelju anamneze, kliničkog pregleda te niza laboratorijskih i slikovnih pretraga koje dobro upotpunjuju klinički pregled. Kako je spektar manifestacija bolesti širok, tako je ponekad širok i spektar potrebnih pretraga da bi se dijagnoza bolesti postavila i da bi se pratila njezina aktivnost.^{1,2,6} Tako je ponekad u postavljanju dijagnoze i evaluaciji bolesnika sa SLE-om potrebno koristiti razne nespecifične i specifične laboratorijske pretrage te invazivne metode – biospija bubrega, pleuralna punkcija ili punkcija ascitesa, biospija kože; slikovne metode – od običnih radiograma i angiografije do magnetske rezonance (MR) ili jednofotonske emisijske kompjuterizirane tomografije (SPECT – prema engl. Single Photon Emission Computed Tomography) mozga i leđne moždine.^{6,135} S obzirom na vrlo širok spektar manifestacija bolesti bilo je potrebno definirati kriterije za postavljanje dijagnoze kojima bi se olakšao rad kliničarima. Tako je 1982. godine ACR predložio klasifikacijske kriterije, revidirane 1997. godine, čija je namjena prije svega bila klasifikacija i standardizacija kohorti bolesnika za potrebe kliničkih ispitivanja i studija (Tablica 4). Prema navedenim kriterijima dijagnoza SLE-a temelji se na kumulativnom ispunjavanju 4 ili više klasifikacijskih kriterija od ukupno 11.^{90,136} Iako su kriteriji ACR-a prije svega klasifikacijski, u praksi se često koriste kao pomoćni dijagnostički kriteriji, pa stoga postoje bolesnici sa SLE-om koji ne zadovoljavaju ≥ 4 klasifikacijskih kriterija. S druge pak strane, postoje bolesnici koji prema kriterijima zadovoljavaju uvjete za postavljanje dijagnoze, a ne boluju od SLE-a. Zbog kompleksnosti osnovne bolesti, afekcije različitih organa i organskih sustava te komplikacija bolesti i terapije, bolesnicima koji boluju od SLE-a nužan je multidisciplinarni pristup i suradnja specijalista različitih struka.

1.6. Indeksi aktivnosti bolesti i oštećenja

Zbog potrebe praćenja aktivnosti sistemskog lupusa, odnosno da bi se na vrijeme započela ili modificirala terapija, od 1980. godine se pokušava napraviti odgovarajuće indekse kojima bi se ocjenjivala aktivnost bolesti i nastalo oštećenje.¹³⁷ Danas je u upotrebi nekoliko indeksa kojima se mjeri aktivnost bolesti i stupanj oštećenja.

S obzirom na to da ne postoji zlatni standard za procjenu aktivnosti bolesti, kao zlatni standard najčešće se uzima procjena nadležnog ordinarijusa. Da bi se donekle standardizirali kriteriji u svijetu, razvijeno je nekoliko indeksa aktivnosti bolesti (engl. disease activity indices). Dva su različita tipa indeksa aktivnosti – jedan tip indeksa procjenjuje opću aktivnost bolesti, a drugi je tip orijentiran na aktivnost bolesti u pojedinim organima. U prvu skupinu ubrajaju se indeksi ECLAM (prema engl. European Consensus Lupus Activity), SLAM (prema engl. Systemic Lupus Measure), SLEDAI (prema engl. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measurement) i LAI (prema engl. Lupus Activity Index). U drugu skupinu se ubraja indeks BILAG (prema engl. British Isles Assessment Group).¹³⁸

Tablica 4. Revidirani klasifikacijski kriteriji ACR-a za SLE 1997. godine⁹⁰

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

Svaki od navedenih indeksa ima prateći rječnik pojmova u kojem se definiraju pojedini entiteti te pojedini simptomi i znakovi bolesti iz indeksa. Neki od navedenih indeksa prate određeno razdoblje – posljednji mjesec, ili pak prate aktivnost bolesti posljednjih 10 dana. Iako je dokazana pouzdanost i podudarnost rezultata svih navedenih indeksa, od navedenih indeksa najčešće su u upotrebi SLEDAI, SLAM i LAI.^{139,140} Bitno je napomenuti da je u individualnom pristupu bolesniku u svakodnevnom radu i dalje zlatni standard stajalište nadležnog ordinarijusa.

Među indeksima oštećenja u upotrebi je klinički indeks koji je sastavila međunarodna grupa autora SLICC/ACR index (SLICC – prema engl. Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index; ACR – prema engl. American College Of Rheumatology).¹⁴¹ Taj indeks uključuje uz oštećenja nastala zbog osnovne bolesti i učestale komorbiditete u bolesnika sa SLE-om (npr. oštećenja nastala lijekovima). Da bi se neko oštećenje uvrstilo u indeks, mora biti trajno prisutno kroz period od 6 mjeseci.¹³⁸ Rana pojava oštećenja navedenih u indeksu, odnosno visok bodovni zbroj indeksa korelira s lošom prognozom i povećanim mortalitetom.¹⁴¹⁻¹⁴³

1.7. Klasifikacijski kriteriji

Razvojem medicinske struke i prateće tehnologije enigme iz prošlosti SLE-a počele su se razjašnjavati. Tako su do sada nepoznati etiološki i patogenetski mehanizmi bolesti u velikoj mjeri razjašnjeni. Rana dijagnostika i prepoznavanje šireg spektra manifestacija bolesti te bolje shvaćanje bolesti nametnuli su potrebu za jedinstvenom klasifikacijom bolesti kojoj bi bio cilj odrediti standardizirane kriterije kojima bi se uniformno ocjenjivala bolest. Tako bi se mogle formirati standardizirane kohorte za potrebe kliničkih istraživanja i studija širom svijeta. Američko reumatološko društvo izradilo je klasifikacijske kriterije za SLE 1982. godine koj su se održali u primjeni do danas uz jednu reviziju 1997. godine (Tablica 4).^{1,4,90,136} Studija za izradu klasifikacijskih kriterija provedena je 1982. godine na 177 bolesnika sa sistemskim lupusom i 162 zdrava ispitanika. Kriteriji su doneseni prema najčešće zastupljenim kliničkim i laboratorijskim manifestacijama bolesti. Prilikom revizije 1997. godine iz kriterija je izostavljen kriterij stanica LE.¹⁰⁹ Primarna namjena klasifikacijskih kriterija bila je, kao što je ranije spomenuto, standardiziranje kohorti bolesnika oboljelih od SLE-a za uključivanje u klinička ispitivanja i studije. Za uključivanje bolesnika određeno je da bolesnici moraju ispuniti 4 ili više kriterija ACR-a gledano kumulativno, dakle, cijelo vrijeme tijekom praćenja bolesnika. Takav način probira bolesnika ima specifičnost 96%, osjetljivost 96% i preciznost 96%.¹³⁶

Zbog dobrog opisa bolesti prema kliničkim i laboratorijskim manifestacijama kriteriji ACR-a često se koriste u svakodnevnom kliničkom radu kao praktični dijagnostički kriteriji. Međutim, izrađene su studije koje su testirale klasifikacijske kriterije ACR-a i koje su

pokazale da nemaju svi kriteriji jednaku težinu u postavljanju dijagnoze te da neki u svakodnevnom radu bitni parametri nisu uključeni u klasifikacijske kriterije.¹⁴³ Tijekom rutinskoga kliničkog rada također je uočeno da postoje bolesnici koji ne zadovoljavaju 4 ili više klasifikacijskih kriterija, a imaju jasno dijagnosticiran i liječen SLE i obrnuto, te da postoje bolesnici s ostalim sistemskim bolestima vezivnog tkiva koji zadovoljavaju 4 ili više klasifikacijskih kriterija a imaju drugu, jasno definiranu sistemsku upalnu bolest vezivnog tkiva.

Iz navedenoga je razvidno da je upotreba kriterija ACR-a u svakodnevnom kliničkom radu ograničena te se postavlja pitanje revizije i modifikacije navedenih kriterija.

1.8. Liječenje

Sistemski eritemski lupus je kompleksna, kronična, upalna, nezarazna, autoimuna bolest koja zahvaća različite organe i organske sustave. Također je bitno ponoviti kako su etiologija i patogeneza bolesti i dalje predmet brojnih istraživanja i studija te je zbog svega nevedenog liječenje SLE-a vrlo zahtjevno, kompleksno i teško. Bitno je napomenuti da do početka 2011. godine nije postojao niti jedan lijek registriran za liječenje SLE-a. S obzirom na to da se radi o rijetkoj bolesti, ograničen je i broj farmakoloških studija za ispitivanje i razvijanje novih lijekova.

Budući da je u podlozi bolesti upala, liječenje i kontroliranje upalne aktivnosti bolesti osnovni je cilj liječenja SLE-a. Osnovni je cilj prevencija oštećenja organa i organskih sustava uzrokovanih upalom.^{1,2,6,146,147} Takvo se liječenje uobičajeno postiže imunosupresijom.

Način liječenja i odabir terapije ovisi o aktivnosti bolesti te zahvaćenom organu, odnosno, organskom sustavu. Tako se u bolesnika s blagom kliničkom slikom bez značajnije afekcije organa/organskih sustava u terapiji koriste potporne mjere i protekcija te edukacija bolesnika – fotoprotekcija, lokalno liječenje kožnih promjena, poštuda od napora, savjetovanje bolesnika npr. prestanak pušenja, pravilna prehrana, savjeti o fizičkoj aktivnosti. Osim liječenja osnovne bolesti nužno je i potporno liječenje, odnosno liječenje drugih koegzistentnih bolesti i poremećaja od kojih su neki posljedice oštećenja u sklopu osnovne bolesti ili liječenja, npr. arterijska hipertenzija, terminalni stadij bubrežnog zatajenja, SAPS, infekcije, jatrogena šećerna bolest, dislipidemije, osteoporoza.¹

1.8.1. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID)

NSAID su lijekovi koji se u SLE-u primjenjuju zbog analgetskog i blagog protuupalnog djelovanja. Primjenjuju se u bolesnika s blagim lupusom prije uvođenja niske doze glukokortikoida i/ili antimalarika ili u kombinaciji s glukokortikoidima da bi se doza smanjila na

najmanju djelotvornu. Primjenjuju se u bolesnika s manifestacijama muskuloskeletnog sustava, blagim serozitisom ili za kontroliranje općih simptoma bolesti.¹⁴⁷

1.8.2. Glukokortikoidi

Glukokortikoidi su od uvođenja u terapiju SLE-a oko 1955. godine temelj liječenja SLE-a. Protuupalni učinak glukokortikoida nastupa brzo. Najčešće se primjenjuju peroralno ili intravenski – ovisno o manifestacijama ili težini bolesti. Peroralno se propisuju u niskoj dozi od 0,5 mg/kg tjelesne težine (TT) prednizolona (ili ekvivalenta) za blaže oblike bolesti, odnosno, u visokoj 1 mg/kg TT za teže oblike bolesti. U slučaju izrazito teške bolesti primjenjuju se i „pulsne“ doze glukokortikoida od 1 g metilprednizolona intravenski dnevno kroz tri dana. Po smirivanju bolesti, doza glukokortikoida se postupno smanjuje, a brzina smanjivanja i doza održavanja određuju se individualno temeljem prosudbe kliničara. Pri liječenju glukokortikoidima bitno je pratiti pojavu brojnih mogućih nuspojava lijeka.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸

1.8.3. Antimalarici

Uobičajeno se koriste u blažim oblicima bolesti, bez zahvaćanja vitalnih organa kada izostane povoljan učinak male doze NSAID-a i glukokortikoida. Koriste se u bolesnika s kožnim promjenama, artritismom ili općim simptomima. Najčešće korišten oblik je hidroklorokin. Početna doza je 400 mg peroralno. Procjena efekta liječenja radi se nakon 4-6 tjedana. Antimalarici imaju povoljan efekt i na lipidni profil bolesnika te smanjuju incidenciju tromboembolijskih incidenata.^{147,148}

1.8.4. Imunosupresivni lijekovi

Imunosupresivni lijekovi su uvedeni u liječenje SLE-a prije 30-ak godina. Upotreba im je najčešće ograničena na teže oblike SLE-a, osobito sa zahvaćanjem bubrega ili CNS-a.

Ciklofosamid je alkilirajući agens koji se koristi primarno u bolesnika s aktivnim lupusnim nefritisom. U provednim studijama uočen je bolji učinak primjene kombinacije glukokortikoida i ciklofosamida u pulsним dozama nego glukokortikoida samostalno. Također je primijećen jednaki efekt intravenske primjene ciklofosamida u pulsним dozama kao i pri dužoj peroralnoj primjeni, no uz manje nuspojava.^{61,147}

Azatioprin je analog purina i jedan je od najčešće propisanih imunosupresiva u liječenju SLE-a. Koristi se u liječenju bolesnika s čestim relapsima bolesti ovisnih o glukokortikoidima radi smanjivanja doze. Primjenjuje se peroralno u dozi od 2-3 mg/kg tjelesne mase na dan. Ciklosporin A inhibira kalcineurin i aktivaciju limfocita T. Najčešće se koristi u liječenju bolesnika s membranskom nefropatijom, kožnim osipima, trombocitopenijom i aplastičnom anemijom.^{6,147,150}

Mofetil mikofenolat je reverzibilni inhibitor inozin monofosfat dehidrogenaze, enzima bitnog u sintezi purina. Mofetil mikofenolat se najčešće koristi u bolesnika sa slikom lupusnog nefritisa, iako je sve češća njegova upotreba i u bolesnika s AIHA-om, trombocitopenijom ili refrakternim kožnim manifestacijama SLE-a.^{6,147,149}

Metotreksat je antimetabolit, antagonist folne kiseline. Rijetko se koristi u SLE-u, najčešće kod bolesnika s izraženim artritismom rezistentnim na primjenu glukokortikoida i antimalarika.⁶

1.8.5. Intravenski imunoglobulini (IVIg)

Intravenski imunoglobulini djeluju imunomodulatorno u SLE-u, no precizan mehanizam djelovanja nije poznat. Primjenjuju se u dozi od 400 mg/kg tjelesne mase na dan tijekom 5 dana. Najčešće se primjenjuju u teškoj trombocitopeniji, AIHA-u, vaskulitisu i kod bolesnika s neurološkim manifestacijama SLE-a.⁶

1.8.6. Transplantacija koštane srži

Transplantacija autolognih hematopoetskih matičnih stanica ubraja se u novije, zasad eksperimentalne oblike liječenja bolesnika s rezistentnim oblicima SLE-a.¹⁵¹

1.8.7. Budućnost liječenja SLE-a – biološka terapija

Zadnjih godina proveden je niz kliničkih studija koje se bave istraživanjem mogućnosti primjene bioloških lijekova u liječenju SLE-a. Tako su provedene studije koje su proučavale učinke različitih bioloških lijekova u SLE-u – lijekova s djelovanjem na limfocite B, limfocite T, kostimulacijske signalne puteve (CTLA-4), TNF (prema engl. Tumor Necrosis Factor), interferon (IFN), receptor interleukina 6 (IL-6R). Od lijekova koji djeluju na limfocite B potrebno je izdvojiti lijek s djelovanjem na depleciju limfocita B (rituksimab – kimerično monoklonsko protutijelo na CD20 antigen limfocita B) i lijek s djelovanjem na modulaciju limfocita B bez deplecije (ezpratuzumab - monoklonsko protutijelo na CD22 antigen limfocita B).^{152,153} Također je nužno spomenuti i monoklonsko protutijelo na stimulator limfocita B (BlyS – prema engl. B Lymphocyte Stimulator) – belimumab – humano monoklonsko protutijelo koje se veže na BlyS i inhibira njegov učinak.¹⁵⁴ Od blokatora TNF- α ispituje se učinak infliksimaba u bolesnika sa SLE-om (kimerično monoklonsko protutijelo na TNF- α) i etanercept (humani TNF- α receptor).¹⁵⁵ U kliničkim studijama je i abatacept – antitijelo usmjereno prema CTLA-4 (CTLA-4 – prema engl. Cytotoxic T-lymphocyte Antigen 4) kostimulacijskoj molekuli koju blokira. Ispituje se i monoklonsko protutijelo na receptor za IL-6 (IL-6R) – tocilizumab.^{147,151,156}

1.9. Epidemiologija

1.9.1. Opći epidemiološki podatci i utjecaj dobi, spola i rase

U povijesti istraživanja SLE-a provedeno je i provodi se veliki broj epidemioloških studija. Cilj epidemioloških studija je procjena morbiditeta i mortaliteta različitih populacija te procjena različitih faktora koji na njih utječu (geografski čimbenici, etnički čimbenici, populacijski čimbenici, čimbenici okoliša).¹⁵⁷⁻¹⁵⁹

Analiziramo li podatke iz recentne literature, različite epidemiološke studije provedene u svijetu jasno prikazuju razlike u morbiditetu i mortalitetu ovisno o dobi, spolu, rasi i socioekonomskom statusu ispitanika. Tako studija provedena u Birminghamu (Engleska) opisuje pet puta veću prevalenciju u afro-karipskoj populaciji (111,8/100.000 stanovnika) i dva puta veću u azijskoj populaciji (46,7/100.000 stanovnika) u odnosu na bjelačku populaciju (20,7/100.000 stanovnika).¹⁶⁰ Brojne su studije u kojima se primjećuju razlike u učestalosti SLE-a ovisno o mjestu gdje je provedena studija, socioekonomskom statusu promatrane populacije te okolišnim i genetskim čimbenicima.^{161,162} Prevalencija i incidencija također ovise i o spolu. Sistemski eritemski lupus je bolest koja dominantno zahvaća žene generativne dobi te se odnos između oboljelih žena i muškaraca kreće od 9:1 do 15:1 ovisno o studijama.^{1,3-6,163} U studiji provedenoj na Islandu godišnja incidencija za žene je iznosila 5,8 novooboljelih na 100.000 stanovnika, dok je za muškarce iznosila 0,8 novooboljelih na 100.000 stanovnika.¹⁶⁴ U studiji provedenoj u Hrvatskoj prosječna dob bolesnika koji su bili uključeni u studiju iznosila je 46,11 godina, pri čemu je prosječna dob za žene iznosila 46,93 godina, a za muškarce 38 godina.^{165,166}

1.9.2. Prevalencija

Ukupna prevalencija SLE-a varira u različitim studijama u svijetu od 12 do 50,8 bolesnika na 100.000 stanovnika. Te razlike u prevalenciji između provedenih studija posljedica su različitih etničkih obilježja populacija u kojima su studije provedene te samog nacrt studije, odnosno načina prikupljanja podataka. Tako je u studiji provedenoj u Rochesteru (SAD) prevalencija u bjelačkoj populaciji iznosila 40/100.000 stanovnika, pri čemu je u muškaraca bila 19/100.000, a u žena 54/100.000 stanovnika.¹⁶⁷ U studiji provedenoj u New Yorku (SAD), u koju je bila uključena i bjelačka i afro-američka populacija, ukupna prevalencija iznosila je 14,6/100.000 stanovnika, dok je u afro-američkoj populaciji prevalencija bila oko 3 puta veća.¹⁶⁸ U studijama provedenim u Europi ukupna prevalencija je iznosila 12,5-39/100.000 stanovnika. Pri tome je prevalencija u studiji provedenoj u Engleskoj i Walesu, gdje je u studiju uključena samo ženska populacija, iznosila 12,5/100.000, dok je u studiji provedenoj u Švedskoj prevalencija iznosila 39/100.000 stanovnika.^{169,170}

1.9.3. Incidencija

U studijama provedenim u Sjedinjenim Američkim Državama godišnja incidencija se kretala između 1,8 u studiji provedenoj u Rochesteru i 7,6 novooboljelih na 100.000 stanovnika u San Franciscu.^{167,171} Novija studija provedena u Rochesteru 1999. godine promatrala je incidenciju od 1980. do 1992. godine te je primijećen porast incidencije u odnosu na izračunatu incidenciju za istu populaciju u odnosu na studije koje su pratile incidenciju od 1950. do 1979. godine s 1,51 novooboljelih na 100.000 stanovnika na 5,56 novooboljelih na 100.000 stanovnika.¹⁷² Slično je i u europskim studijama, konkretno u Danskoj, primijećen je porast incidencije uspoređujući 1980. godinu i 1994. godinu sa 1/100.000 na 3,6/100.000.¹⁷³ Nived i Stahl-Hallengren su u studijama provedenim u Švedskoj u razdoblju od 1981. do 1991. godine imali ujednačenu incidenciju koja je iznosila 4,8 novooboljelih na 100.000 stanovnika.^{170,174}

1.9.4. Prognoza, preživljavanje i mortalitet

Prognoza i preživljavanje bolesnika sa SLE-om značajno se poboljšala u posljednjih 60-ak godina. Tako provedene studije izvještavaju o 82-95% 5-godišnjem preživljavanju, 92% 10-godišnjem i oko 70% 20-godišnjem preživljavanju bolesnika sa SLE-om.^{51,175} Usprkos ranijem postavljanju dijagnoze, boljoj suportivnoj i specifičnoj terapiji te posljedično tome boljoj prognozi i značajno većem preživljavanju bolesnika sa SLE-om, i dalje je očekivano trajanje života u bolesnika sa SLE-om kraće nego u općoj populaciji.^{176,177} Različite studije provedene u svijetu pokazuju različite podatke o smrtnosti, a navedene razlike rezultat su heterogenosti populacije uključene u studije (rasa, dob, spol, socioekonomski čimbenici, trajanje bolesti, geografski čimbenici).¹⁷⁸⁻¹⁸⁰ Prema velikim multicentričnim europskim studijama petogodišnja smrtnost bolesnika sa SLE-om kreće se oko 4,5%^{51,175}

Provedene su brojne studije koje su analizirale čimbenike koji određuju ishod bolesti i utječu na smrtnost bolesnika oboljelih od SLE-a. Među navedenim čimbenicima ističu se spol, starost bolesnika pri početku bolesti, rasa, socioekonomski status, konkomitantne/sekundarne infekcije, terapija primijenjena u liječenju bolesnika, oštećenje organa uzrokovano lupusom i drugi.¹⁸¹

Muški spol povezan je s većim mortalitetom, prema Preteu i povećanim jednogodišnjim mortalitetom.¹⁸² Iako je prema studiji koju je proveo Fromiga pojava bolesti u starijoj životnoj dobi povezana s blažim kliničkim tijekom (manja učestalost afekcije CNS-a i nefritisa), smrtnost od SLE-a se u starijoj populaciji (>50 godina) povećava za 28% svakih 10 godina nakon 50. godina života.¹⁸³ Komorbiditeti povezani sa starijom dobi nezavisni su čimbenik povećanog mortaliteta u populaciji bolesnika sa SLE-om starijoj od 50 godina.^{184,185}

U više studija istraživao se utjecaj rase na mortalitet i ishod bolesti, pa je tako u studiji LUMINA prikazana lošija prognoza za afroameričku populaciju i hispanoameričku populaciju, dok je najbolji ishod s najmanje oštećenja uzrokovanih bolesti pokazan za bjelačku populaciju.¹⁷⁹ No, uzrok povećane smrtnosti nije strogo povezan s rasom već i sa socioekonomskim položajem promatrane populacije.

Multicentrična studija provedena u SAD-u promatrala je utjecaj edukacije na smrtnost od SLE-a, pri čemu su se dobiveni podatci razlikovali u bjelačkoj populaciji od afroameričke i azijsko-pacifičke skupine otočkih žena. U toj studiji bijelci s višim stupnjem edukacije imali su niži mortalitet zbog SLE-a, dok se u druge dvije promatrane skupine niži stupanj edukacije povezivao s nižom smrtnosti od SLE-a.¹⁸⁷

Veliki je broj studija koje su istraživale i uglavnom dokazale negativni utjecaj raznih faktora na preživljavanje i prognozu bolesti – nefritis, afekcija CNS-a, česte egzacerbacije i dugotrajna aktivnost bolesti, rano nastala oštećenja organa uzrokovana SLE-om, povećana učestalost sekundarnih infekcija, ubrzana ateroskleroza i koronarna bolest, metabolički poremećaji, komplikacije terapije i drugi.^{61,143,188-196}

2. HIPOTEZA, CILJEVI I SVRHA ISTRAŽIVANJA

2.1. Hipoteza

U Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta i KBC-a Zagreb (u daljem tekstu Zavod) kontrolira se prema našim pretpostavkama do 40% bolesnika sa SLE-om koji žive u Republici Hrvatskoj. Prema Zavodu, prema našim spoznajama, gravitiraju bolesnici iz cijele Republike Hrvatske, odnosno iz svih njezinih županija, no dominantno populacija Sjeverozapadne Hrvatske koja obuhvaća Grad Zagreb, Zagrebačku, Krapinsko-zagorsku, Varaždinsku, Koprivničko-križevačku i Međimursku županiju (što je prema preliminarnim podacima popisa stanovništva iz 2011. g. oko 38,32% stanovništva RH).¹⁹⁷ Republika Hrvatska naseljena je gotovo isključivo bjelačkom populacijom, srednje je ekonomske razvijenosti i ima dobro organiziranu zdravstvenu zaštitu, te stoga ne očekujemo da se dobiveni podatci znatno razlikuju od istih podataka za europske zemlje. Moguća odstupanja mogu biti posljedica korištenja različitih metoda pri probiru i analizi bolesnika u skupini, a možda i specifičnosti promatrane skupine bolesnika.

2.2. Ciljevi istraživanja

Ciljevi istraživanja su:

- ustanoviti deskriptivno-epidemiološke pokazatelje u promatranoj skupini bolesnika;
- ustanoviti broj i učestalost pojedinačnih klasifikacijskih kriterija ACR-a u promatranoj skupini bolesnika u dva različita vremena;
- ustanoviti broj i učestalost pojedinih podkriterija unutar klasifikacijskih kriterija ACR-a u promatranoj skupini bolesnika u dva različita vremena;
- usporediti dobivene podatke s podacima iz dostupne literature.

2.3. Svrha istraživanja i očekivani znanstveni doprinos

Budući da ne postoje relevantni podaci o epidemiološkim obilježjima sustavnog eritemskog lupusa u Republici Hrvatskoj kao cijelini niti za područje Grada Zagreba i Zagrebačke županije (postoje podaci za Istočnu Hrvatsku), rezultati predloženog istraživanja predstavljat će značajan znanstveni, ali i neposredni stručni doprinos. Odredit će se broj bolesnika koji se kontroliraju i liječe u Zavodu te njihova epidemiološka obilježja (dob, spol, dob pri postavljanju dijagnoze i pri završetku studije, mjesto odnosno županiju prebivališta). Također će se odrediti karakteristike bolesnika koje se tiču same bolesti (za bolest specifične kliničke i laboratorijske pretrage, zastupljenost klasifikacijskih kriterija). Odredit će se i prosječna dužina trajanja bolesti u obrađivanoj skupini bolesnika. Na taj način dobit će se

uvid u kliničke i epidemiološke karakteristike naših bolesnika koje će se moći usporediti s podacima dobivenim u istraživanju provedenom u Istočnoj Hrvatskoj te s, u literaturi opisivanom, europskom populacijom. Preliminarna provedena istraživanja govore da se naša populacija ne razlikuje bitno od europske (dominantno bjelačke) populacije.¹⁶⁶

Ovo istraživanje je izvorno jer nije provedena niti jedna epidemiološka studija za bolesnike koji se kontroliraju u Zavodu kao niti za Republiku Hrvatsku u cjelini. Rezultati ovog istraživanja predstavljaju osnovne rezultate na temelju kojih će se izvoditi daljnja istraživanja SLE-a u sklopu projekta koji se provodi u Zavodu.

Prema dobivenim rezultatima mislimo da će, među ostalim, biti moguće bolje planirati zdravstvenu zaštitu, troškove hospitalizacija i edukaciju kadra potrebnog za zbrinjavanje ovih bolesnika. Dobiveni rezultati i formirana baza podataka mogli bi s podacima iz ostalih centara u našoj zemlji činiti osnovu nacionalnog registra bolesnika sa SLE-om.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

U ovom radu koji predstavlja retrospektivnu epidemiološko-opservacijsku studiju uključeni su svi bolesnici Zavoda koji su kontrolirani, liječeni ili opservirani stacionarno ili poliklinički pod dijagnozom sistemskog eritemskog lupusa od 1979. godine, odnosno od osnutka Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju, a koji su i u vrijeme provođenja studije u redovitoj kontroli liječnika u Zavodu. Za svakog od bolesnika uključenih u studiju analizirani su opći podatci (dob u vrijeme postavljanja dijagnoze, dob u vrijeme provođenja studije, prosječno trajanje bolesti, spol, mjesto stanovanja) te zastupljenost svakog pojedinog klasifikacijskog kriterija ACR-a kao i zastupljenost pojedinih podkriterija koji definiraju glavne kriterije ACR-a.

Nadalje, prikupljeni su i analizirani isti podatci za grupu bolesnika koja je objedinjavala bolesnike s dijagnozom SLE-a i sindromom preklapanja koja je uključivala SLE kao jednu od definiranih bolesti vezivnog tkiva.

3.1.1. Metode probira bolesnika u promatranu skupinu (kriteriji uključivanja bolesnika u studiju)

Za izradu rada pregledana je cjelokupna dokumentacija bolesnika koji su obrađivani, liječeni ili opservirani u Zavodu – ukupno nešto više od 30.000 bolesničkih kartona. Pri prvom pregledu arhiva medicinske dokumentacije izdvojena je medicinska dokumentacija svih bolesnika koji su tijekom reumatoloških kontrola u Zavodu imali neku od navedenih radnih dijagnoza: SLE, LE (lupus eritematosus), DLE, SCLE, antifosfolipidni sindrom (primarni ili sekundarni), sindrom preklapanja, miješana bolest vezivnog tkiva (MCTD – prema engl. Mixed Connective Tissue Disease), nediferencirana bolest vezivnog tkiva (UCTD – prema engl. Undifferentiated Connective Tissue Disease), Raynaudov sindrom, citopenija, aftozni stomatitis, vaskulitis, glomerulonefritis, poliartralgije.

Nakon završenog prvog pregleda medicinske dokumentacije izdvojeni su bolesnički kartoni s gore navedenim dijagnozama. Potom je analiziran svaki od izdvojenih bolesničkih kartona te su probrani samo bolesnički kartoni bolesnika čija je radna dijagnoza bila SLE ili suspektni SLE te sindrom preklapanja bolesti u kojemu je jedna od bolesti bila SLE.

Probrani bolesnički kartoni su tada detaljno analizirani prema revidiranim klasifikacijskim kriterijima ACR-a iz 1982. godine i osuvremenjenoj inačici iz 1997. godine te su izdvojeni kartoni bolesnika koji su simultano ili kumulativno zadovoljavali 4 ili više klasifikacijskih kriterija.^{90,136}

Sljedeći kriterij za uključivanje bolesnika u analiziranu skupinu bila je redovitost kontrole jednog od subspecijalista Zavoda. Kao pokazatelj redovitosti kontrole uzeto je da vremenski interval od zadnje kontrole do vremena analiziranja podataka za ovaj rad nije bio duži od 3 godine (Slika 1).

3.1.2. Metode isključivanja bolesnika iz promatrane skupine (kriteriji isključivanja bolesnika iz studije)

Pri prvom probiru i analizi bolesničkih kartona iz studije su isključeni svi bolesnici koji su imali dijagnozu DLE, SCLE, LE, MCTD, UCTD, primarni antifosfolipidni sindrom, Raynaudov sindrom, citopenije, vaskulitis, glomerulonefritis, aftozni stomatitis, poliartralgijske.

Pri drugom probiru bolesničkih kartona iz skupine su izdvojeni kartoni bolesnika koji u trenutku provođenja studije nisu simultano ili kumulativno zadovoljavali 4 ili više klasifikacijskih kriterija ACR-a.

Nakon analize tako dobivene skupine bolesnika izdvojeni su i svi bolesnici sa SLE-om ili sindromom preklapanja koji su zadovoljavali 4 ili više klasifikacijskih kriterija ACR-a ali nisu bili u redovitoj kontroli u jednoj od subspecijalističkih ambulanti Zavoda (nisu bili u kontroli tijekom 3 godine prije početka provođenja ove studije).

Sljedeći kriterij isključivanja bolesnika iz studije bio je kriterij državljanstva, odnosno, zdravstvenog osiguranja – iz studije su isključeni svi bolesnici koji nisu državljani Republike Hrvatske, odnosno, oni koji nisu osiguranici Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje.

Zbog potrebe analize bolesnika koji boluju samo od SLE-a izdvojeni su bolesnici koji boluju od sindroma preklapanja u kojem je SLE samo jedna od komponenti.

Koristeći navedene metode (kriterije) uključivanja i isključivanja bolesnika, iz početne skupine formirana je skupina bolesnika koji boluju od SLE-a i sindroma preklapanja (pri čemu je jedna od definiranih sistemskih upalnih bolesti SLE), a potom su još izdvojeni bolesnici sa sindromom preklapanja te je na taj način dobivena skupina bolesnika koji boluju od SLE-a (Slika 1).

3.2. Metode istraživanja

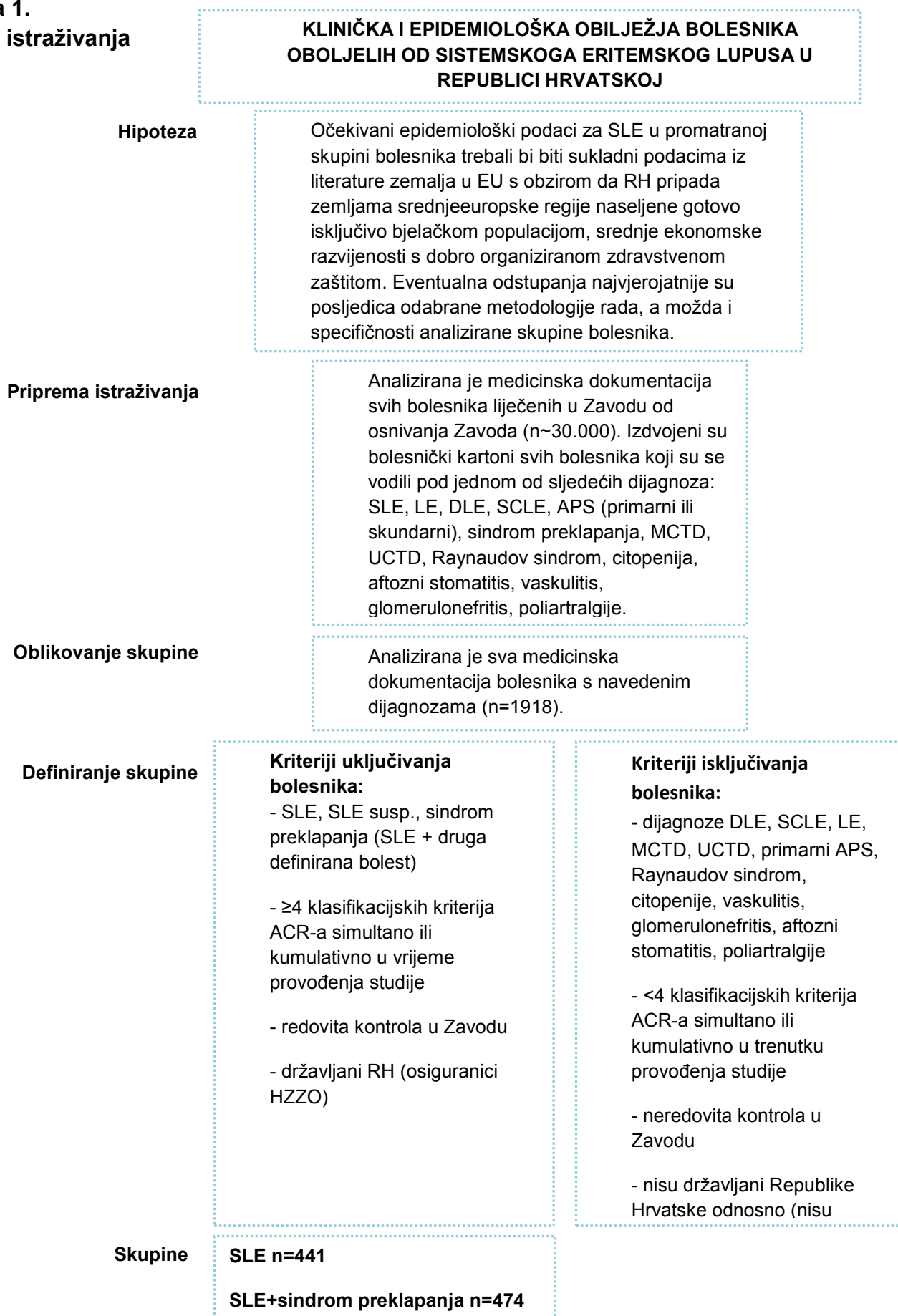
Koristeći navedene metode probira te kriterije uključivanja/isključivanja bolesnika, formirane su dvije skupine bolesnika: 1. skupina bolesnika koji boluju od SLE-a i sindroma preklapanja (SLE + još jedna definirana sistemska upalna bolest) i 2. skupina bolesnika koji boluju od „čistog“ SLE-a. Nakon formiranja definiranih skupina bolesnika analizirana su opća obilježja promatranih skupina kao i zastupljenost pojedinih klasifikacijskih kriterija ACR-a, za svaku od navedenih skupina te odvojeno za muške i ženske bolesnike. Dobiveni podatci uspoređivani su s podacima iz recentne svjetske literature.

Za tako definirane skupine bolesnika određeni su sljedeći deskriptivno-epidemiološki parametri:

- dob bolesnika u vrijeme provođenja studije (prosjeak, raspon, medijan);
- dob bolesnika pri postavljanju dijagnoze (prosjeak, raspon, medijan);
- vrijeme trajanja bolesti (prosjeak, raspon, medijan);
- mjesto stanovanja bolesnika (županija);
- broj klasifikacijskih kriterija u vrijeme postavljanja dijagnoze (prosjeak, raspon, medijan);
- broj klasifikacijskih kriterija u vrijeme provođenja studije (prosjeak, raspon, medijan);
- učestalost pojedinačnih klasifikacijskih kriterija u vrijeme postavljanja dijagnoze;
- učestalost pojedinačnih klasifikacijskih kriterija u vrijeme provođenja studije;
- učestalost pojedinih podkriterija (kliničkih i laboratorijskih manifestacija bolesti) u vrijeme postavljanja dijagnoze;
- učestalost pojedinih podkriterija (kliničkih i laboratorijskih manifestacija bolesti) u vrijeme zadnjeg pregleda (vrijeme provođenja studije).

Ovaj je rad dizajniran kao retrospektivna opservacijska studija koja opisuje pojedina obilježja pomno probrane skupine bolesnika oboljelih od SLE-a. Prikupljene varijable (obilježja) obradili smo metodama deskriptivne statistike. Statistička obrada i analiza provedene su ručno i računalnim programom (Excel 2007- Microsoft®). Za svaku varijablu našeg interesa izračunata je minimalna i maksimalna vrijednost, medijan, aritmetička sredina. U analizi pojedinih podataka korišten je hi-kvadrat test (χ^2 test) i Fischerov egzaktni test. Svi dobiveni rezultati prikazani su tabelarno i grafički.

Slika 1.
Plan istraživanja



4. REZULTATI

4.1 Opće značajke

U Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta i KBC-a Zagreb kontrolira se prema našoj procjeni do 40% bolesnika oboljelih od SLE-a. U Zavod gravitiraju prije svega bolesnici iz grada Zagreba i okolnih županija - Zagrebačke županije, Krapinsko-zagorske županije, Varaždinske županije, Međimurske županije, Koprivničko-križevačke županije, Bjelovarsko-bilogorske županije i Sisačko-moslavačke županije. No, nerijetko su u Zavodu liječeni i bolesnici iz ostalih županija diljem Republike Hrvatske. Od osnivanja 1979. godine u poliklinici Zavoda pregledano je oko 30.000 bolesnika s reumatološkim, imunološkim ili alergološkim poremećajima. U ovoj studiji pregledano je i analizirano svih 30.000 bolesničkih kartona te su izdvojeni bolesnički kartoni, a potom i povijesti bolesti bolesnika koji su se liječili i kontrolirali sa sljedećim dijagnozama: SLE, LE (lupus eritematosus), DLE, SCLE, antifosfolipidni sindrom (primarni ili sekundarni), sindrom preklapanja, miješana bolest vezivnog tkiva (MCTD), nediferencirana bolest vezivnog tkiva (UCTD), Raynaudov sindrom, citopenija, aftozni stomatitis, vaskulitis, glomerulonefritis, poliartralgije (Slika 2).

4.2. Ukupan broj bolesnika liječenih i kontroliranih u Zavodu s dijagnozom SLE-a i sindromom preklapanja

Prvim probirom izdvojeno je 1.918 bolesničkih kartona koji su pripadali bolesnicima liječenim i kontroliranim s jednom od sljedećih dijagnoza: SLE, LE (lupus eritematosus), DLE, SCLE, antifosfolipidni sindrom (primarni ili sekundarni), sindrom preklapanja, miješana bolest vezivnog tkiva (MCTD), nediferencirana bolest vezivnog tkiva (UCTD), Raynaudov sindrom, citopenija, aftozni stomatitis, vaskulitis, glomerulonefritis, poliartralgije.

U drugom probiru izdvojeni su bolesnički kartoni bolesnika čija je radna dijagnoza bila SLE ili suspektni SLE te sindrom preklapanja bolesti u kojemu je jedna od definiranih bolesti sastavnica bila SLE. Učinjenom analizom i probirom izdvojeno je 1.305 bolesničkih kartona koji su potom detaljnije analizirani. U toj skupini 1.193 bolesnika imala su dijagnozu SLE-a, dok je 112 bolesnika imalo dijagnozu sindroma preklapanja (Slika 2).

Analizom probranih kartona iz daljnjeg ispitivanja isključeno je 527 bolesnika koji su imali nepotpuni, odnosno, pretklinički SLE. Drugim riječima, oni su kumulativno zadovoljavali manje od 4 klasifikacijska kriterija ACR-a. Isključivanjem tih bolesnika iz daljnjeg ispitivanja formirana je skupina od 778 bolesnika koji boluju od SLE-a (718 bolesnika) ili bolesti preklapanja (60 bolesnika) (Slika 2).

Slika 2.
Plan istraživanja

**KLINIČKA I EPIDEMIOLOŠKA OBILJEŽJA BOLESNIKA
OBOLJELIH OD SISTEMSKOGA ERITEMSKOG LUPUSA U
REPUBLICI HRVATSKOJ**

Hipoteza

Očekivani epidemiološki podaci za SLE u promatranoj skupini bolesnika trebali bi biti sukladni podacima iz literature zemalja u EU s obzirom da RH pripada zemljama srednjeeuropske regije naseljene gotovo isključivo bjelačkom populacijom, srednje ekonomske razvijenosti s dobro organiziranom zdravstvenom zaštitom. Eventualna odstupanja najvjerojatnije su posljedica odabrane metodologije rada, a možda i specifičnosti analizirane skupine bolesnika.

Priprema istraživanja

Analizirana je medicinska dokumentacija svih bolesnika liječenih u Zavodu od osnivanja Zavoda (n~30.000). Izdvojeni su bolesnički kartoni svih bolesnika koji su se vodili pod jednom od sljedećih dijagnoza: SLE, LE, DLE, SCLE, APS (primarni ili sekundarni), sindrom preklapanja, MCTD, UCTD, Raynaudov sindrom, citopenija, aftozni stomatitis, vaskulitis, glomerulonefritis, poliartralgije.

Oblikovanje skupine

Analizirana je sva medicinska dokumentacija bolesnika s navedenim dijagnozama (n=1918).

Definiranje skupine

**Kriteriji uključivanja
bolesnika:**

- SLE, SLE susp., sindrom preklapanja (SLE + druga definirana bolest)
- ≥4 klasifikacijskih kriterija ACR-a simultano ili kumulativno u vrijeme provođenja studije
- redovita kontrola u Zavodu
- državljani RH (osiguranici HZZO)

**Kriteriji isključivanja
bolesnika:**

- dijagnoze DLE, SCLE, LE, MCTD, UCTD, primarni APS, Raynaudov sindrom, citopenije, vaskulitis, glomerulonefritis, aftozni stomatitis, poliartralgije
- <4 klasifikacijskih kriterija ACR-a simultano ili kumulativno u trenutku provođenja studije
- neredovita kontrola u Zavodu
- nisu državljani Republike Hrvatske odnosno (nisu

Skupine

SLE n=441

SLE+sindrom preklapanja n=474

Iz ispitivanja su isključeni i bolesnici koji nisu u redovitim kontrolama liječnika Zavoda. Kao kriterij redovite kontrole uzeto je razdoblje od posljednje 3 godine. Drugim riječima, iz studije su isključeni svi bolesnici sa SLE-om ili sindromom preklapanja koji nisu bili na redovitoj kontroli posljednje 3 godine od provođenja ovog istraživanja (dakle, svi bolesnici koji nisu bili kontrolirani u Zavodu od 2008. godine). Na taj način iz studije su isključeni i bolesnici koji su umrli prije 3 ili više godina te bolesnici koji su u Zavodu pregledani te su se nastavili liječiti i kontrolirati u nadležnim institucijama prema mjestu prebivališta. Uvođenjem ovog kriterija iz studije je isključeno još 292 bolesnika koji nisu zadovoljavali kriterij redovite kontrole. Za još 3 bolesnika, zbog retrospektivne prirode istraživanja, nismo bili u mogućnosti evidentirati datum zadnje kontrole te su i ti bolesnici isključeni iz daljnjeg istraživanja. Tako je formirana skupina od 483 bolesnika sa SLE-om (450 bolesnika) ili sindromom preklapanja (33 bolesnika) koji su simultano ili kumulativno zadovoljavali 4 ili više kriterija ACR-a, a bili su u redovitoj kontroli (Slika 2).

S obzirom da se navedeno istraživanje odnosi na građane Republike Hrvatske, odnosno, osiguranike Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, iz daljnjeg su istraživanja isključeni bolesnici koji nisu državljani Republike Hrvatske, odnosno, oni koji nisu osiguranici Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Tako je isključeno još 9 bolesnika, te je novoformirana skupina brojila 474 bolesnika (421 žena i 53 muškarca) sa SLE-om (441 ukupno, 389 žena i 52 muškarca) i sindromom preklapanja (33 ukupno, 32 žene i 1 muškarac) čiji su bolesnički kartoni i povijesti bolesti dalje detaljno analizirani (Slika 2).

Formirana je i detaljno analizirana skupina od 474 bolesnika (421 žena i 53 muškarca; omjer 7,90:1) sa SLE-om (441 ukupno, 389 žena i 52 muškarca; omjer 7,48:1) i sindromom preklapanja (33 ukupno, 32 žene i 1 muškarac), a koji su zadovoljavali 4 ili više klasifikacijskih kriterija, koji su u redovitoj kontroli te su državljani Republike Hrvatske i osiguranici Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (Slika 2).

Tijekom istraživanja posebno je izdvojena i analizirana skupina bolesnika koji boluju od SLE-a, a koja je brojila 441 bolesnika (389 žena i 52 muškarca). Razlog izdvajanja ove skupine bolesnika bila je nedovoljno jasno definirana upotreba klasifikacijskih kriterija ACR-a u bolesnika sa sindromom preklapanja, točnije kriterij neerozivnog artritisa u bolesnika sa sindromom preklapanja reumatoidnog artritisa i sistemskog eritemskog lupusa (Slika 2).

4.3. Bolesnici liječeni od SLE-a i bolesti preklapanja

4.3.1. Dob bolesnika u vrijeme postavljanja dijagnoze i razdioba prema spolu

U skupini bolesnika oboljelih od SLE-a i bolesti preklapanja u vrijeme postavljanja dijagnoze imali smo podatke za 395 bolesnika (351 žena, 44 muškarca). Za 79 bolesnika (70 žena, 9 muškaraca) nismo imali primjerene podatke. Podatci nisu bili dostupni zbog

retrospektivne prirode studije. Naime, za određeni broj bolesnika nije nam bio dostupan podatak o godini postavljanja dijagnoze zato što je dijagnoza bila postavljena u jednom od drugih centara u Republici Hrvatskoj gdje su bolesnici bili inicijalno liječeni, a nije nam bila dostupna sva medicinska dokumentacija (otpisna pisma iz navedenih ustanova).

Prosječna dob za navedenu skupinu u vrijeme postavljanja dijagnoze bila je 36,69 godina, pri čemu je prosječna dob za žene iznosila 36,56 godina, a za muškarce 37,75 godina. Medijan dobi postavljanja dijagnoze za skupinu iznosio je 35, za skupinu žena 35, a za skupinu muškaraca 38. Raspon dobi za skupinu iznosio je 4-78, dok je za skupinu žena iznosio 10-78, a za skupinu muškaraca 4-64 godine (Tablica 5). Gledajući dobnu razdiobu bolesnika, najviše je bolesnika iz skupine u vrijeme dijagnoze bilo u dobi između 20 i 29 godina - 115 bolesnika. Pri postavljanju dijagnoze najmanje je bolesnika bilo dječje dobi (mlađe od 10 godina), samo 1 bolesnik (Tablica 6, Slika 3).

4.3.2. Dob bolesnika pri zadnjem pregledu i raspodjela prema spolu

U vrijeme provođenja studije bili su nam poznati podatci o dobi pri zadnjem pregledu za svih 474 bolesnika uključenih u skupinu (421 žena, 53 muškaraca).

Prosječna dob bolesnika uključenih u studiju u vrijeme zadnjeg pregleda iznosila je 48,03 godine. Za skupinu žena prosječna starost u vrijeme zadnjeg pregleda bila je 48,14, dok je za skupinu muškaraca prosječna starost bila 47,09 godina. Medijan dobi pri zadnjem pregledu iznosio je za skupinu 48,5, za skupinu žena 48, a za skupinu muškaraca 49. Najmlađa bolesnica je pri zadnjem pregledu imala 17 godina, dok je najstarija bolesnica u skupini bila stara 84 godine. Najmlađi bolesnik je bio star 23 godine, dok je najstariji bolesnik pri zadnjem pregledu imao 72 godine (Tablica 7). Najveći broj bolesnika (125 bolesnika) je u vrijeme provođenja studije bio u dobnoj skupini između 50 i 59 godina (Tablica 8, Slika 4).

4.3.3. Vrijeme praćenja bolesnika i razdioba prema spolu

S obzirom na to da za 79 od ukupno 474 bolesnika zbog retrospektivne prirode studije nismo imali podatak o vremenu postavljanja dijagnoze, za iste bolesnike nije bilo moguće izračunati niti vrijeme praćenja bolesnika. Stoga se dolje navedni rezultati odnose na 395 bolesnika (351 žena, 44 muškarca) za koje su podatci o vremenu postavljanja dijagnoze bili poznati.

Prosječno vrijeme praćenja bolesnika oboljelih od SLE-a i sindroma preklapanja iznosilo je 11,65 godina. Za žensku populaciju vrijeme je iznosilo 11,75, dok je za muškarce u skupini iznosilo 10,84 godine. Medijan vremena praćenja za grupu bio je 11, za žene također 11, dok je za muškarce bio 9. Bolesnik koji je najkraće u kontroli bio je kontroliran manje od godinu dana, dok je bolesnik s najdužim vremenom redovitih kontrola bio u kontroli 37 godina (Tablica 9).

Tablica 5. Skupina bolesnika sa SLE-om i sindromom preklapanja. Prosječna dob, medijan i raspon dobi bolesnika u vrijeme postavljanje dijagnoze - razdioba prema spolu (podatci poznati za 395 bolesnika, 351 žena i 44 muškarca)

	N	Prosječna dob (godine)	Standardna devijacija	Medijan dobi	Raspon dobi (godine)
Žene	351	36,56	14,84	35	10-78
Muškarci	44	37,75	14,37	38	4-64
Skupina*	395	36,69	14,76	35	4-78

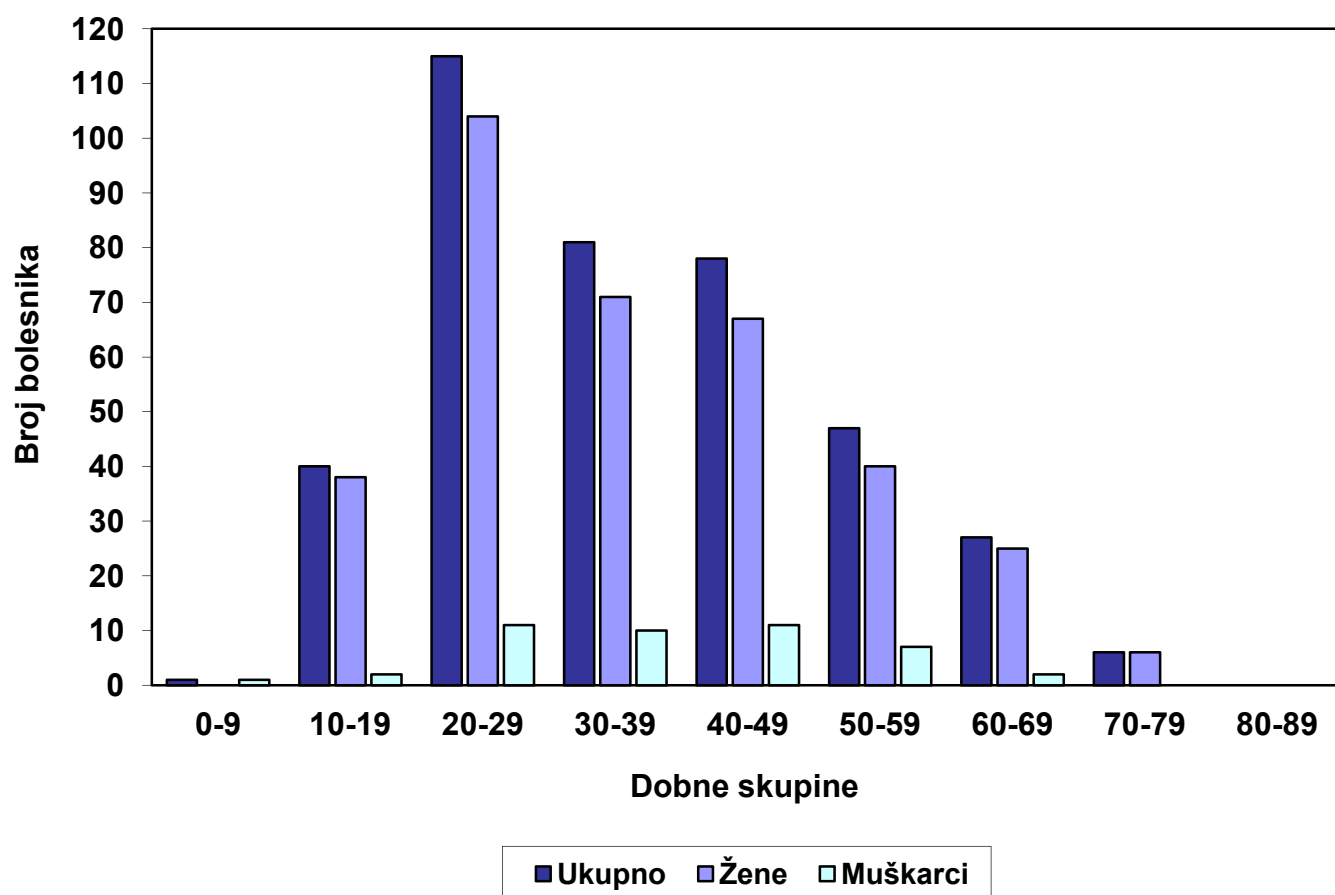
* skupina = žene + muškarci

Tablica 6. Skupina bolesnika sa SLE-om i sindromom preklapanja. Razdioba bolesnika po dobnim skupinama i spolu u vrijeme postavljanja dijagnoze (podatci poznati za 395 bolesnika, 351 žena i 44 muškarca)

Dobne skupine (godine)	Spol			p**
	Skupina*	ženski	muški	
	N (%)	N (%)	N (%)	
0 - 9	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (2,3)	0,088
10 - 19	40 (11,1)	38 (10,8)	2 (4,6)	
20 - 29	115 (32,0)	104 (29,6)	11 (25,0)	
30 - 39	81 (22,6)	71 (20,2)	10 (22,7)	
40 - 49	78 (21,7)	67 (19,1)	11 (25,0)	
50 - 59	47 (13,1)	40 (11,4)	7 (15,9)	
60 - 69	27 (7,5)	25 (7,1)	2 (4,6)	
70 - 79	6 (1,7)	6 (1,7)	0 (0,0)	
80 - 89	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
UKUPNO	395 (100)	351 (100)	44 (100)	

* skupina = žene + muškarci; ; ** p = χ^2 test

Slika 3. Skupina bolesnika sa SLE-om i sindromom preklapanja. Grafički prikaz razdiobe bolesnika po dobnim skupinama i prema spolu u vrijeme postavljanja dijagnoze



Tablica 7. Skupina bolesnika sa SLE-om i sindromom preklapanja. Prosječna dob, medijan i raspon dobi bolesnika u vrijeme zadnjeg pregleda – razdioba prema spolu

	N	Prosječna dob (godine)	Standardna devijacija	Medijan dobi	Raspon dobi (godine)
Žene	421	48,14	13,99	48	17 – 84
Muškarci	53	47,09	13,69	49	23 - 72
Skupina*	474	48,03	13,95	48,5	17 - 84

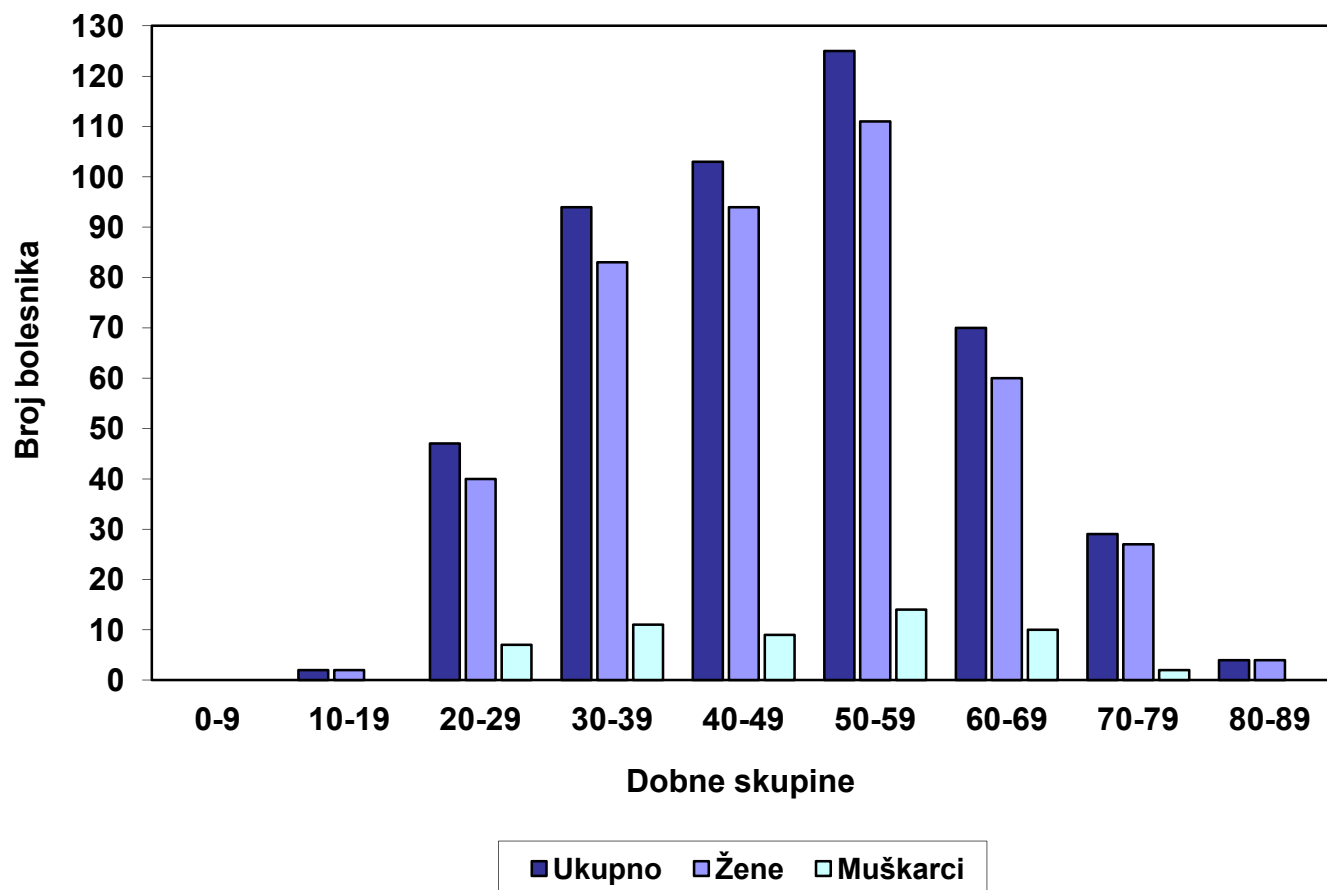
* skupina = žene + muškarci

Tablica 8. Skupina bolesnika sa SLE-om i sindromom preklapanja. Razdioba bolesnika po dobnim skupinama i spolu u vrijeme zadnjeg pregleda

Dobne skupine (godine)	Skupina*	Spol		p**
		ženski	muški	
	N (%)	N (%)	N (%)	
0 - 9	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,859
10 - 19	2 (0,4)	2 (0,48)	0 (0,0)	
20 - 29	47 (9,9)	40 (9,5)	7 (13,2)	
30 - 39	94 (19,8)	83 (19,7)	11 (20,8)	
40 - 49	103 (21,7)	94 (22,3)	9 (17,0)	
50 - 59	125 (26,4)	111 (26,4)	14 (26,4)	
60 - 69	70 (14,8)	60 (14,3)	10 (18,9)	
70 - 79	29 (6,1)	27 (6,4)	2 (3,8)	
80 - 89	4 (0,8)	4 (1,0)	0 (0,0)	
UKUPNO	474 (100)	421 (100)	53 (100)	

* skupina = žene + muškarci; ** p = χ^2 test

Slika 4. Skupina bolesnika sa SLE-om i sindromom preklapanja. Grafički prikaz razdiobe bolesnika prema spolu i dobnim skupinama u vrijeme zadnjeg pregleda



Tablica 9. Skupina bolesnika sa SLE-om i sindromom preklapanja. Vrijeme praćenja bolesnika, medijan i raspon – razdioba prema spolu (podatci poznati za 395 bolesnika, 351 žena i 44 muškarca)

	N	Prosječno vrijeme praćenja bolesnika (godine)	Standardna devijacija	Medijan dobi	Raspon dobi (godine)
Žene	351	11,75	7,31	11	<1-34
Muškarci	44	10,75	7,38	9	<1 - 37
Skupina	395	11,65	7,32	11	<1 - 37

* skupina = žene + muškarci

4.3.4. Razdioba bolesnika oboljelih od SLE-a i sindroma preklapanja prema mjestu stanovanja u županijama Republike Hrvatske

Analizirajući mjesto stanovanja bolesnika u promatranoj skupini prema županijama Republike Hrvatske, ustanovljeno je da su u promatranoj skupini bolesnika zastupljeni bolesnici iz svih županija.

Najviše bolesnika koji su gravitirali u Zavod je s područja Sjeverozapadne Hrvatske (Grad Zagreb, Zagrebačka, Krapinsko-zagorska, Varaždinska, Koprivničko-križevačka i Međimurska županija). Iz područja Sjeverozapadne Hrvatske u Zavodu se redovito kontrolira i liječi 252 bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom i sindromom preklapanja, što je 53,1% od ukupnog broja bolesnika koji se pod navedenim dijagnozama kontroliraju i liječe u Zavodu. Iz područja Jadranske Hrvatske, koje obuhvaća Primorsko-goransku, Ličko-senjsku, Zadarsku, Šibensko-kninsku, Splitsko-dalmatinsku, Istarsku i Dubrovačko-neretvansku županiju, u promatranoj je skupini bilo 105 od ukupno 474 bolesnika, odnosno 22,2%. Iz područja Središnje i Istočne Hrvatske, koje obuhvaća Bjelovarsko-bilogorsku, Virovitičko-podravsku, Požeško-slavonsku, Brodsko-posavsku, Osječko-baranjsku, Vukovarsko-srijemsku, Karlovačku i Sisačko-moslavačku županiju, redovito se kontrolira 117 od ukupno 474 bolesnika u skupini, odnosno 24,7% bolesnika (Tablica 10).

Najviše bolesnika u skupini, njih 144 (30,4%), bilo je iz područja Grada Zagreba, dok je najmanje bolesnika bilo iz područja Vukovarsko-srijemske županije, samo 7 bolesnika (1,5%) (Tablica 10, Slika 5).

4.3.5. Ukupni broj zadovoljenih klasifikacijskih kriterija ACR-a

U vrijeme postavljanja dijagnoze bili su poznati podatci o broju klasifikacijskih kriterija za 377 bolesnika (336 žena i 41 muškarac), dok za 97 bolesnika nisu bili dostupni podatci zbog nacрта ovog istraživanja. Prosječan broj zadovoljenih klasifikacijskih kriterija ACR-a za skupinu bio je 3,81. Raspon zadovoljenih klasifikacijskih kriterija kretao se od minimalno 0 do maksimalno 9 kriterija u vrijeme postavljanja dijagnoze (Tablica 11). U promatranoj skupini čak 230 (61,0%) bolesnika je zadovoljavalo 4 ili više klasifikacijskih kriterija, dok je 147 (39,0%) bolesnika imalo manje od 4 kriterija. Pri tome je najviše bolesnika zadovoljavalo 4 kriterija, njih 133 (35,3%), dok je 1 (0,3%) bolesnik zadovoljavao 9, a 2 (0,5%) bolesnika nisu imala zadovoljen niti jedan klasifikacijski kriterij (Tablica 12, Slika 6).

Za sve bolesnike uključene u studiju (474 bolesnika, 421 žene, 53 muškarci) imali smo dostupne podatke o ukupnom broju zadovoljenih kriterija pri zadnjem pregledu. Broj zadovoljenih kriterija za skupinu prosječno je iznosio 5,28. S obzirom da je kao jedan od kriterija uključivanja bolesnika u studiju bio da bolesnici zadovoljavaju 4 ili više klasifikacijskih kriterija, tako je minimalni broj zadovoljenih klasifikacijskih kriterija u skupini bio 4, dok je maksimalni broj bio 10 (Tablica 11). Na kraju promatranog razdoblja, odnosno u vrijeme

provođenja studije, 155 (32,7%) bolesnika imalo je 4 klasifikacijskih kriterija, dok su 2 bolesnika imala 10 (0,4%) klasifikacijskih kriterija (Tablica 12, Slika 6).

4.3.6. Zastupljenost klasifikacijskih kriterija ACR-a

Od 474 bolesnika u promatranoj skupini za 97 bolesnika nismo imali dostupne podatke o kliničkoj slici niti laboratorijskim nalazima bolesnika u vrijeme postavljanja dijagnoze, te stoga nije bilo moguće analizirati koje su od klasifikacijskih kriterija bolesnici zadovoljavali u to vrijeme, a također nije bilo moguće analizirati niti ukupni broj klasifikacijskih kriterija. Svi traženi podatci bili su analizirani za ukupno 377/474 (79,53%) bolesnika, od čega 336 žena i 41 muškarca u vrijeme postavljanja dijagnoze. U vrijeme zadnjeg pregleda imali smo podatke za sve bolesnike (ukupno 474, žene 421, muškarci 53).

Izdvojeni su srodni kriteriji te su posebno grupirani. Kada smo grupirali klasifikacijske kriterije u skupinu kožno-sluzničkih (leptirasti osip, diskoidni osip, fotosenzitivnost, oralne ulceracije) te imunoloških kriterija (imunološki poremećaj, pozitivan nalaz ANF-a), dobiveni su sljedeći rezultati (Tablica 13).

U vrijeme postavljanja dijagnoze (podatci poznati za 377 bolesnika; 336 žena i 41 muškarca) kožno-sluznički kriteriji (barem jedan od kriterija) bili su zadovoljeni u 210/377 (55,70%) bolesnika – 188/336 žena (55,95%) i 22/41 (53,66%) muškaraca. Imunološki kriteriji (barem jedan od kriterija) bili su zadovoljeni u 335/337 (86,66%) bolesnika – 295/336 (87,79%) žena i 40/41 (97,56%) muškaraca (Tablica 13).

U vrijeme zadnjeg pregleda (podatci poznati za svih 474 bolesnika; 421 žena, 53 muškarca) kožno-sluznički kriteriji (barem jedan od kriterija) bili su zadovoljeni u 383/474 (80,80%) bolesnika – 345/421 (81,95%) žena, 38/53 (71,70%) muškaraca. Pozitivni imunološki kriteriji (barem jedan od kriterija) evidentirani su u 469/474 (98,95%) bolesnika – 418/421 (99,29%) žena, 51/53 (96,23%) muškaraca (Tablica 13).

4.3.6.1. Zastupljenost pojedinačnih klasifikacijskih kriterija ACR-a

Analizirajući zasebno svaki od klasifikacijskih kriterija ACR-a i računajući njihovu pojedinačnu zastupljenost za cijelu skupinu te zasebno za skupinu žena i skupinu muškaraca u vrijeme postavljanja dijagnoze (podatci poznati za 377 bolesnika, 336 žena i 41 muškarca) i zadnjeg pregleda (podatci poznati za svih 474 bolesnika, 421 žena, 53 muškarca), dobili smo sljedeće rezultate.

4.3.6.1.1. Zastupljenost pojedinačnih klasifikacijskih kriterija ACR-a u vrijeme postavljanja dijagnoze

U vrijeme postavljanja dijagnoze (podatci poznati za 377 bolesnika; 336 žena i 41 muškarac) najzastupljeniji kriterij bio je pozitivan nalaz ANF-a koji je bio prisutan u 323 bolesnika u skupini, odnosno u 85,68% bolesnika. Nije bilo spolne razlike – u skupini žena u kojoj je 284 (84,52%) bolesnica zadovoljilo navedeni kriterij, dok je u skupini muškaraca 39 (95,12%) bolesnika imalo pozitivan nalaz ANF-a. Drugi najčešće zastupljen kriterij u skupini bio je imunološki poremećaj koji je bio prisutan u 244 bolesnika, što je 64,72% bolesnika. U skupini žena drugi najzastupljeniji kriterij također je bio imunološki kriterij koji je bio pozitivan u 213 (63,39%) bolesnica. U skupini muškaraca je, za razliku od ukupne skupine i od skupine žena, drugi po zastupljenosti bio hematološki poremećaj koji je bio pozitivan u 33 muškarca, odnosno 80,49%. Nadalje, po učestalosti u skupini slijedili su: hematološki poremećaj - 230 (61,01%) bolesnika, neerozivni artritis - 200 (53,05%) bolesnika, leptirasti osip - 129 (34,22%) bolesnika, fotosenzitivnost - 101 (26,79%) bolesnik, diskoidni osip - 57 (15,12%) bolesnika, serozitis i bubrežne promjene - oba kriterija s po 54 (14,32%) bolesnika te oralne ulceracije - 32 (8,49%) bolesnika. U skupini žena nakon pozitivnog nalaza ANF-a i imunološkog poremećaja po zastupljenosti slijede hematološki kriterij u 197 (58,63%) bolesnica, artritis u 178 (52,98%) bolesnica, leptirasti osip u 119 (35,42%) bolesnica, fotosenzitivnost u 97 (28,87%) bolesnica, diskoidni osip u 50 (14,88%) bolesnica, serozitis u 44 (13,10%) bolesnice, bubrežne promjene u 42 (12,50%) bolesnice, oralne ulceracije u 25 (7,44%) bolesnica. Skupina muškaraca je nakon pozitivnog nalaza ANF-a i hematološkog poremećaja imala ovakav redoslijed zastupljenosti ostalih kriterija: imunološki kriterij - 31 (75,61%) bolesnik, neerozivni artritis - 22 (53,66%) bolesnika, bubrežne manifestacije - 12 (29,27%) bolesnika, leptirasti osip i serozitis - svaki u 10 (24,39%) bolesnika, diskoidni osip i oralne ulceracije - svaki u 7 (17,07%) bolesnika te fotosenzitivnost - 4 (9,76%) bolesnika. Kriterij s najmanjom zastupljenošću bio je kriterij afekcije CNS-a, koji je u skupini bio pozitivan u samo 13 (3,45%) bolesnika. Isti kriterij je bio najrjeđe zastupljen i u skupini žena - 10 (2,98%), te u skupini muškaraca gdje su samo 3 (7,32%) bolesnika imala jedan od oblika afekcije CNS-a (Tablica 14).

Detaljnijom analizom klasifikacijskih kriterija odredili smo koji je od uvjeta bio ispunjen kako bi kriterij proglasili zadovoljenim te izračunali učestalost tih uvjeta (kliničkih i laboratorijskih manifestacija bolesti) unutar pojedinog kriterija. Tako smo posebno analizirali kriterij serozitisa (pleuritis, perikarditis), afekcije CNS-a (psihoza, EPI grand mal), hematološki kriterij (hemolitička anemija, leukopenija, limfopenija, trombocitopenija) i imunološki kriterij (ADNA, aCL, LAC, Sm). Bitno je napomenuti da su neki bolesnici imali ispunjeno više od jednog uvjeta za definiranje kriterija kao zadovoljenog (npr. leukopenija, limfopenija i trombocitopenija). Tako je od ukupno 54 bolesnika sa serozitisom kod njih 27

(50,00%) evidentiran perikarditis, dok je u još 35 (64,81%) bolesnika evidentiran pleuritis. Od 13 bolesnika s afekcijom CNS-a u njih 8 (61,54%) dijagnosticirana je epilepsija tipa grand mal, a u 7 (53,85%) psihoza. Analizirajući hematološki kriterij, u skupini je najčešće bila prisutna leukopenija (162 bolesnika, 70,43%), dok je najrjeđe dijagnosticirana hemolitička anemija (20 bolesnika, 8,70%). U naših bolesnika se od imunoloških poremećaja najčešće pojavljivao pozitivan nalaz ADNA-e (220 bolesnika, 90,16%), a najrjeđe pozitivan nalaz LAC-a (25 bolesnika, 10,25%). U skupini žena od serozitisa se češće javljao pleuritis (29 bolesnica, 65,91%) zasebno ili udružen s perikarditisom (22 bolesnice, 50,00%). Dijagnosticiranu epilepsiju imalo je 6 (60,00%) bolesnica, dok su 4 (40,00%) bolesnice imale psihozu. Kao hematološki poremećaj u skupini žena najčešće se javljala leukopenija (144 bolesnice, 73,10%), dok se najrjeđe manifestirala anemija (13 bolesnica, 6,60%). Kao imunološki poremećaj najčešće je laboratorijski verificiran pozitivan titar ADNA-e (192 bolesnice, 90,14%), dok je najrjeđi bio pozitivan nalaz LAC-a (20 bolesnica, 9,39%). U skupini muškaraca je od serozitisa češći bio pleuritis (60,00%) nego perikarditis (5 bolesnika, 50,00%). Psihoza je dijagnosticirana u sva 3 (100,00%) bolesnika s afekcijom CNS-a, dok su 2 (66,67%) bolesnika kao manifestaciju SLE-a imala i epilepsiju. Najčešći hematološki kriterij u muških bolesnika bila je limfopenija koja se manifestirala u 23 (69,70%) bolesnika, dok je najrjeđa bila trombocitopenija u 6 (18,18%) bolesnika. Pozitivan titar ADNA-e je bila najčešći imunološki poremećaj (28 bolesnika, 90,32%), dok su najrjeđi s jednakom učestalošću (5 bolesnika, 16,13%) bili pozitivni nalazi LAC-a i anti-Sm protutijela (Tablica 15).

4.3.6.1.2. Zastupljenost pojedinačnih klasifikacijskih kriterija ACR-a u vrijeme zadnjeg pregleda

U vrijeme zadnjeg pregleda (podatci poznati za svih 474 bolesnika, 421 žena, 53 muškarca) najzastupljeniji klasifikacijski kriterij ACR-a za cjelokupnu skupinu bolesnika bio je kao i u vrijeme postavljanja dijagnoze pozitivan nalaz ANF-a koji je bio zastupljen u 458 bolesnika, što je 96,62%. Isti je kriterij bio najčešće zastupljen i u skupini žena s 408 (96,91%) bolesnica te u skupini muškaraca s 50 (94,34%) bolesnika. Nakon pozitivnog nalaza ANF-a po zastupljenosti odmah slijedi imunološki poremećaj koji je bio pozitivan kod 441 (93,04%) bolesnika u skupini, odnosno kod 392 bolesnice (93,11% žena) i 49 bolesnika (92,45% muškaraca). Silaznom učestalošću u cjelokupnoj skupini dalje slijede hematološki kriterij koji je bio pozitivan u 367 (77,43%) bolesnika, neerozivni artritis u 326 (68,78%) bolesnika, leptirasti osip u 268 (56,54%) bolesnika, fotosenzitivnost u 216 (45,57%) bolesnika, bubrežna afekcija u 128 (27,00%) bolesnika, zatim diskoidni osip u 101 (21,31%) bolesnika, serozitis u 91 (19,20%) bolesnika, oralne ulceracije u 70 (14,77%) bolesnika te naposljetku kao najrjeđi klasifikacijski kriterij afekcija CNS-a u 39 (8,23%) bolesnika. U skupini žena nakon pozitivnog titra ANF-a i imunološkog poremećaja slijedi hematološki

poremećaj koji je bio pozitivan u 324 (76,96%) bolesnice, potom slijedi neerozivni artritis u 292 (69,36%) bolesnice, leptirasti osip u 244 (57,96%), fotosenzitivnost u 199 (47,27%), bubrežna afekcija u 103 (24,47%), diskoidni osip u 92 (21,85%), serozitis u 77 (18,29%) te oralne ulceracije u 60 (14,25%). Kriterij s najnižom zastupljenošću bio je kriterij afekcije CNS-a koji je bio zadovoljen u 33 (7,84%) bolesnice. U skupini muških bolesnika 43 (81,13%) bolesnika imala su jedan od hematoloških poremećaja. 34 (64,15%) bolesnika imala su neerozivni artritis. Afekcija bubrega kao klasifikacijski kriterij bila je prisutna u 25 (47,17%) dok je leptirasti osip bio prisutan u 24 (45,28% bolesnika). Fotosenzitivnu reakciju kože imalo je 17 (32,08) bolesnika, oralne ulceracije 10 (18,87%), a diskoidni osip 9 (16,98%) bolesnika. Najmanju zastupljenost u skupini muških bolesnika imao je kao i u cjelokupnoj skupini te u skupini žena, kriterij afekcije CNS-a s pojavnošću u samo 6 (11,32%) bolesnika (Tablica 14).

U promatranoj skupini bolesnika serozitis je bio prisutan u 91 bolesnika, pri čemu je pleuritis dijagnosticiran u 62 (68,13%) bolesnika, dok je perikarditis dijagnosticiran u 47 (51,65%) bolesnika. Od kriterija afekcije CNS-a grand mal epilepsija je dijagnosticirana u 21 (53,85%) bolesnika, a psihoza u 18 (46,15%). Najčešći hematološki kriterij je leukopenija (267 bolesnika, 72,75%), dok je najrjeđi hemolitička anemija (32 bolesnika, 8,72%). Od imunoloških poremećaja kao kriterija najzastupljeniji je, kao što je bio i u vrijeme postavljanja dijagnoze, pozitivan titar ADNA-e koji je bio verificiran u 401 (90,93%) bolesnika; najrjeđi imunološki poremećaj u promatranoj skupini je pozitivan nalaz LAC-a, u 44 (9,98%) bolesnika. U skupini žena pleuritis (52 bolesnice, 67,53%) je bio češća manifestacija bolesti nego perikarditis (40 bolesnica, 51,95%). Analizirajući kriterij afekcije CNS-a u skupini žena, epilepsija je dijagnosticirana u 18 (54,55%) bolesnica, a psihoza u 13 (39,39%) bolesnica. Najčešće dijagnosticiran hematološki poremećaj je leukopenija (242 bolesnice, 74,69%), dok je najrjeđe dijagnosticirani hemolitička anemija (25 bolesnica, 7,72%). Pozitivan titar ADNA-e verificiran je u 355 bolesnica, odnosno 90,56% i bio je najčešći imunološki poremećaj, dok je pozitivan nalaz LAC-a bio najrjeđe verificiran, samo u 36 (9,18%) bolesnica. U skupini muških bolesnika u njih 10 (71,43) verificiran je pleuritis, dok je 7 (50,00%) bolesnika preboljelo perikarditis. Psihoza je bila češće zadovoljeni kriterij afekcije CNS-a, te je bila dijagnosticirana u 5 (83,33%) bolesnika, za razliku od epilepsije koja je bila dijagnosticirana u 3 (50,00%) bolesnika. Od hematoloških poremećaja, za razliku od skupine bolesnica, najčešći kriterij bila je limfopenija koja se verificirala u 35 bolesnika (81,40%). Najmanju zastupljenost među hematološkim kriterijima ponovno je imala hemolitička anemija koja je dokazana u 7 (16,28%) bolesnika. Od imunoloških kriterija najčešći u skupini muškaraca bio je pozitivan titar ADNA-e (46 bolesnika, 93,88%), dok je najrjeđi bio pozitivan nalaz LAC-a (8 bolesnika, 16,33%) (Tablica 16).

Tablica 10. Skupina bolesnika sa SLE-om i sindromom preklapanja. Broj bolesnika prema županijama RH

Županija	Broj bolesnika N	Spol		Udio bolesnika u skupini (%)
		ženski N	muški N	
Grad Zagreb	144	125	19	30,4
Zagrebačka	44	37	7	9,3
Međimurska	19	16	3	4,0
Krapinsko-zagorska	17	15	2	3,6
Varaždinska	17	14	3	3,6
Koprivničko-križevačka	11	10	1	2,3
<i>Sjeverozapadna Hrvatska</i>	252	217	35	53,2
Sisačko-moslavačka	35	32	3	7,4
Brodsko-posavska	21	19	2	4,4
Karlovačka	16	15	1	3,4
Osječko-baranjska	12	12	0	2,5
Bjelovarsko-bilogorska	10	9	1	2,1
Virovitičko-podravska	8	8	0	1,7
Požeško-slavonska	8	8	0	1,7
Vukovarsko-srijemska	7	7	0	1,5
<i>Središnja i Istočna Hrvatska</i>	117	110	7	24,7
Zadarska	27	23	4	5,7
Šibensko-kninska	18	17	1	3,8
Splitsko-dalmatinska županija	14	13	1	3,0
Istarska	14	13	1	3,0
Dubrovačko-neretvanska	13	11	2	2,7
Primorsko-goranska	10	10	0	2,1
Ličko-senjska	9	7	2	1,9
<i>Jadranska Hrvatska</i>	105	94	11	22,1
UKUPNO	474	421	53	100,0

Slika 5. Skupina bolesnika sa SLE-om i sindromom preklapanja. Prikaz broja bolesnika po županijama RH



Tablica 11. Skupina bolesnika sa SLE-om i sindromom preklapanja. Prosječni broj i raspon klasifikacijskih kriterija ACR-a – prikaz u dva vremena

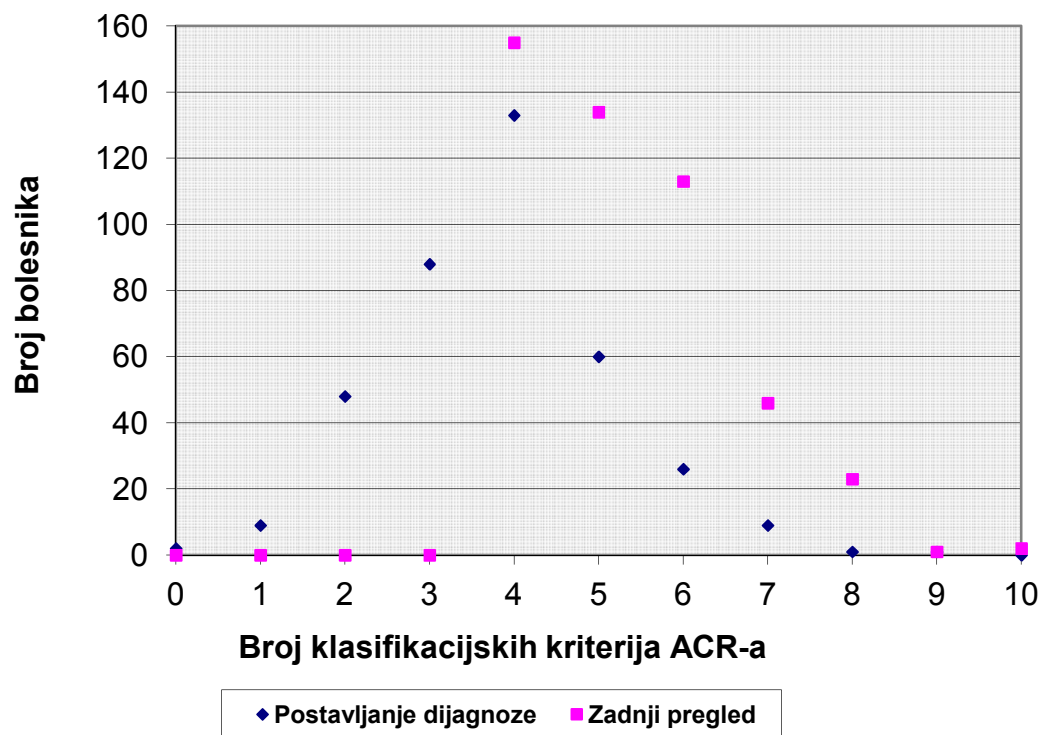
Vrijeme	Skupina	Spol	
		žene	muškarci
	N (raspon)	N (raspon)	N (raspon)
Postavljanje dijagnoze	3,81 (0-9)	3,74 (0-9)	4,34 (2-7)
Broj bolesnika	377	336	41
Zadnji pregled	5,28 (4-10)	5,28 (4-8)	5,28 (4-10)
Broj bolesnika	474	421	53

* skupina = žene + muškarci

Tablica 12. Skupina bolesnika sa SLE-om i sindromom preklapanja. Ukupni broj i zastupljenost ukupnog broja klasifikacijskih kriterija ACR-a - prikaz dva vremena

Broj zadovoljenih kriterija ACR	Vrijeme	
	postavljanje dijagnoze	zadnji pregled
	Broj bolesnika N (%)	Broj bolesnika N (%)
11	0 (0,0)	0 (0,0)
10	0 (0,0)	2 (0,4)
9	1 (0,3)	1 (0,2)
8	1 (0,3)	23 (4,9)
7	9 (2,4)	46 (9,7)
6	26 (6,9)	113 (23,8)
5	60 (15,9)	134 (28,3)
4	133 (35,3)	155 (32,7)
3	88 (23,3)	0 (0,0)
2	48 (12,7)	0 (0,0)
1	9 (2,4)	0 (0,0)
0	2 (0,5)	0 (0,0)
UKUPNO	377 (100)	474 (100)

Slika 6. Skupina bolesnika sa SLE-om i sindromom preklapanja. Grafički prikaz ukupnog broja i učestalosti zadovoljenih klasifikacijskih kriterija - prikaz dva vremena



Tablica 13. Skupina bolesnika sa SLE-om i sindromom preklapanja. Učestalost najčešćih grupiranih klasifikacijskih kriterija ACR-a (grupirani su kožno-sluznički i imunološki kriteriji)

Vrijeme	Skupni kriterij					
	Kožno-sluznički			Imunološki		
	N (udio u skupini %)			N (udio u skupini %)		
U vrijeme postavljanja dijagnoze	Žene (n=336)	Muški (n=41)	Skupina* (n=377)	Žene (n=336)	Muški (n=41)	Skupina* (n=377)
	188 (55,95)	22 (53,66)	210 (55,70)	295 (87,80)	40 (97,56)	335 (88,86)
U vrijeme zadnjeg pregleda	N (udio u skupini %)			N (udio u skupini %)		
	Žene (n=421)	Muški (n=53)	Skupina* (n=474)	Žene (n=421)	Muški (n=53)	Skupina* (n=474)
	345 (81,95)	38 (71,70)	383 (80,80)	418 (98,95)	51 (96,23)	469 (99,29)

* skupina = žene + muškarci

Tablica 14. Skupina bolesnika sa SLE-om i sindromom preklapanja. Broj i učestalost pojedinačnih klasifikacijskih kriterija ACR-a u dva vremena – razdioba prema spolu (*p = Fischerov egzaktni test)

Zastupljenost kriterija	Vrijeme postavljanja dijagnoze			p*	Vrijeme zadnjeg pregleda			p*
	žene	muški	skupina		žene	muški	skupina	
	n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)	
1. Leptirasti osip								
poz.	119(35,42)	10 (24,39)	129(34,22)	0,108	244(57,96)	24 (45,28)	268(56,54)	0,054
neg.	217(64,58)	31 (75,61)	248(65,78)		177(42,04)	29 (54,72)	206(43,46)	
2. Diskoidni osip								
poz.	50 (14,88)	7 (17,07)	57 (12,12)	0,428	92 (21,85)	9 (16,98)	101(21,31)	0,267
neg.	286(85,12)	34 (82,93)	320(87,88)		329(78,15)	44 (83,02)	373(78,69)	
3. Fotosenzitivnost								
poz.	97 (28,87)	4 (9,76)	101(26,79)	0,005	199(47,27)	17 (32,08)	216(45,57)	0,025
neg.	239(71,13)	37 (90,24)	276(73,21)		222(52,73)	36 (68,92)	258(54,43)	
4. Oralne ulceracije								
poz.	25 (7,44)	7 (17,07)	32 (8,49)	0,044	60 (14,25)	10 (18,87)	70 (16,77)	0,240
neg.	311(92,56)	34 (82,93)	345(91,51)		361(85,75)	43 (81,13)	404(83,23)	
5. Neerozivni artritis								
poz.	178(52,98)	22 (53,66)	200(53,05)	0,534	292(69,36)	34 (64,15)	326(68,78)	0,267
neg.	158(47,02)	19 (46,34)	177(46,95)		129(30,64)	19 (35,85)	148(31,22)	
6. Serozitis								
poz.	44 (3,10)	10 (14,39)	54 (14,32)	0,049	77 (18,29)	14 (26,42)	91 (19,20)	0,111
neg.	292(96,90)	31 (85,61)	323(85,68)		344(81,71)	39 (73,58)	383(80,80)	
7. Bubrežne promjene								
poz.	42 (12,50)	12 (29,27)	54 (14,32)	0,053	103(24,47)	25 (47,17)	128(27,00)	0,001
neg.	294(87,50)	29 (70,63)	323(85,68)		318(75,53)	28 (52,83)	346(73,00)	
8. Neuropsihijatrijski poremećaj								
poz.	10 (2,98)	3 (7,32)	13 (3,45)	0,116	33 (7,48)	6 (11,32)	39 (8,23)	0,261
neg.	326(97,02)	38 (92,68)	364(96,55)		388(92,52)	47 (88,68)	435(91,77)	
9. Hematološki poremećaj								
poz.	197(58,63)	33 (80,49)	230(61,01)	0,004	324(76,96)	43 (81,13)	367(77,43)	0,312
neg.	139(41,37)	8 (19,51)	147(38,99)		97 (23,04)	10 (18,87)	107(22,57)	
10. Imunološki poremećaj								
poz.	213(63,39)	31 (75,61)	244(64,72)	0,083	392(93,11)	49 (92,45)	441(93,04)	0,517
neg.	123(36,61)	10 (24,39)	133(35,28)		29 (6,89)	4 (7,55)	33 (6,96)	
11. ANF (antinuklearni faktor)								
poz.	284 (84,52)	39 (95,12)	323(85,68)	0,045	408(96,91)	50 (94,34)	458(96,62)	0,261
neg.	52 (15,48)	2 (4,88)	54 (14,32)		13 (3,09)	3 (5,66)	16 (3,38)	
UKUPNO	336 (100,0)	41 (100,0)	377 (100,0)		421 (100,0)	53 (100,0)	474 (100,0)	

Tablica 15. Skupina bolesnika sa SLE-om i sindromom preklapanja. Broj i učestalost kliničkih i laboratorijskih sastavnica (podkriterija) pojedinih klasifikacijskih kriterija ACR-a u vrijeme postavljanja dijagnoze - razdioba prema spolu (podatci poznati za 377 bolesnika, 336 žena i 41 muškarac)

Kriterij ACR	Serozitis (n=54, ♀44, ♂10)		Afekcija CNS-a (n=13, ♀10, ♂3)		Hematološki poremećaj n=(230, ♀197, ♂33)			Imunološki poremećaj n=(244, ♀213, ♂31)				
	Perikarditis n(%)	Pleuritis n(%)	Psihoza n(%)	EPI n(%)	↓ E n(%)	↓ Leu n(%)	↓ Ly n(%)	↓ Trc n(%)	ADNA n(%)	aCL n(%)	LAC n(%)	Sm n(%)
Broj (udio)												
Žene	22 (50,00)	29 (65,91)	4 (40,00)	6 (60,00)	13 (6,60)	144 (73,10)	83 (42,13)	32 (16,24)	192 (90,14)	59 (27,70)	20 (9,39)	21 (9,86)
Muški	5 (50,00)	6 (60,00)	3 (100,00)	2 (66,67)	7 (21,21)	18 (54,55)	23 (69,70)	6 (18,18)	28 (90,32)	9 (29,03)	5 (16,13)	5 (16,13)
Skupina*	27 (50,00)	35 (64,81)	7 (53,85)	8 (61,54)	20 (8,70)	162 (70,43)	106 (46,09)	38 (16,52)	220 (90,16)	68 (27,87)	25 (10,25)	26 (10,66)

* skupina = žene + muškarci

Tablica 16. Skupina bolesnika sa SLE-om i sindromom preklapanja. Broj i učestalost kliničkih i laboratorijskih sastavnica (podkriterija) pojedinih klasifikacijskih kriterija ACR-a u vrijeme zadnjeg pregleda - razdioba prema spolu (podatci poznati za sve bolesnike, 474 bolesnika, 421 žena i 53 muškarca)

Kriterij ACR	Serozitis (n=91, ♀77, ♂14)		Afekcija CNS-a (n=39, ♀33, ♂6)		Hematološki poremećaj n=(367, ♀324, ♂43)			Imunološki poremećaj n=(441, ♀392, ♂49)				
	Perikarditis n(%)	Pleuritis n(%)	Psihoza n(%)	EPI n(%)	↓ E n(%)	↓ Leu n(%)	↓Ly n(%)	↓ Trc n(%)	ADNA n(%)	aCL n(%)	LAC n(%)	Sm n(%)
Žene	40 (51,95)	52 (67,53)	13 (39,39)	18 (54,55)	25 (7,72)	242 (74,69)	199 (61,42)	62 (19,14)	355 (90,56)	181 (46,17)	36 (9,18)	79 (20,15)
Muški	7 (50,00)	10 (71,43)	5 (83,33)	3 (50,00)	7 (16,28)	25 (58,14)	35 (81,40)	10 (23,26)	46 (93,88)	23 (46,94)	8 (16,33)	11 (22,45)
Skupina*	47 (51,65)	62 (68,13)	18 (50,00)	21 (58,33)	32 (8,72)	267 (72,75)	234 (63,76)	72 (19,62)	401 (90,93)	204 (46,26)	44 (9,98)	90 (20,41)

* skupina = žene + muškarci

4.4. Bolesnici liječeni od SLE-a

4.4.1. Dob bolesnika u vrijeme postavljanja dijagnoze i razdioba prema spolu

U skupini bolesnika oboljelih od SLE-a imali smo podatke o vremenu postavljanja dijagnoze za 369 od 441 bolesnika, od toga su 326 ženska i 43 muška bolesnika. Nismo imali podatke za 72 bolesnika, 63 žene i 9 muškarca. Kao i kod skupine bolesnika sa SLE-om i sindromom preklapanja, razlog nedostatka podataka bio je zbog retrospektivne prirode ove studije, točnije, nedostupnost sve medicinske dokumentacije bolesnika kojima je dijagnoza postavljena u jednom od drugih medicinskih centara u Republici Hrvatskoj.

Prosječna dob za skupinu bolesnika oboljelih od SLE-a u vrijeme postavljanja dijagnoze bila je 36,33 godina, pri čemu je prosječna dob žene iznosila 36,21 godina, a za muškarce 37,21 godina. Medijan dobi za cijelu skupinu iznosio je 35, za skupinu žena 34,5, a za skupinu muškaraca 37. Raspon dobi za skupinu bio je 4-78, dok je za skupinu žena iznosio 10-78, a skupinu muškaraca 4-64 godine (Tablica 17). U vrijeme postavljanja dijagnoze najviše je bolesnika iz skupine bilo u starosnoj skupini između 20 i 29 godina, njih 106. Najmanje bolesnika je bilo dječje dobi (mlađe od 10 godina) - samo 1 bolesnik (Tablica 18, Slika 7).

4.4.2. Dob bolesnika pri zadnjem pregledu i razdioba prema spolu

Podatci o vremenu zadnjeg pregleda bolesnika bili su nam poznati za sve bolesnike u skupini, 441 bolesnika (389 žene, 52 muškarca).

Prosječna dob bolesnika oboljelih od SLE-a u vrijeme zadnjeg pregleda je 47,58 godina. Prosječna starost ženskih bolesnika pri zadnjem pregledu je 47,68, dok je za skupinu muških bolesnika 46,78 godina. Medijan dobi za skupinu pri zadnjem pregledu je 48, isti je medijan i za skupinu žena i skupinu muškaraca. Najmlađa je bolesnica u vrijeme zadnjeg pregleda bila stara 17 godina, a najmlađi bolesnik 23 godine. Najstarija bolesnica u skupini imala je u vrijeme zadnjeg pregleda 84 godine, dok je najstariji muškarac imao 72 godine. Tako se raspon dobi skupine kretao između 17 i 84 godine (Tablica 19). Promatrajući dobnu raspodjelu bolesnika unutar grupa, najviše je bolesnika bilo u dobi između 50 i 59 godina, čak 115 bolesnika, dok je mlađih od 20 godina bilo samo 2 (Tablica 20, Slika 8).

4.4.3. Vrijeme praćenja bolesnika i razdioba prema spolu

Kao što je ranije istaknuto, u skupini bolesnika oboljelih od SLE-a nismo imali podatke o vremenu postavljanja dijagnoze za 72 bolesnika (63 žene i 9 muškaraca), te iz tog razloga za iste bolesnika nije bilo moguće odrediti niti vrijeme praćenja tih bolesnika.

Prosječno vrijeme praćenja bolesnika u skupini iznosilo je 11,60 godina. Ženska skupina bolesnika prosječno se kontrolira u Zavodu 11,68, a muška skupina 11,05

Tablica 17. Skupina bolesnika sa SLE-om. Prosječna dob, medijan i raspon dobi bolesnika u vrijeme postavljanje dijagnoze - razdioba prema spolu (podatci poznati za 369 bolesnika, 326 žena i 43 muškarca)

	N	Prosječna dob (godine)	Standardna devijacija	Medijan dobi	Raspon dobi (godine)
Žene	326	36,21	14,75	34,5	10 - 78
Muškarci	43	37,21	14,08	37	4 - 64
Skupina*	369	36,33	14,66	35	4 - 78

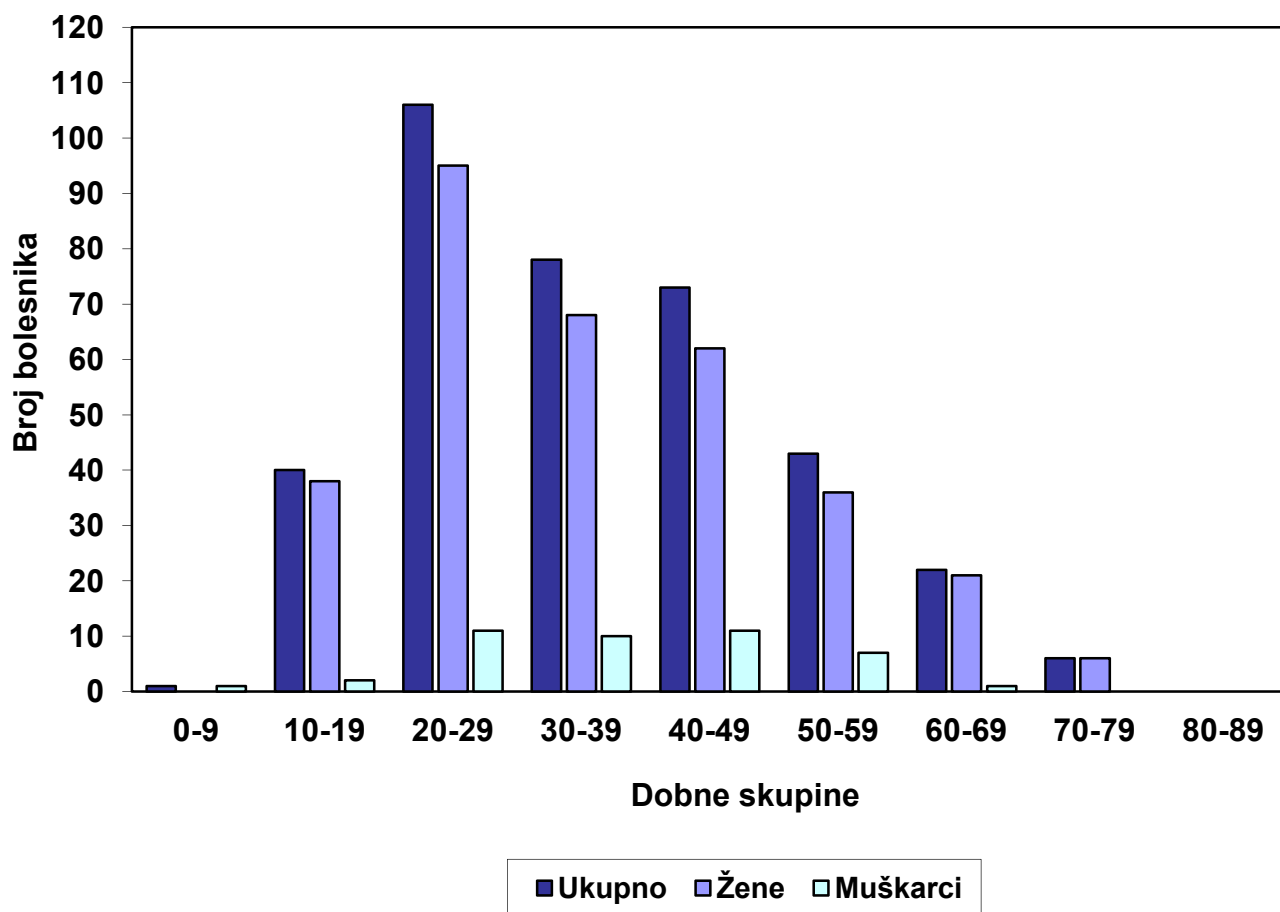
* skupina = žene + muškarci

Tablica 18. Skupina bolesnika sa SLE-om. Razdioba bolesnika po dobnim skupinama i spolu u vrijeme postavljanja dijagnoze (podatci poznati za 369 bolesnika, 326 žena i 43 muškarca)

Dobne skupine (godine)	Skupina*	Spol		p**
		ženski	muški	
	N (%)	N (%)	N (%)	
0 – 9	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (2,3)	0,068
10 – 19	40 (10,8)	38 (11,7)	2 (4,7)	
20 – 29	106 (28,7)	95 (29,1)	11 (25,6)	
30 - 39	78 (21,1)	68 (20,9)	10 (23,3)	
40 - 49	73 (19,8)	62 (19,0)	11 (25,6)	
50 - 59	43 (11,7)	36 (11,0)	7 (16,3)	
60 - 69	22 (6,0)	21 (6,4)	1 (2,3)	
70 - 79	6 (1,6)	6 (1,8)	0 (0,0)	
80 - 89	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
UKUPNO	369 (100,0)	326 (100,0)	43 (100,0)	

* skupina = žene + muškarci; ; ** p = χ^2 test

Slika 7. Skupina bolesnika sa SLE-om. Grafički prikaz razdiobe bolesnika prema spolu i dobnim skupinama – podatci u vrijeme postavljanja dijagnoze



Tablica 19. Skupina bolesnika sa SLE-om. Prosječna dob, medijan i raspon dobi bolesnika u vrijeme zadnjeg pregleda - razdioba prema spolu

	N	Prosječna dob (godine)	Standardna devijacija	Medijan dobi	Raspon dobi (godine)
Žene	389	47,68	14,03	48	17 - 84
Muškarci	52	46,79	13,64	48	23 - 72
Skupina*	441	47,58	13,97	48	17 – 84

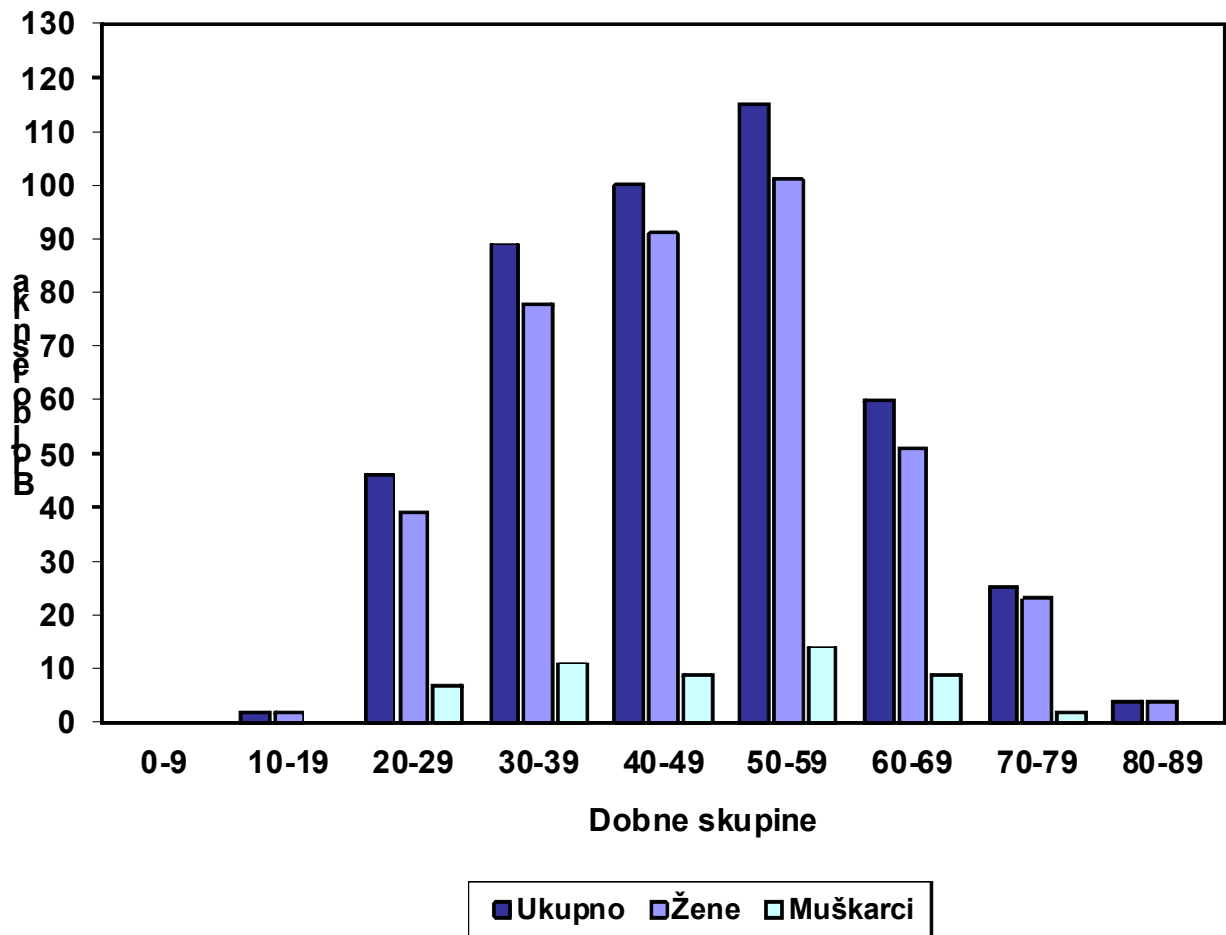
* skupina = žene + muškarci

Tablica 20. Skupina bolesnika sa SLE-om. Razdioba prema spolu, raspodjela bolesnika po dobnim skupinama – podatci u vrijeme zadnjeg pregleda

Dobne skupine (godine)	Skupina*	Spol		p**
		ženski	muški	
	N (%)	N (%)	N (%)	
0 - 9	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,880
10 - 19	2 (0,5)	2 (0,5)	0 (0,0)	
20 - 29	46 (10,4)	39 (10,0)	7 (13,5)	
30 - 39	89 (20,2)	78 (20,1)	11 (21,2)	
40 - 49	100 (22,7)	91 (23,4)	9 (17,3)	
50 - 59	115 (26,1)	101 (26,0)	14 (26,9)	
60 - 69	60 (13,6)	51 (13,1)	9 (17,3)	
70 - 79	25 (5,7)	23 (5,9)	2 (3,9)	
80 - 89	4 (0,9)	4 (1,0)	0 (0,0)	
UKUPNO	441 (100,0)	389 (100,0)	52 (100,0)	

* skupina = žene + muškarci; ** p = χ^2 test

Slika 8. Skupina bolesnika sa SLE-om. Grafički prikaz razdiobe bolesnika po dobnim skupinama i prema spolu – podatci u vrijeme zadnjeg pregleda



Tablica 21. Skupina bolesnika sa SLE-om. Razdioba prema spolu, vrijeme praćenja bolesnika, medijan i raspon (podatci poznati za 369 bolesnika, 326 žena i 43 muškarca)

	N	Prosječno vrijeme praćenja bolesnika (godine)	Standardna devijacija	Medijan	Raspon (godine)
Žene	326	11,68	7,21	11	<1 - 37
Muškarci	43	11,05	7,34	9	<1 - 34
Skupina*	369	11,60	7,21	11	<1 - 37

* skupina = žene + muškarci

godina. Medijan praćenja za skupinu žena iznosio je 11, za skupinu muškaraca 9, dok je za cjelokupnu skupinu bolesnika medijan iznosio 11. Vrijeme praćenja bolesnika u skupini kretalo se u intervalu od manje od 1 godine do 37 godina. Bolesnica koja je najkraće u kontroli Zavoda kontrolira se manje od godinu dana, dok se bolesnica koja se najduže kontrolira u Zavodu u kontrolama 37 godina. U skupini muškaraca se vrijeme provedeno u kontrolama Zavoda kod pojedinih bolesnika kretalo od nekoliko mjeseci do 34 godine (Tablica 21).

4.4.4. Razdioba bolesnika oboljelih od SLE-a prema mjestu stanovanja u županijama Republike Hrvatske

Analizom podataka o mjestu stanovanja bolesnika prema županijama Republike Hrvatske uvidjeli smo da u Zavod gravitiraju bolesnici iz svih hrvatskih županija.

Najveći broj bolesnika, njih 234 (53,1%) iz skupine oboljelih od SLE-a, živi na području Sjeverozapadne Hrvatske (Grad Zagreb, Zagrebačka, Krapinsko-zagorska, Varaždinska, Koprivničko-križevačka i Međimurska županija). Iz područja Središnje i Istočne Hrvatske (Grad Zagreb, Zagrebačka, Krapinsko-zagorska, Varaždinska, Koprivničko-križevačka i Međimurska županija) u Zavodu se redovito kontrolira 109 (24,7%), dok se iz područja Jadranske Hrvatske (Primorsko-goranska, Ličko-senjska, Zadarska, Šibensko-kninska, Splitsko-dalmatinska, Istarska i Dubrovačko-neretvanska županija) kontrolira 98 (22,2%) bolesnika iz skupine.

Analizirajući zastupljenost pojedinih županija, najviše je bolesnika iz područja Grada Zagreba (133 bolesnika, 29,7%), dok je najmanje bolesnika s područja Virovitičko-podravske županije (6 bolesnika, 1,4%) (Tablica 22, Slika 9).

4.4.5. Ukupni broj zadovoljenih klasifikacijskih kriterija ACR-a

Podatci o broju zadovoljenih kriterija u vrijeme postavljanja dijagnoze bili su nam dostupni za 354 bolesnika iz skupine (314 ženskih i 40 muških bolesnika). Za 87 bolesnika (75 žena i 12 muškaraca) nismo imali podatke o broju klasifikacijskih kriterija ACR-a u vrijeme postavljanja dijagnoze. Prosječan broj zadovoljenih kriterija u promatranoj skupini bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze bio je 3,81. U skupini žena je u vrijeme postavljanja dijagnoze prosječan broj klasifikacijskih kriterija ACR-a bio 3,75, dok je u skupini muškaraca bio 4,33. Broj zadovoljenih kriterija u vrijeme postavljanja dijagnoze se unutar skupine kretao u rasponu od 0 do 8 kriterija. Bolesnica s najmanje kriterija u vrijeme postavljanja dijagnoze nije imala niti jedan zadovoljeni kriterij, dok je najviše imala bolesnica s 8 zadovoljenih kriterija. Najmanje zadovoljenih kriterija u skupini muškaraca imao je bolesnik s 2 zadovoljena kriterija, dok ih je bolesnik s najviše zadovoljenih kriterija imao 7 (Tablica 23). U vrijeme postavljanja dijagnoze je 216 (61,0%) bolesnika zadovoljavalo 4 ili

više klasifikacijskih kriterija, od čega je njih 124 (35,0%) zadovoljavalo 4 klasifikacijska kriterija. Manje od 4 zadovoljena klasifikacijska kriterija imalo je 138 (39,0%) bolesnika, dok 2 bolesnika nisu imala zadovoljen niti jedan klasifikacijski kriterij ACR-a u vrijeme postavljanja dijagnoze (Tablica 24, Slika 10).

Analizirajući podatke o broju zadovoljenih klasifikacijskih kriterija u vrijeme zadnjeg pregleda (podatci su bili dostupni za sve bolesnike u skupini, 441 bolesnik, 389 žena, 52 muškarca), dobili smo podatak da je prosječni broj zadovoljenih klasifikacijskih kriterija 5,29. Isti je prosjek zadovoljenih klasifikacijskih kriterija bio i za skupinu ženskih (5,29) kao i muških bolesnika (5,29). Minimalni broj zadovoljenih klasifikacijskih kriterija je morao biti 4 (uvjet za uključivanje bolesnika u studiju), dok je maksimalni broj zadovoljenih kriterija u skupini bio 10. Bolesnica s najviše zadovoljenih kriterija imala ih je 10, dok ih je bolesnik s najviše zadovoljenih kriterija imao 8 (Tablica 23). 146 (33,1%) bolesnika u skupini imalo je zadovoljena 4 kriterija ACR-a, dok su 2 (0,4%) bolesnika imala 10 zadovoljenih kriterija ACR-a (Tablica 24, Slika 10).

4.4.6. Zastupljenost klasifikacijskih kriterija ACR-a

Za 87 (75 žena i 12 muškaraca) bolesnika nismo imali podatke o kliničkoj slici niti laboratorijskim nalazima u vrijeme postavljanja dijagnoze, te za navedene bolesnike nije bilo moguće odrediti broj niti koji su od klasifikacijskih kriterija ACR-a zadovoljeni. Stoga smo analizirali podatke za bolesnike za koje smo imali dostupne sve potrebne podatke, a njih je bilo 354 od ukupno 441 (80,27%) bolesnika u skupini, odnosno 314 ženskih i 40 muških bolesnika. U vrijeme zadnjeg pregleda imali smo podatke za sve bolesnike u skupini, 441 bolesnik (389 žena i 52 muškarca).

Izdvojeni su srodni kriteriji te su posebno grupirani. Nakon grupiranja klasifikacijskih kriterija ACR-a u kožno-sluzničke (leptirasti osip, diskoidni osip, fotosenzitivnost, oralne ulceracije) te imunološke kriterije (imunološki poremećaj, pozitivan nalaz ANF-a) odredili smo zastupljenost navedenih grupa klasifikacijskih kriterija u skupini te zastupljenost prema spolovima (Tablica 25).

U vrijeme postavljanja dijagnoze (podatci poznati za 354 bolesnika; 314 žena i 40 muškaraca) kožno-sluznički kriteriji (barem jedan od kriterija) bili su zadovoljeni u 200/354 (56,50%) bolesnika – 179/314 žena (57,01%) i 21/40 (52,50%) muškaraca. Imunološki kriteriji (barem jedan od kriterija) bili su zadovoljeni u 314/354 (88,70%) bolesnika – 275/314 (87,58%) žena i 39/40 (97,50%) muškaraca.

U vrijeme zadnjeg pregleda (podatci poznati za svih 441 bolesnika; 389 žena, 52 muškarca) kožno-sluznički kriteriji (barem jedan od kriterija) bili su zadovoljeni u 363/441 (82,31%) bolesnika – 326/389 (83,80%) žena, 37/52 (71,15%) muškaraca. Pozitivni imunološki kriteriji (barem jedan od kriterija) evidentirani su u 436/441 (98,87%) bolesnika –

386/389 (99,23%) žena, 436/441 (98,87%) muškaraca.

4.4.6.1. Zastupljenost pojedinačnih klasifikacijskih kriterija ACR-a

Analizom zastupljenosti svakog od klasifikacijskih kriterija ACR-a zasebno za skupinu bolesnika koji boluju od SLE-a te posebno za skupine ženskih i muških bolesnika u vrijeme postavljanja dijagnoze (podatci poznati za 354 bolesnika – 314 žena i 40 muškaraca) i u vrijeme zadnjeg pregleda (podatci poznati za svih 441 bolesnika – 389 žena, 52 muškarca) dobili smo sljedeće rezultate.

4.4.6.1.1. Zastupljenost pojedinačnih klasifikacijskih kriterija ACR-a u vrijeme postavljanja dijagnoze

Najzastupljeniji kriterij u vrijeme postavljanja dijagnoze (podatci poznati za 354 bolesnika; 314 žena i 40 muškaraca) bio je pozitivan titar ANF-a, koji je bio pozitivan u 302 bolesnika, odnosno 85,31%. Drugi najčešće zastupljen kriterij bio je imunološki kriterij koji je bio zastupljen kod 228 (64,41%) bolesnika. U skupini žena i skupini muškaraca je kao i cjelokupnoj skupini kriterij pozitivnog titra ANF-a bio najzastupljeniji, kod žena je bio zastupljen u 264 (84,08%) bolesnice, dok je kod muškaraca bio zastupljen u 38 (95,00%) bolesnika. Drugi najčešće zastupljeni kriterij u skupini žena bio je imunološki poremećaj, 197 od 314 bolesnica, odnosno 62,74%. U skupini muških bolesnika su 32 od ukupno 40 (80,00%) bolesnika imali pozitivan hematološki poremećaj, koji je u navedenoj skupini bio drugi najčešće zastupljeni kriterij. U cijelokupnoj skupini po učestalosti nakon pozitivnog titra ANF-a i imunološkog poremećaja slijede hematološki poremećaj (216 bolesnika, 61,02%), neerozivni artritis (182 bolesnika, 51,41%), leptirasti osip (124 bolesnika, 35,03%), fotosenzitivnost (96 bolesnika, 27,12%), diskoidni osip (54 bolesnika, 15,25%), bubrežni poremećaj (53 bolesnika, 14,97%), serozitis (52 bolesnika, 14,69%), oralne ulceracije (30 bolesnika, 8,47%), te najrjeđe dijagnosticirani neuropsihijatrijski poremećaj (13 bolesnika, 3,67%). U skupini žena po učestalosti slijede hematološki poremećaj (184 bolesnice, 58,60%) i neerozivni artritis (161 bolesnica, 51,27%), zatim leptirasti osip (114 bolesnica, 36,31%) i fotosenzitivnost (92 bolesnice, 29,30%), diskoidni osip (48 bolesnica, 15,29%), serozitis (42 bolesnice, 13,38%), bubrežni poremećaj (41 bolesnica, 13,06%) te oralne ulceracije (24 bolesnica, 7,64%). Najrjeđe zastupljen klasifikacijski kriterij je i u skupini žena bio neuropsihijatrijski poremećaj koji je dijagnosticiran u 10 (3,18%) bolesnica. U skupini muških bolesnika po zastupljenosti slijede imunološki poremećaj (31 bolesnik, 77,50%), neerozivni artritis (21 bolesnik, 52,50%), bubrežni poremećaj (12 bolesnika, 30,00%), zatim leptirasti osip i serozitis s jednakom zastupljenošću (10 bolesnika, 25,00%), diskoidni osip i oralne ulceracije također s istom zastupljenošću (6 bolesnika, 15,00%) te fotosenzitivnost (4 bolesnika, 10,00%). Kriterij s najmanjom učestalošću u skupini muških bolesnika bio je

ponovno kao i u cjelokupnoj skupini i skupini žena neuropsihijatrijski poremećaj koji je bio zastupljen kod 3 bolesnika, odnosno 7,50% (Tablica 26).

Detaljnijom i podrobnijom analizom klasifikacijskih kriterija u skupini bolesnika oboljelih od SLE-a utvrdili smo koji je od „podkriterija“ unutar zadovoljenog klasifikacijskog kriterija ACR-a kod bolesnika bio ispunjen te smo izračunali učestalost „podkriterija“ unutar skupine bolesnika koji imaju kriterij ACR-a zadovoljen. Analizirani su ponovno kao i u skupini bolesnika sa SLE-om i sindromom preklapanja serozitis (pleuritis, perikarditis), neuropsihijatrijski poremećaj (psihoza, EPI grand mal), hematološki poremećaj (hemolitička anemija, leukopenija, limfopenija, trombocitopenija) i imunološki poremećaj (ADNA, aCL, LAC, Sm). Ponovno je bitno spomenuti da je za prihvaćanje nekog kriterija ACR-a dovoljno da bolesnik ima zadovoljen samo jedan „podkriterij“, ali isto tako može imati zadovoljeno i više podkriterija unutar svakog klasifikacijskog kriterija ACR-a. Primjerice, dovoljno je da bolesnik ima verificiranu hemolitičku anemiju (bez leukopenije, limfopenije ili trombocitopenije) kako bi imao definiran i zadovoljen kriterij hematološkog poremećaja, no isto tako može uz hemolitičku anemiju imati i leukopeniju (bez limfopenije i trombocitopenije). Serozitis je u skupini bio pozitivan u 52 bolesnika, od čega su pleuritis u tijeku liječenja od SLE-a preboljela 32 bolesnika, dok je perikarditis preboljelo 26 bolesnika. Tako je pleuritis u skupini bolesnika sa serozitisom bio zastupljen u 65,38% bolesnika dok je perikarditis bio zastupljen u 50,00% bolesnika. Od 13 bolesnika s afekcijom CNS-a kao klasifikacijskim kriterijem 8 (61,54%) bolesnika preboljelo je epilepsiju dok je 7 imalo dijagnosticiranu psihozu (53,85%). Analizirajući hematološki kriterij, najviše je bolesnika imalo dijagnosticiranu leukopeniju, njih 154 (71,30%), 97 (44,91%) je imalo limfopeniju, 36 (16,67%) trombocitopeniju dok je 19 (8,80%) bolesnika imalo hemolitičku anemiju kao pozitivan „podkriterij“. Najčešći imunološki poremećaj bio je pozitivan titar ADNA-e, koji je laboratorijski verificiran u 90,79% bolesnika s imunološkim poremećajem, odnosno 207 od 228 bolesnika; slijede pozitivan titar aCL-a u 65 bolesnika (28,51%) te LAC i protutijela Sm koji su bili pozitivni u 25 bolesnika (10,96%). U skupini žena sa serozitisom (42 bolesnice), njih 28 (66,67%) imalo je u tijeku bolesti dijagnosticiran perikarditis, dok je 21 preboljela pleuritis (50,00%). Od neuropsihijatrijskih poremećaja, u žena je češće bila dijagnosticirana epilepsija (6 bolesnica, 60,00%) nego psihoza (4 bolesnice, 40,00%). Od hematoloških poremećaja ponovno je najčešća bila leukopenija sa zastupljenošću u 137 (74,46%) bolesnica, a slijedile su je limfopenija (75 bolesnica, 40,76%), trombocitopenija (30 bolesnica, 16,30%) te hemolitička anemija (12 bolesnica, 6,52%). Pozitivan titar ADNA-e bio je najzastupljeniji podkriterij od kriterija imunološkog poremećaja i bio je zastupljen u 179 bolesnica, odnosno 90,86%. Slijedili su ga pozitivan nalaz aCL-a u 56 (28,43%) bolesnica, te LAC i protutijela Sm s jednakom zastupljenošću u 20 bolesnica (10,15%). U muškaraca je bila podjednaka zastupljenost pleuritisa (6 bolesnika, 60%) i perikarditisa (5 bolesnika,

50,00%). Svi bolesnici koji su imali zadovoljen kriterij neuropsihijatrijskog poremećaja imali su dijagnosticiranu psihozu (3 bolesnika, 100,00%), dok ih je 2 imalo dijagnosticiranu i epilepsiju (66,67%). Za razliku od skupine u cjelini kao i od skupine žena, najčešći hematološki poremećaj bila je limfopenija (22 bolesnika, 68,75%), a slijedila ju je leukopenija (17 bolesnika, 53,13%), zatim hemolitička anemija (7 bolesnika, 21,88%) te trombocitopenija (6 bolesnika, 18,75%). Najčešći imunološki podkriterij u skupini muškaraca bio je pozitivan titar ADNA-e (28 bolesnika, 90,32%), slijedi pozitivan nalaz aCL-a (9 bolesnika, 29,03%) te LAC i protutijela Sm s jednakom zastupljenošću (5 bolesnika, 16,13%) (Tablica 27).

Gledajući zastupljenost pojedinih podkriterija unutar skupine te razdijeljeno prema spolovima, dobili smo sljedeće rezultate (skupina 354 bolesnika; žene 314, muškarci 40). Perikarditis je preboljela 21 žena, odnosno 6,69%, a pleuritis 28, odnosno 8,92% žena. Psihoza je bila dijagnosticirana u 4 (1,27%), a epilepsija u 6/314 (1,91%) žena. Od hematoloških kriterija anemija je bila prisutna u 12 (3,82%), leukopenija u 137 (43,63%), limfopenija u 75 (23,89%) i trombocitopenija u 30 (9,55%) žena u skupini. Analizom imunološkog poremećaja rezultati govore da je nalaz ADNA-e bio pozitivan u 179 (57,01%), nalaz aCL-a u 56 (17,83%), a LAC i protutijela Sm u 20 (6,37%) žena. U muških bolesnika perikarditis je bio dijagnosticiran u 5 (12,5%), a pleuritis u 6 (15,00%) bolesnika. Neuropsihijatrijski poremećaj manifestirao se kao psihoza u 3 (7,50%) bolesnika, dok je epilepsija bila dijagnosticirana u 2 (5,00%) bolesnika. Od hematoloških poremećaja hemolitička anemija je verificirana u 7 (17,50%), leukopenija u 17 (42,50%), limfopenija u 22 (55,00%), a trombocitopenija u 6 (15,00%) bolesnika. Gledajući skupno, bez spolne razdiobe, perikarditis je u vrijeme postavljanja dijagnoze bio prisutan u 26 (7,34%) bolesnika, a pleuritis u 34 (9,60%) bolesnika. Psihoza je dijagnosticirana u 7 (1,98%), a epilepsija tipa grand mal u 8 (2,26%) bolesnika. Od dijagnosticiranih hematoloških poremećaja anemija je bila verificirana u 19 (5,37%), leukopenija u 154 (43,50%), limfopenija u 97 (27,40%) i trombocitopenija u 36 (10,17%) bolesnika. Od imunoloških poremećaja izdvojio se pozitivan titar ADNA-e u 207 (58,49%) bolesnika, slijedili su pozitivan titar aCL-a u 65 (18,36%) bolesnika te LAC i protutijela Sm koja su bila verificirana svaka u 25 (7,06%) bolesnika (Tablica 28).

4.4.6.1.2. Zastupljenost pojedinačnih klasifikacijskih kriterija ACR-a u vrijeme zadnjeg pregleda

Najzastupljeniji klasifikacijski kriterij ACR-a za skupinu u vrijeme zadnjeg pregleda (podatci poznati za svih 441 bolesnika; 389 žena, 52 muškarca) bio je pozitivan titar ANF-a koji je bio zastupljen u 426, odnosno 96,90% bolesnika. ANF je bio najčešće zastupljen klasifikacijski kriterij i u skupini žena (377 bolesnica, 96,29%) i u skupini muškaraca (49 bolesnika, 94,23%). Sa zastupljenošću u 411 (93,20%) bolesnika u skupini slijedi kriterij

imunološkog poremećaja, koji je u skupini žena bio pozitivan u 362 (93,06%) bolesnice, dok je u skupini muškaraca imunološki poremećaj imao jednaku zastupljenost kao i pozitivan nalaz ANF-a - u 49 (94,23%) bolesnika. Dalje po zastupljenosti u skupini slijede hematološki poremećaj (340 bolesnika, 77,10%), neerozivni artritis (295 bolesnika, 66,89%), leptirasti osip (257 bolesnika, 58,28%), fotosenzitivnost (207 bolesnika, 46,94%), bubrežni poremećaj (122 bolesnika, 27,66%), diskoidni osip (93 bolesnika, 21,09%), serozitis (83 bolesnika, 18,82%) te oralne ulceracije (64 bolesnika, 14,51%). U skupini žena nakon navedenih kriterija po učestalosti kao i u cjelokupnoj skupini slijede hematološki poremećaj (298 bolesnica, 76,61%), neerozivni artritis (262 bolesnice, 67,35%), leptirasti osip (233 bolesnice, 59,90%), fotosenzitivnost (190 bolesnica, 48,84%), bubrežni poremećaj (97 bolesnica, 24,94%), diskoidni osip (85 bolesnica, 21,85%), serozitis (69 bolesnica, 17,74%) te oralne ulceracije (55 bolesnica, 14,14%). U skupini muških bolesnika nakon navedena 2 najzastupljenija kriterija po učestalosti slijede hematološki poremećaj (42 bolesnika, 80,77%), neerozivni artritis (33 bolesnika, 63,46%), bubrežni poremećaj (25 bolesnika, 48,08%), leptirasti osip (24 bolesnika, 46,15%), fotosenzitivnost (17 bolesnika, 32,69%), serozitis (14 bolesnika, 26,92%), zatim oralne ulceracije (9 bolesnika, 17,31%) te diskoidni osip (8 bolesnika, 15,38%). Najnižu učestalost u sve tri navedene skupine imao je kriterij neuropsihijatrijskog poremećaja koji je u skupini imalo dijagnosticirano ukupno 37 (8,39%) bolesnika, u skupini žena 31 (7,97%) bolesnica, a u skupini muškaraca 6 (11,54%) bolesnika (Tablica 26).

Analizom svakog klasifikacijskog kriterija zasebno dobili smo podatak da je od 83 bolesnika u skupini koji su preboljeli serozitis njih 58 (69,88%) preboljelo pleuritis, dok ih je 43 (51,81%) preboljelo perikarditis. Detaljnijom analizom poremećaja CNS-a uvidjeli smo da je 21 (56,76%) bolesnik imao dijagnosticiranu epilepsiju, dok ih je 16 (43,24) imalo dijagnosticiranu psihozu. Od hematoloških poremećaja u skupini je bila najčešća leukopenija koja je bila evidentirana u 249 (73,24%) bolesnika, a slijedila ju je limfopenija koja je bila evidentirana u 215 (63,24%) bolesnika, potom trombocitopenija u 69 (20,29%) i hemolitička anemija u 30 (8,82%) bolesnika. Pozitivan titar ADNA-e je dijagnosticiran u 375 (91,24%) bolesnika, aCL-a u 191 (46,47%) bolesnika, protutijela Sm u 86 (20,92%), a LAC je bio pozitivan u 43 (10,46%) bolesnika. 69 bolesnica je imalo dijagnosticiran jedan od oblika serozitisa, od čega je njih 48 (69,56%) preboljelo pleuritis dok ih je 36 (52,17%) preboljelo perikarditis. Najrjeđe manifestirani kriterij ACR-a - neuropsihijatrijski poremećaj – bio je dijagnosticiran u 31 bolesnice, od čega ih je 18 (58,06%) imalo dijagnosticiranu epilepsiju, a 11 (35,48%) psihozu. Najčešća hematološka manifestacija ponovno je bila leukopenija (225 bolesnica, 75,50%), zatim limfopenija (181 bolesnica, 60,74%) te potom trombocitopenija (59 bolesnica, 19,80%) i hemolitička anemija (23 bolesnice, 7,72%). Pozitivan titar ADNA-e verificiran je kod 329 (90,88%) žena od 362 s nekim od imunoloških poremećaja (koji su

definirani kao klasifikacijski kriterij ACR-a), slijedili su pozitivan nalaz aCL-a (168 bolesnica, 46,41%), protutijela Sm (75 bolesnica, 20,72%) te naposljetku pozitivan LAC (35 bolesnica, 9,67%). U skupini muškaraca pleuritis (10 bolesnika, 71,43%) je također bio češće dijagnosticirani oblik serozitisa od perikarditisa (7 bolesnika, 50,00%). Psihoza je u skupini muškaraca za razliku od cjelokupne skupine i skupine žena bila češća manifestacija afekcije CNS-a SLE-om nego epilepsija (4 bolesnika, 50,00%) i bila je dijagnosticirana u 5 od 6 bolesnika koji su imali neuropsihijatrijski poremećaj, odnosno 83,33%. Za razliku od skupine žena i rezultata u cjelokupnoj skupini, limfopenija je bila najčešći hematološki poremećaj u skupini muškaraca i bila je dijagnosticirana u 34 (80,95%) od 42 bolesnika s nekim od oblika hematološkog poremećaja, a slijedili su je leukopenija koja je u jednom periodu bolesti bila prisutna u 24 (57,14%) bolesnika, potom trombocitopenija u 10 (23,81%) bolesnika i hemolitička anemija u 7 (16,67%) bolesnika. Pozitivan titar ADNA-e je ponovno bio najčešći oblik imunološkog poremećaja i bila je dijagnosticirana u 46 (93,88%) od 49 bolesnika sa zadovoljenim imunološkim kriterijem. Slijedili su pozitivan nalaz aCL-a u 23 (46,94%) bolesnika, protutijela Sm u 11 (22,45%) bolesnika te LAC-a u 35 (9,67%) bolesnika (Tablica 29).

Analizom istih podataka o učestalostima pojedinih sastavnica klasifikacijskih kriterija ACR-a (podkriterija) unutar skupine bolesnika te razdiobom prema spolu utvrđeni su rezultati koji slijede (skupina 441 bolesnik, 389 žena, 52 muškarca). 36 (9,25%) žena preboljelo je perikarditis, a 48 (12,34%) perikarditis. Psihoza je dijagnosticirana u 11 (2,83%), a epilepsija u 18 (4,63%) bolesnica. Analizom hematološkog poremećaja hemolitička anemija je verificirana u 23 (5,91%), leukopenija u 225 (57,84%), limfopenija u 181 (46,53%), a trombocitopenija u 59 (15,17%) žena. Od imunoloških poremećaja izdvaja se pozitivan nalaz ADNA-e u 329 (84,58%) bolesnica, aCL-a u 168 (43,19%), LAC-a u 35 (9,00%) i protutijela Sm u 75 (19,28%) bolesnica. U skupini muškaraca njih 7 (13,46%) preboljelo je perikarditis dok ih je 10 (19,23%) preboljelo pleuritis. Psihoza je dijagnosticirana u 5 (9,62%), a epilepsija u 3 (5,77%) bolesnika. Analizom hematoloških poremećaja hemolitička anemija je dijagnosticirana u 7 (13,46%), leukopenija u 24 (46,15%), trombocitopenija u 10 (19,23) a limfopenija u najviše bolesnika, njih 34 (65,38%). Od imunoloških poremećaja u skupini muškaraca najučestaliji je bio pozitivan nalaz ADNA-e koji je bio pozitivan u 46 (88,46%) bolesnika, dok je nalaz aCL-a bio pozitivan u 23 (44,23%), LAC-a u 8 (15,38%) i protutijela Sm u 11 (21,15%) bolesnika. Analiza istih podataka gledajući za cjelokupnu skupinu pokazala je zastupljenost perikarditisa u 43 (9,75%) i pleuritisa u 58 (13,15%) bolesnika. Psihoza je u skupini bila dijagnosticirana u 16 (3,63%) bolesnika, dok je epilepsija tipa grand mal bila dijagnosticirana u 21 (4,76%) bolesnika. Hemolitičkom anemijom se prezentiralo 30 (6,80%), leukopenijom 249 (56,46%), limfopenijom 215 (48,74%), a trombocitopenijom 69 (15,65%) bolesnika. Kao i u predhodno spomenutim spolno definiranim podskupinama u

cjelokupnoj skupini pozitivan titar ADNA-e je bio najčešće zastupljen imunološki poremećaj i bio je pozitivan u 375 (85,03%) bolesnika. Antikardiolipinska protutijela (aCL) bila su pozitivna u 191 (43,31%) bolesnika, LAC u 43 (9,75%), a protutijela Sm u 86 (19,50%) bolesnika u skupini (Tablica 30).

Tablica 22. Skupina bolesnika sa SLE-om. Broj bolesnika prema županijama RH

Županija	Broj bolesnika N	Spol		Udio bolesnika u skupini (%)
		ženski N	muški N	
Grad Zagreb	131	113	18	29,7
Zagrebačka	43	36	7	9,8
Međimurska	19	16	3	4,3
Krapinsko-zagorska	16	14	2	3,6
Varaždinska	16	13	3	3,6
Koprivničko-križevačka	9	8	1	2,0
<i>Sjeverozapadna Hrvatska</i>	234	200	34	53,1
Sisačko-moslavačka	33	30	3	7,5
Brodsko-posavska	21	19	2	4,8
Karlovačka	14	13	1	3,2
Osječko-baranjska	11	11	0	2,5
Bjelovarsko-bilogorska	9	8	1	2,0
Požeško-slavonska	8	8	0	1,8
Vukovarsko-srijemska	7	7	0	1,6
Virovitičko-podravska	6	6	0	1,4
<i>Središnja i istočna Hrvatska</i>	109	102	7	24,7
Zadarska	26	22	4	5,9
Šibensko-kninska	16	15	1	3,6
Istarska	14	13	1	3,2
Splitsko-dalmatinska županija	13	12	1	2,9
Dubrovačko-neretvanska	12	10	2	2,7
Primorsko-goranska	9	9	0	2,0
Ličko-senjska	8	6	2	1,8
<i>Jadranska Hrvatska</i>	98	87	11	22,2
UKUPNO	441	389	52	100,0

Slika 9. Skupina bolesnika sa SLE-om. Prikaz broja bolesnika po županijama RH



Tablica 23. Skupina bolesnika sa SLE-om. Prosječni broj i raspon klasifikacijskih kriterija ACR-a – prikaz u dva vremena

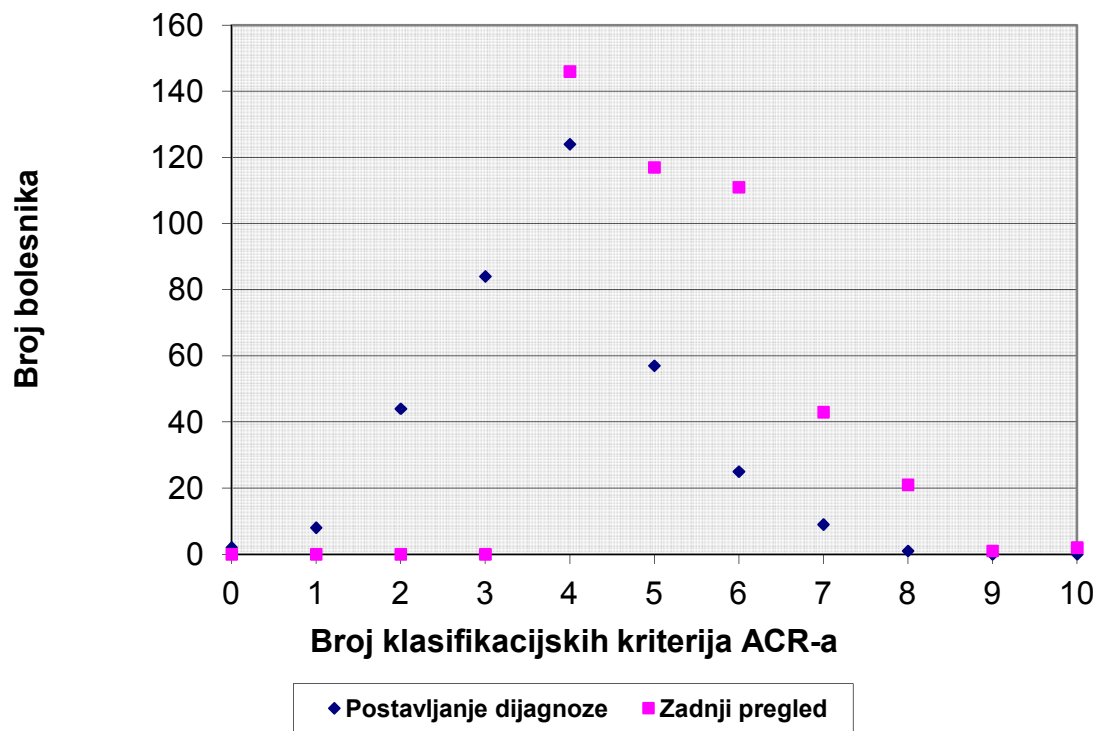
Vrijeme	Skupina*	Spol	
		žene	muškarci
	N (raspon)	N (raspon)	N (raspon)
Postavljanje dijagnoze	3,81 (0-8)	3,75 (0-8)	4,33 (2-7)
Broj bolesnika	354	314	40
Zadnji pregled	5,29 (4-10)	5,29 (4-10)	5,29 (4-8)
Broj bolesnika	441	389	52

* skupina = žene + muškarci

Tablica 24. Skupina bolesnika sa SLE-om. Ukupni broj i zastupljenost ukupnog broja klasifikacijskih kriterija ACR-a - prikaz dva vremena

Broj zadovoljenih kriterija ACR	Vrijeme	
	postavljanje dijagnoze	zadnji pregled
	Broj bolesnika N (%)	Broj bolesnika N (%)
11	0 (0,0)	0 (0,0)
10	0 (0,0)	2 (0,4)
9	0 (0,0)	1 (0,2)
8	1 (0,3)	21 (4,8)
7	9 (2,5)	43 (9,8)
6	25 (7,1)	111 (25,2)
5	57 (16,1)	117 (26,5)
4	124 (35,0)	146 (33,1)
3	84 (23,7)	0 (0,0)
2	44 (12,4)	0 (0,0)
1	8 (2,3)	0 (0,0)
0	2 (0,6)	0 (0,0)
UKUPNO	354 (100,0)	441 (100,0)

Slika 10. Skupina bolesnika sa SLE-om. Grafički prikaz ukupnog broja i učestalosti zadovoljenih klasifikacijskih kriterija - prikaz dva vremena



Tablica 25. Skupina bolesnika sa SLE-om. Učestalost najčešćih grupiranih klasifikacijskih kriterija ACR-a (grupirani su kožno-sluznički, imunološki kriteriji)

Vrijeme	Skupni kriterij					
	Kožno-sluznički			Imunološki		
U vrijeme postavljanja dijagnoze	N (udio u skupini %)			N (udio u skupini %)		
	Žene (n=314)	Muški (n=40)	Skupina* (n=354)	Žene (n=314)	Muški (n=40)	Skupina* (n=354)
	179 (57,01)	21 (52,50)	200 (56,50)	275 (87,58)	39 (97,50)	314 (88,70)
U vrijeme zadnjeg pregleda	N (udio u skupini %)			N (udio u skupini %)		
	Žene (n=389)	Muški (n=52)	Skupina* (n=441)	Žene (n=389)	Muški (n=52)	Skupina* (n=441)
	326 (83,80)	37 (71,15)	363 (82,31)	386 (99,23)	50 (96,15)	436 (98,87)

* skupina = žene + muškarci

Tablica 26. Skupina bolesnika sa SLE-om. Broj i učestalost pojedinačnih klasifikacijskih kriterija ACR-a u dva vremena – razdioba prema spolu (p* = Fisherov egzaktni test)

Zastupljenost kriterija	Vrijeme postavljanja dijagnoze				Vrijeme zadnjeg pregleda			
	žene	muški	skupina	p*	žene	muški	skupina	p*
	n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)	
1. Leptirasti osip								
poz.	114(36,31)	10(25,00)	124(35,03)	0,107	233(59,90)	24(46,15)	257 (58,28)	0,042
neg.	200(63,69)	30(75,00)	230(64,97)		156(40,10)	28(53,85)	184(41,72)	
2. Diskoidni osip								
poz.	48 (15,29)	6 (15,00)	54 (15,25)	0,590	85 (21,85)	8 (15,38)	93 (21,09)	0,188
neg.	266(84,71)	34(85,00)	300(84,75)		304(78,15)	44(84,62)	348(78,91)	
3. Fotosenzitivnost								
poz.	92 (29,30)	4 (10,00)	96 (27,12)	0,005	190(48,84)	17(32,69)	207(46,94)	0,020
neg.	222(70,70)	36(90,00)	258(72,88)		199(51,16)	35 (67,31)	234(53,06)	
4. Oralne ulceracije								
poz.	24 (7,64)	6 (15,00)	30 (8,47)	0,106	55 (14,14)	9 (17,31)	64 (14,51)	0,333
neg.	290(92,36)	34(85,00)	324(91,53)		334(85,86)	43(82,69)	377(85,49)	
5. Neerozivni artritis								
poz.	161(51,27)	21(52,50)	182(51,41)	0,509	262(67,35)	33(63,46)	295(66,89)	0,340
neg.	153(48,73)	19(47,50)	172(48,59)		127(32,65)	19(36,54)	146(33,11)	
6. Serozitis								
poz.	42 (13,38)	10(25,00)	52 (14,69)	0,049	69 (17,74)	14(26,92)	83 (18,82)	0,084
neg.	272(86,62)	30(75,00)	302(85,31)		320(82,26)	38(73,08)	358(81,18)	
7. Bubrežne promjene								
poz.	41 (13,06)	12(30,00)	53 (14,97)	0,008	97 (24,94)	25(48,08)	122(27,66)	0,001
neg.	273(86,94)	28(70,00)	301(85,03)		292(75,06)	27(51,92)	319(72,34)	
8. Neuropsihijatrijski poremećaj								
poz.	10 (3,18)	3 (7,50)	13 (3,67)	0,171	31 (7,97)	6 (11,54)	37 (8,39)	0,261
neg.	304(96,82)	37(92,50)	341(96,33)		358(92,03)	46(88,46)	404(91,61)	
9. Hematološki poremećaj								
poz.	184(58,60)	32(80,00)	216(61,02)	0,006	298(76,61)	42(80,77)	340(77,10)	0,317
neg.	130(41,40)	8 (20,00)	138(38,98)		91 (23,39)	10(19,23)	101(22,90)	
10. Imunološki poremećaj								
poz.	197(62,74)	31 (77,50)	228(64,41)	0,045	362(93,06)	49(94,23)	411(93,20)	0,518
neg.	117(37,26)	9 (22,50)	126(35,59)		27 (6,94)	3 (5,77)	30 (6,80)	
11. ANF (antinuklearni faktor)								
poz.	264 (84,08)	38 (95,00)	302(85,31)	0,045	377(96,92)	49(94,23)	426(96,60)	0,255
neg.	50 (15,92)	2 (5,00)	52 (14,69)		12 (3,08)	3 (5,77)	15 (3,40)	
UKUPNO	314	40	354		389	52	441	

Tablica 27. Skupina bolesnika sa SLE-om. Broj i učestalost kliničkih i laboratorijskih sastavnica (podkriterija) pojedinih klasifikacijskih kriterija AC R-a u vrijeme postavljanja dijagnoze (podatci poznati za 354 bolesnika, 314 žena i 40 muškaraca)

Kriterij ACR	Serozitis (n=52,+ 42, > 10)		Afekcija CNS-a (n=13,+ 10, > 3)		Hematološki poremećaj n=(216,+ 184, > 32)				Imunološki poremećaj n=(228,+ 197, > 31)			
	Perikarditis n(%)	Pleuritis n(%)	Psihoza n(%)	EPI n(%)	E n(%)	Leu n(%)	Ly n(%)	Trc n(%)	ADNA n(%)	aCL n(%)	LAC n(%)	Sm n(%)
Žene	21 (50,00)	28 (66,67)	4 (40,00)	6 (60,00)	12 (6,52)	137 (74,46)	75 (40,76)	30 (16,30)	179 (90,86)	56 (28,43)	20 (10,15)	20 (10,15)
Muški	5 (50,00)	6 (60,00)	3 (100,00)	2 (66,67)	7 (21,88)	17 (53,13)	22 (68,75)	6 (18,75)	28 (90,32)	9 (29,03)	5 (16,13)	5 (16,13)
Skupina*	26 (50,00)	34 (65,38)	7 (53,85)	8 (61,54)	19 (8,80)	154 (71,30)	97 (44,91)	36 (16,67)	207 (90,79)	65 (28,51)	25 (10,96)	25 (10,96)

* skupina = žene + muškarci

Tablica 28. Skupina bolesnika sa SLE-o.m. Broj i učestalost pojedinačnih podkriterija u vrijeme postavljanja dijagnoze - razdioba prema spolu (podatci poznati za 354 bolesnika, 314 žena i 40 muškaraca)

Podkriterij	Perikarditis	Pleuritis	Psihoza	EPI	E	Leu	Ly	Trc	ADNA	aCL	LAC	Sm
Broj(udio)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Žene	21/314 (6,69)	28/314 (8,92)	4/314 (1,27)	6/314 (1,91)	12/314 (3,82)	137/314 (43,63)	75/314 (23,89)	30/314 (9,55)	179/314 (57,01)	56/314 (17,83)	20/314 (6,37)	20/314 (6,37)
Muški	5/40 (12,5)	6/40 (15,00)	3/40 (7,50)	2/40 (5,00)	7/40 (17,50)	17/40 (42,50)	22/40 (55,00)	6/40 (15,00)	28/40 (70,00)	9/40 (22,50)	5/40 (12,50)	5/40 (12,50)
Skupina*	26/354 (7,34)	34/354 (9,60)	7/354 (1,98)	8/354 (2,26)	19/354 (5,37)	154/354 (43,50)	97/354 (27,40)	36/354 (10,17)	207/354 (58,49)	65/354 (18,36)	25/354 (7,06)	25/354 (7,06)
p**	0,571	0,454	0,034	0,225	0,003	0,516	0,001	0,207	0,079	0,299	0,137	0,137

* skupina = žene + muškarci; ** Fischerov egzaktni test

Tablica 29. Skupina bolesnika sa SLE-om. Broj i učestalost kliničkih i laboratorijskih sastavnica (podkriterija) pojedinih klasifikacijskih kriterija ACR-a u vrijeme zadnjeg pregleda (podatci poznati za sve bolesnike, 441 bolesnika, 389 žena i 52 muškarca)

Kriterij	Serozitis (n=83, ♀69, ♂14)		Afekcija CNS-a (n=37, ♀31, ♂6)		Hematološki poremećaj (n=340, ♀298, ♂42)				Imunološki poremećaj (n=411, ♀362, ♂49)			
	Perikarditis n(%)	Pleuritis n(%)	Psihoza n(%)	EPI n(%)	↓ E n(%)	↓ Leu n(%)	↓ Ly n(%)	↓ Trc n(%)	ADNA n(%)	aCL n(%)	LAC n(%)	Sm n(%)
Broj(udio)	36 (52,17)	48 (69,57)	11 (35,48)	18 (58,06)	23 (7,72)	225 (75,50)	181 (60,74)	59 (19,80)	329 (90,88)	168 (46,41)	35 (9,67)	75 (20,72)
Žene*	7 (50,00)	10 (71,43)	5 (83,33)	3 (50,00)	7 (16,67)	24 (57,14)	34 (80,95)	10 (23,81)	46 (93,88)	23 (46,94)	8 (16,33)	11 (22,45)
Muški	43 (51,81)	58 (69,88)	16 (43,24)	21 (56,76)	30 (8,82)	249 (73,24)	215 (63,24)	69 (20,29)	375 (91,24)	191 (46,47)	43 (10,46)	86 (20,92)
Skupina*												

* skupina = žene + muškarci

Tablica 30. Skupina bolesnika sa SLE-om. Broj i učestalost pojedinačnih podkriterija u vrijeme zadnjeg pregleda - razdioba prema spolu (podatci poznati za sve bolesnike, 441 bolesnika, 389 žena i 52 muškarca)

Podkriterij	Perikarditis	Pleuritis	Psihoza	EPI	↓ E	↓ Leu	↓ Ly	↓ Trc	ADNA	aCL	LAC	Sm
Broj(udio)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Žene*	36/389 (9,25)	48/389 (12,34)	11/389 (2,83)	18/389 (4,63)	23/389 (5,91)	225/389 (57,84)	181/389 (46,53)	59/389 (15,17)	329/389 (84,58)	168/389 (43,19)	35/389 (9,00)	75/389 (19,28)
Muški	7/52 (13,46)	10/52 (19,23)	5/52 (9,62)	3/52 (5,77)	7/52 (13,46)	24/52 (46,15)	34/52 (65,38)	10/52 (19,23)	46/52 (88,46)	23/52 (44,23)	8/52 (15,38)	11/52 (21,15)
Skupina*	43/441 (9,75)	58/441 (13,15)	16/441 (3,63)	21/441 (4,76)	30/441 (6,80)	249/441 (56,46)	215/441 (48,75)	69/441 (15,65)	375/441 (85,03)	191/441 (43,31)	43/441 (9,75)	86/441 (19,50)
p**	0,230	0,124	0,030	0,460	0,050	0,074	0,008	0,281	0,308	0,500	0,116	0,435

* skupina = žene + muškarci; ** Fischerov egzaktni test

5. RASPRAVA

Brojnim provedenim studijama SLE-a u svijetu dobiveni su epidemiološko-deskriptivni podatci koji su od velike važnosti za razumijevanje pojavnosti, kliničke slike i težine bolesti, karakteristika bolesti te osnovnih obilježja bolesnika i mogućnosti liječenja. Do sada provedene epidemiološke studije pokazuju različite učestalosti, različite manifestacije i težinu bolesti ovisno o odabiru populacije i geografskom prostoru na kojem je studija provođena.

Postojeći klasifikacijski kriteriji ACR-a te eventualno neke novije predložene osuvremenjene inačice navedenih kriterija daju osnovne smjernice i pomažu u otkrivanju bolesnika koji boluju od SLE-a, praćenju bolesti i provođenju studija. Bitno je spomenuti da su kriteriji ACR-a i dalje primarno namijenjeni klasifikaciji i ujednačavanju skupina bolesnika za provođenje studija te služe samo kao „pomoćni“ dijagnostički aparat pri dijagnosticiranju i praćenju bolesnika sa SLE-om.

5.1. Dob bolesnika u skupini oboljelih od SLE-a

Prema medicinskoj literaturi sistemski lupus je dominantno bolest koja zahvaća žene generativne dobi. Međutim, recentno provedena istraživanja u posljednjih 10-ak godina pokazuju da SLE nije bolest koja dominantno zahvaća mlade žene.^{173, 174}

U preliminarnoj studiji provedenoj u Zavodu 2005. godine, prosječna dob pri postavljanju dijagnoze za skupinu bolesnika iznosila je 46,11 godina (raspon 19-79), za žene 46,93 godine (raspon 19-79), a za muškarce 38 godina (raspon 20-72).^{165,166} Prema istraživanju V. Prus provedenom u Kliničkom bolničkom centru Osijek prosječna dob bolesnika u skupini pri postavljanju dijagnoze bila je 41,82 godina s rasponom 10-77 godina, za skupinu žena je prosječna dob iznosila 41,36 (raspon dobi 10-77), a za muškarce 45,42 godine (raspon dobi 16-77).²⁰¹ Prema talijanskim autorima, prosječna dob bolesnika sa SLE-om na području sjeverne Italije bila je 41 godinu, dok je prema portugalskim prosječna dob bila 36,2 godine uz raspon od 20 do 72 godine.^{198,199} Prema Nossentovoj studiji provedenoj u Norveškoj dob bolesnica u vrijeme postavljanja dijagnoze bila je 39,2 godine, dok je za bolesnike iznosila 47,3 godina. U istoj studiji, najveća je incidencija SLE-a bila u skupini od 30 do 49 godina.²⁰² Ostale studije provedene u Skandinaviji (južna Švedska) navode da je dob bolesnika u skupini bila 47 godina.¹⁷⁰ U studiji provedenoj u američkoj državi Minnesoti, prema Michetu, prosječna dob za skupinu iznosila je 42 godine.¹⁶⁷ Petri u studiji provedenoj na američkoj populaciji (Hopkins Lupus Cohort) navodi prosječnu dob za skupinu bjelkinja 33,2 godine, a za afro-američke bolesnice 31,3 godine.¹⁷³ Swaak i grupa autora navode prosječnu dob za bolesnike u studiji 46 godina, dok je prema grčkim autorima prosječna dob bolesnika u skupini 39 godina.^{164,186}

U našoj studiji prosječna dob u vrijeme postavljanja dijagnoze za skupinu iznosi 36,33 godine s rasponom 4-78 godina (žene 36,21 godina, raspon 10-78; muškarci 37,21 godina, raspon 4-64) s omjerom ženskih prema muškim bolesnicima 7,48:1,00. U vrijeme postavljanja dijagnoze najviše je bolesnika bilo u dobi između 20 i 49 godina. Prosječna dob u vrijeme provođenja ove studije iznosila je 47,58 godina za skupinu (žene 47,68 godina, raspon 17-84; muškarci 46,79, raspon 23-72), a najviše bolesnika u skupini bilo je u dobi između 50 i 59 godina. U provedenoj studiji nije bilo statistički značajne razlike u dobi između muških i ženskih bolesnika, iako neke provedene studije u svijetu pokazuju stariju dob muških bolesnika, što se tumači učinkom estrogena u ženskoj populaciji (odnosno većim koncentracijama estrogena u starijoj populaciji muškaraca).²⁰³ Promatrajući vrijeme praćenja bolesnika za skupinu, ono je iznosilo 11,60 godina.

Dob i dobna raspodjela bolesnika u provedenom istraživanju ne razlikuju se bitnije od dobi bolesnika u većini europskih i svjetskih studija. Ujednačenost rezultata najvjerojatnije je posljedica predominantno bjelačke populacije u provedenoj i promatranim studijama, dok su postojeće razlike vjerojatno posljedica uključivanja određenog broja bolesnika s dijagnozom postavljenom u dječjoj dobi u našu studiju. Uspoređujući iste rezultate sa studijom provedenom u istočnoj Hrvatskoj, primijećena je dobna razlika u vrijeme postavljanja dijagnoze i iznosila je za 5,49 godina za skupinu. Spomenuta razlika je ponovno najvjerojatnije posljedica većeg broja bolesnika s dijagnozom postavljenom u dječjoj dobi, koji su se liječili u zagrebačkim pedijatrijskim reumatološkim centrima, a koji su se nastavili liječiti u Zavodu te su stoga uključeni u studiju.

5.2. Spolna razdioba bolesnika oboljelih od SLE-a

Prema rezultatima provedenog istraživanja omjer ženskih prema muškim bolesnicima iznosi 7,48:1,00 (389 žena i 52 muškarca). Drugim riječima, 88,21% bolesnika u skupini bilo je ženskog, a 11,79% muškog spola.

Podatci dobiveni ovom studijom ne razlikuju se značajnije od ranijih podataka dobivenih pilot-studijom provedenom na manjem uzorku iste populacije također ovdje u Zavodu. Tada je na manjem uzorku iste populacije udio muških bolesnika u studiji iznosio 10,49%.^{165,166} Značajnija razlika nije očekivana s obzirom da se radi o studijama koje su dizajnirane na jednak način te provedene na istoj populaciji (uz razliku u broju bolesnika uključenih u skupine).

U istraživanju provedenom na području istočne Hrvatske omjer ženskih i muških bolesnika bio je 8:1 „u korist“ žena (202 žene i 26 muškaraca).²⁰¹ U skupini iz europske multicentrične studije, Euro-lupus projekta, u koji je bilo uključeno 1000 europskih bolesnika, žene su bile 9 puta zastupljenije u skupini u odnosu na muškarce.⁵¹ Moriarty i suradnici navode 10 puta veću zastupljenost žena u odnosu na muškarce u skupini portugalskih

bolesnika.¹⁹⁸ Nossent u ranije spomenutoj studiji provedenoj u Norveškoj bilježi omjer od 7,7:1,0 „u korist“ žena.²⁰², dok je u studiji provedenoj na sjeveru Italije isti omjer bio 10:1 ponovno „u korist“ žena.¹⁹⁹ Prus u istraživanju provedenom na području istočne Hrvatske navodi omjer žena i muškaraca 8:1.²⁰¹ U većini se reumatoloških udžbenika odnos učestalosti SLE-a ovisno o spolu kreće od 8:1 do 15:1 na štetu žena.^{1,3-6}

Veća učestalost sistemskog eritemskog lupusa u žena prema provedenim istraživanjima najvjerojatnije je posljedica negativnog utjecaja ženskih spolnih hormona (poglavito estrogena) na etiopatogenezu bolesti. Provedena istraživanja pokazala su da bolesnici koji boluju od SLE-a neovisno o spolu imaju više razine hidroksi-estrona, a niže testosterona.^{32,33} Također se kao jedan od pokazatelja utjecaja ženskih spolnih hormona na etiopatogenezu bolesti može spomenuti i manji omjer žena i muškaraca u pregenerativnoj i postmenopauzalnoj dobi, gdje je u prvo spomenutoj odnos ženskih i muških bolesnika oko 6:1, a u drugoj 2,6-5,5:1,0 ponovno na štetu žena.²⁰⁴ U nekim se provedenim studijama spominje i prolaktin kao mogući etiopatogenetski faktor rizika za razvoj SLE-a.^{32,33}

5.3. Geografska raspodjela bolesnika sa SLE-om prema mjestu stanovanja

Bolesnici uključeni u studiju gravitiraju iz cijele Republike Hrvatske, odnosno iz svih njezinih županija. Prema očekivanjima, najveći broj bolesnika koji se kontroliraju u Zavodu dolazi iz Grada Zagreba i Zagrebačke županije te okolnih županija. Građani grada Zagreba čine gotovo 30%, a stanovnici Zagrebačke županije gotovo 10% bolesnika uključenih u studiju. Sisačko-moslavačka i Brodsko-posavska županija gledajući skupno također doprinose s po 12,5% bolesnika u skupini.

Analizirajući regije Hrvatske, najviše bolesnika u skupini bilo je iz područja Sjeverozapadne Hrvatske, 53,1% bolesnika, dok je udio bolesnika iz područja Središnje i Istočne Hrvatske bio 24,7%, a iz područja Jadranske Hrvatske 22,2%. Navedena raspodjela bolesnika također je očekivana jer gledajući geografsku raspodjelu reumatoloških centara u Hrvatskoj, u Grad Zagreb te njegova dva najveća centra KBC Zagreb i KB Dubrava gravitira cijela Sjeverozapadna Hrvatska. Središnja i Istočna Hrvatska te Jadranska Hrvatska imaju reumatološke centre u KBC Osijek, KBC Rijeka i KBC Split, pa stanovnici navedenih regija i pripadajućih županija gravitiraju u spomenute centre.

Za sada jedini dostupni podatci o broju bolesnika sa SLE-om dolaze iz područja Istočne Hrvatske gdje Prus u doktorskoj disertaciji analizira skupinu bolesnika sa SLE-om koja broji 228 bolesnika, 202 žene i 26 muškaraca. U tom istraživanju provedenom u KBC Osijek najveći je broj bolesnika iz područja Osječko-baranjske županije (oko 200 bolesnika), a u centar su još gravitirali bolesnici iz područja Vukovarsko-srijemske i Virovitičko-podravne županije, dok iz područja Brodsko-posavske i Požeško-slavonske županije nije bilo bolesnika.²⁰¹ Sve navedeno govori u prilog podataka koje smo dobili analizom naše

skupine bolesnika, odnosno, objašnjava manji broj bolesnika u našem istraživanju koji žive na području navedene tri županije.

5.4. Ukupan broj zadovoljenih klasifikacijskih kriterija ACR-a

Ukupan broj klasifikacijskih kriterija ACR-a je uspoređujući vrijeme postavljanja dijagnoze i vrijeme zadnjeg pregleda očekivano veći u vrijeme zadnjeg pregleda. To je očekivano s obzirom na to da pojedini bolesnici imaju anamnezu bolesti (vrijeme praćenja) i do 37 godina te su u tom vremenu stekli pojedine kriterije koje u vrijeme postavljanja dijagnoze nisu imali. Prosječan broj zadovoljenih klasifikacijskih kriterija nije se razlikovao između muških i ženskih bolesnika.

U pilot-studiji provedenoj u Zavodu prosječni broj zadovoljenih kriterija u vrijeme postavljanja dijagnoze bio je 3,8, a u vrijeme provođenja studije 5,2 kriterija.^{165,166} Ne postoje gotovo nikakve razlike u ukupnom broju ispunjenih kriterija ACR-a između ove citirane pilot-studije provedene u Zavodu i sada provedene studije. To je očekivano s obzirom na to da je riječ o istoj populaciji koja je liječena i opservirana u istom centru.

Prus u studiji provedenoj u Istočnoj Hrvatskoj u podacima o ukupnom broju klasifikacijskih kriterija navodi podatak da je 39,5% bolesnika imalo zadovoljena 4 klasifikacijska kriterija, 37,7% je imalo 5 kriterija, 16,7% je zadovoljavalo 6 kriterija, 5,7% je imalo 7 kriterija i 0,4% bolesnika je imalo 8 pozitivnih klasifikacijskih kriterija ACR-a.²⁰¹ Uspoređujući navedene podatke s podacima iz ove studije, zabilježena je veća zastupljenost bolesnika s višim brojem zadovoljenih kriterija u skupini bolesnika iz naše studije. Navedena razlika najvjerojatnije je posljedica većeg broja bolesnika s dugim trajanjem bolesti koji se kontroliraju u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC-a Zagreb (Zavod je osnovan 1979. godine). Poznato je (a i vidljivo iz ove studije) da bolesnici s dužom anamnezom bolesti kumulativno zadovoljavaju i više klasifikacijskih kriterija.

5.5. Zastupljenost pojedinih klasifikacijskih kriterija ACR-a u skupini bolesnika sa SLE-om

Uspoređujući učestalost pojedinih kriterija ACR-a ovisno o spolu, značajnije razlike su primijećene u zastupljenosti leptirastog osipa i fotosenzitivnosti, koji su bili zastupljeniji u skupini žena, i bubrežnih promjena, koje su bile zastupljenije u muških bolesnika. Veća učestalost nefrološkog kriterija u muškaraca verificirana je i u nekim drugim studijama provedenim u svijetu.¹⁸⁶ Razlike u zastupljenosti leptirastog osipa i fotosenzitivnosti treba dodatno istražiti da bi se istražila etiologija razlika u učestalostima između spolova. Usporedbom podataka u vrijeme postavljanja dijagnoze i u vrijeme zadnjeg pregleda očekivano je porasla zastupljenost svakog od klasifikacijskih kriterija. No, međusobni odnos zastupljenosti između pojedinih klasifikacijskih kriterija nije se mijenjao osim u slučaju

afekcije bubrega (8. po učestalosti kriterij u vrijeme postavljanja dijagnoze, a 9. u vrijeme zadnjeg pregleda) i serozitisa (9. po učestalosti kriterij u vrijeme postavljanja dijagnoze, a 8. u vrijeme zadnjeg pregleda). Drugim riječima, najučestaliji klasifikacijski kriterij u vrijeme postavljanja dijagnoze i u vrijeme zadnjeg pregleda bio je pozitivan titar ANF-a, dok je kriterij s najmanjom zastupljenošću u oba vremena bio kriterij neuropsihijatrijskog poremećaja.

U pilot-studiji provedenoj u Zavodu, koja je bila jednako dizajnirana i uključivala istu populaciju ali manji broj bolesnika (162 bolesnika, 145 žena i 17 muškaraca), najveću zastupljenost od klasifikacijskih kriterija u vrijeme provođenja studije imao je pozitivan nalaz ANF-a koji je bio zastupljen u 95,7% bolesnika u skupini. Drugi najučestaliji klasifikacijski kriterij bio je imunološki poremećaj koji je bio zastupljen u 89,5% bolesnika, slijedili su po učestalosti artritis (71,0%), hematološki poremećaj (70,4%), leptirasti osip (61,7%), fotosenzitivnost (51,9%), bubrežna afekcija (25,9%), serozitis (17,3%), oralne ulceracije (16,7%), diskoidni osip (14,8%) te na kraju neuropsihijatrijski poremećaj (5,6%). U vrijeme postavljanja dijagnoze ponovno je najzastupljeniji bio pozitivan titar ANF-a (88,0%), a slijedili su imunološki poremećaj (59,2%), neerozivni artritis (55,2%), hematološki poremećaj (53,6%), leptirasti osip (38,4%), fotosenzitivnost (34,4%), serozitis i bubrežni poremećaj s istom zastupljenošću (15,2%), oralne ulceracije (10,4%), diskoidni osip (5,6%) te neuropsihijatrijski poremećaj (2,4%).^{165,166} Analizom i usporedbom navedene studije s podacima dobivenim u ovom istraživanju uočena je značajnija razlika u učestalosti leptirastog i diskoidnog osipa, oralnih ulceracija, artritisa, neuropsihijatrijskih manifestacija te hematološkog i imunološkog poremećaja. U pilot-studiji provedenoj u Zavodu 2004. godine učestalost leptirastog osipa, fotosenzitivnosti, artritisa i afekcije CNS-a je veća za oko 5%, dok je učestalost diskoidnog osipa, hematološkog i imunološkog poremećaja veća u sada provedenoj studiji.^{165,166} Navedene razlike najvjerojatnije su posljedica ponovno revidiranog i preciznijeg načina probira bolesnika za ovu studiju, preciznije analize laboratorijskih nalaza i klasifikacijskih kriterija ACR-a (prije svega hematološki i imunološki poremećaj) te znatno većeg broja uključenih bolesnika.

Prus u analizi zastupljenosti klasifikacijskih kriterija ACR-a u bolesnika Istočne Hrvatske nalazi najveću učestalost pozitivnog imunološkog kriterija (95,2%) i ANF-a (93,9%), zatim neerozivni artritis (75,4%), leptirasti osip (58,8%) i fotosenzitivnosti s gotovo jednakom učestalošću (58,3%), bubrežna afekcija (33,3%), hematološki poremećaj (29,8%), afekcija CNS-a (17,5%), diskoidni osip (14,0%), serozitis (7%) i oralne ulceracije (2,6%).²⁰¹ Uspoređujući rezultate citirane studije s rezultatima provedene studije, pokazuju najznačajniju razliku u hematološkom kriteriju, gdje je učestalost hematološkog poremećaja u našoj skupini bolesnika veća za gotovo 50%. Tu razliku teško je protumačiti, no mogući razlog je detaljnija analiza pojedinih laboratorijskih nalaza, prije svega limfopenije (koja često bude neopažena iako je po definiciji ACR-a hematološki kriterij) u našoj skupini bolesnika.

Zabilježene su razlike i u učestalostima fotosenzitivnosti koja je kao i kriterij afekcije CNS-a te bubrežne afekcije i neerozivnog artritisa veća u skupini bolesnika iz Istočne Hrvatske, dok su zastupljenost diskoidnog osipa, oralnih ulceracija i serozitisa veće u našoj studiji. Učestalost pozitivnog titra ANF-a, imunološkog kriterija i leptirastog osipa gotovo su identični u obje studije. Razlike u broju i zastupljenosti pojedinih klasifikacijskih kriterija ACR-a mogu biti posljedica razlika u kliničkom radu između dvaju centara u kojima su studije provedene. Serozitis je često subklinički, dokaziv jedino radiološki (pleuritis), odnosno EKG-om (perikarditis), pa ga kliničari često registriraju. Oralne ulceracije, koje su često bezbolne, također prođu nezapažene pri kliničkom pregledu ako se u rutinski pregled ne uključi i pregled usne šupljine. S druge strane, bitno je naglasiti da prema definiciji klasifikacijskih kriterija nije dovoljan anamnestički podatak o oralnim ulceracijama, već je potrebna vizualna potvrda ordinarijusa. Veća učestalost neuropsihijatrijskih poremećaja u osječkoj skupini možda je posljedica zahvaćenosti tog područja ratom te posljedičnih neuropsihijatrijskih poremećaja (PTSP, izloženost stresu itd.). Sve navedene razlike također mogu biti dijelom i posljedica drugačije koncipiranih studija i drugačije metodologije rada.

O'Neill i Cervera uspoređuju kliničke manifestacije SLE-a u nekoliko velikih svjetskih studija, među ostalim, rezultate iz velike Euro-Lupus kohorte u koju je bilo uključeno 1000 bolesnika iz 40 europskih reumatoloških centara, studije provedene u Aziji te studije koju je Petri provodila na području Amerike.^{173,205} U Euro-Lupus studiji učestalost leptirastog osipa iznosila je 31,1%, diskoidnog osipa 7,8%, fotosenzitivnosti 22,9%, oralnih ulceracija 12,5%, a neerozivnog artritisa 48,1%. Azijska studija (prema O'Neillu i Cerveri) navodi zastupljenost leptirastog osipa u 76,1% bolesnika uključenih u studiju, diskoidni osip u 5,6%, fotosenzitivnost u 41,2%, oralne ulceracije 34,4% i neerozivni artritis u 50,5% bolesnika. Petri, pak, u analiziranoj skupini bolesnika navodi leptirasti osip u 57,7%, diskoidni osip u 28,2%, fotosenzitivnost u 58,4%, oralne ulceracije u 38,2%, dok za artritis nije bilo podataka. Renalnu afekciju imalo je 27,9% bolesnika iz Euro-Lupus studije, čak 74,0% azijskih bolesnika te 55,6% američkih bolesnika. Neurološke manifestacije bolesti imalo je 19,4% europskih bolesnika i 22,8% azijskih, dok za američke bolesnike uključene u studiju Petri ne navodi podatke.²⁰⁵ Ta europska i svjetska istraživanja pokazuju značajne međusobne razlike u učestalostima različitih kliničkih manifestacija bolesti. Razlike su vjerojatno posljedica drugačije metodologije rada (probir bolesnika, definiranje bolesti, različit profil ispitivača i različiti izvori podataka), razlika u populacijama uključenim u studiju (dob, spol, rasa, etnička pripadnost) i geografskim položajima (klimatske razlike) na kojima su provedene studije. No, bitno je napomenuti da se u citiranim studijama radi o učestalostima kliničkih manifestacija koje nisu usklađene s klasifikacijskim kriterijima ACR-a te stoga nisu u potpunosti usporedljive s podacima dobivenim u ovom istraživanju. To se prije svega odnosi na oralne ulceracije, neuropsihijatrijske manifestacije bolesti i afekciju bubrega. Oralne ulceracije, kao

što je već spomenuto, mora evidentirati liječnik (nije dovoljan anamnestički podatak). Neuropsihijatrijske manifestacije bolesti imaju vrlo široki spektar, od glavobolja i manjih kognitivnih disfunkcija do grand mal epilepsije i psihoze, a samo su grand mal epilepsija i psihoza uključene u klasifikacijske kriterije ACR-a. Stoga se posebno klasificiraju neuropsihijatrijski poremećaji prema klasifikaciji koju je predložio *American College of Rheumatology* 1999. godine.⁶⁸ Bubrežna afekcija može se manifestirati i kao poremećena bubrežna funkcija (smanjeni klirens kreatinina), koja bitno definira tijek bolesti, kvalitetu života i prognozu bolesnika, a istovremeno nije klasifikacijski kriterij. Uspoređujući rezultate citiranih studija s rezultatima ove studije, postoje razlike koje su najvjerojatnije uvjetovane istim razlikama između citiranih studija.

Gilboe i Husby su u studiji provedenoj u Norveškoj 1999. godine ispitivali primjenjivost revidiranih klasifikacijskih kriterija ACR-a u skupini bolesnika oboljelih od bolesti vezivnog tkiva, među njima i SLE-a (96% bolesnika u skupini bilo je bijele rase). U toj studiji bolesnici su razvrstani u kategorije među kojima je i kategorija bolesnika sa SLE-om koji su kumulativno zadovoljavali 4 i više klasifikacijskih kriterija (55 bolesnika). Najučestaliji kriterij u skupini bio je pozitivan titar ANF-a koji je bio prisutan u svih bolesnika uključenih u studiju. Neurozivni artritis bio je pozitivan u 87% bolesnika sa SLE-om, imunološki poremećaj u 67%, leptirasti osip u 51%, fotosenzitivnost u 49%, hematološki poremećaj u 46%, afekcija bubrega u 22%, diskoidni osip u 16%, afekcija CNS-a u 11% i naposljetku, kriterij s najmanjom učestalošću bile su oralne ulceracije koje su bila verificirane u 2% bolesnika.²⁰⁶ Značajno je manja zastupljenost hematološkog i imunološkog kriterija, dok je zastupljenost serozitisa i artritisa veća. Uspoređujući dalje zastupljenosti ostalih klasifikacijskih kriterija, nije nađena značajnija razlika između norveške studije i hrvatske skupine bolesnika.

5.6. Zastupljenost pojedinih kliničkih i laboratorijskih sastavnica (podkriterija) klasifikacijskih kriterija ACR-a

U studiji smo analizirali podatke o zastupljenosti kliničkih i laboratorijskih sastavnica pojedinih klasifikacijskih kriterija ACR-a (za koje je to bilo moguće). Zastupljenost pojedinih podkriterija računali smo unutar skupine bolesnika koji su imali zadovoljen kriterij čije su sastavnice analizirani podkriteriji. Zastupljenost smo također izračunali unutar spolom definiranih podskupina bolesnika te u cijeloj skupini neovisno o zadovoljenim klasifikacijskim kriterijima ACR-a.

Analizom podataka uočena je značajna razlika u relativnoj zastupljenosti (zastupljenost unutar skupine bolesnika sa zadovoljenim odgovarajućim klasifikacijskim kriterijem) psihoze između muških i ženskih bolesnika u vrijeme postavljanja dijagnoze kao i u vrijeme zadnjeg pregleda. Pri postavljanju dijagnoze svi muškarci s pozitivnim neuropsihijatrijskim kriterijem imali su dijagnosticiranu psihozu, a u vrijeme zadnjeg pregleda

njih 83,33%, dok je žena „samo“ 40,0% imalo psihozu u vrijeme postavljanja dijagnoze, a u vrijeme zadnjeg pregleda njih 35,48%. Razlika je uočena i u relativnoj zastupljenosti hemolitičke anemije u oba vremena (vremenu postavljanja dijagnoze i zadnjeg pregleda), kao i u zastupljenosti leukopenije, limfopenije i pozitivnog nalaza LAC-a. Relativno gledano veći je broj muškaraca sa zadovoljenim hematološkim kriterijem imao hemolitičku anemiju i limfopeniju nego žena u skupini žena sa zadovoljenim istim kriterijem u oba promatrana vremena. LAC je kao jedan od podkriterija imunološkog poremećaja u oba vremena bio zastupljeniji u muškaraca nego u žena. Te razlike teško je tumačiti i bila bi potrebna detaljnija analiza da bi se definirao uzrok razlika među spolovima s obzirom na to da u recentnoj literaturi nisu nađeni mogući faktori koji bi ih uzrokovali.

Analizirajući zastupljenost pojedinih podkriterija u ukupnom broju bolesnika unutar spolnih skupina (neovisno o zadovoljenosti odgovarajućeg klasifikacijskog kriterija), uočena je statistički značajna razlika u zastupljenosti psihoze, hemolitičke anemije i limfopenije između muške i ženske skupine u oba promatrana vremena. Sva tri navedena podkriterija bila su zastupljenija u muškoj populaciji bolesnika.

Prus u svom istraživanju navodi pozitivan titar anti-dsDNA u 83,3% bolesnika u skupini, antikardiolipinska protutijela u 23,7%, pozitivan nalaz LAC-a u 8,8% i protutijela anti-Sm u 3,1% bolesnika.²⁰¹ Evidentne razlike u zastupljenosti protutijela anti-Sm i antikardiolipinskih protutijela vjerojatno su posljedica korištenja različitih metoda ili setova korištenih u detekciji spomenutih protutijela.

Prema podacima iz standardnih medicinskih udžbenika titar ADNA-e je pozitivan u 70-90% bolesnika, protutijela anti-Sm u oko 30%, a protutijela aCL u oko 50% bolesnika, ovisno o autorima. Domaći udžbenik navodi pozitivan titar ADNA-e u oko 70% bolesnika, protutijela anti-Sm u oko 30%, a aCL u do 50% bolesnika.¹ Lahita u monografiji „Systemic Lupus Erythematosus“ uspoređuje istraživanja Estesa i Hochberga te navodi zastupljenost ADNA-e od 28% i protutijela anti-Sm od 17% u Hochbergovom istraživanju.⁴⁸ Gilboe i Husby navode pozitivan titar ADNA-e u 62% i protutijela anti-SM u 6% bolesnika.²⁰⁶ U raznim istraživanjima zastupljenost ovih laboratorijskih parametara varira što je vjerojatno posljedica napretka u laboratorijskoj dijagnostici te korištenju različitih metoda i setova za izradu analiza. Pozitivan titar ANF-a i imunološki kriterij čine uz kliničku sliku glavne dijagnostičke „alate“ za postavljanje dijagnoze SLE-a. Ti su kriteriji neovisni o kliničkom iskustvu i načinu rada ispitivača, no ovise o metodi koja se rabi pri analizi i mogućnostima laboratorija. Rezultati dobiveni u provedenom istraživanju ne odskaču od rezultata dobivenih u ostalim svjetskim istraživanjima niti od podataka iz relevantnih reumatoloških udžbenika.

Hemolitička anemija je u studiji provedenoj u Norveškoj zastupljena u 4% bolesnika. Leukopenija kao klasifikacijski kriterij je u istoj studiji zastupljena u 36% bolesnika, a trombocitopenija u 13% bolesnika (podataka za limfopeniju nema). Pleuritis je u norveškoj

populaciji bolesnika dijagnosticiran u 38%, a perikarditis u 13% bolesnika, dok je veća učestalost bila epilepsije (9%) nego psihoze (2%).²⁰⁶ Prema standardnim reumatološkim udžbenicima učestalost pleuritisa kreće se 45-60%, perikarditisa 16-54% (klinički/ultrazvuk). Učestalost psihoze je prema udžbenicima do 8%, dok se učestalost epilepsije (parcijalne i grand mal) kreće od 6 do 51% ovisno o istraživanju. U provedenoj studiji manja je učestalost pleuritisa i perikarditisa nego u citiranoj literaturi. Pleuritis i perikarditis su manifestacije koje su, kao što je već spomenuto, često bezbolne, asimptomatske i mogu se verificirati samo pažljivim kliničkim pregledom ili ponekad samo radiološki, odnosno EKG-om/ultrazvukom, te je navedeno vjerojatni razlog manje dijagnosticiranih pleuritisa i perikarditisa u našoj skupini bolesnika. Učestalosti psihoze i epilepsije (grand mal) ne razlikuju se značajno od rezultata u dostupnoj literaturi.

5.6.1. Skupina bolesnika sa SLE-om i bolesti preklapanja

Podatci koji opisuju skupinu bolesnika u koju su uključeni bolesnici koji boluju od SLE-a i bolesti preklapanja (od kojih je jedna od definiranih sistemskih bolesti SLE) posebno su obrađeni. Skupina je, kao što je u rezultatima objašnjeno, imala 474 bolesnika (421 ženu i 53 muškarca), od čega su 33 bolesnika imala sindrom preklapanja (32 žene i 1 muškarac), a 441 bolesnik „čisti“ SLE (389 žena i 52 muškarca). Razlog iz kojeg su podatci posebno obrađeni bila je upravo nedovoljno definirana primjena klasifikacijskih kriterija ACR-a na bolesnike koji boluju od SLE-a i neke druge definirane bolesti vezivnog tkiva. Za navedenu skupinu prije svega ostaje upitna klasifikacija neerozivnog artritisa u bolesnika kojima je bolest u početku klasificirana kao SLE s neerozivnim artritismom kao jednim od klasifikacijskih kriterija, a potom im je dijagnosticiran, primjerice, reumatoidni artritis te je neerozivni artritis postao erozivni. Kako u klasifikacijskim kriterijima ACR-a kao definicija artritisa stoji da bolesnik mora imati artritis dvaju ili više zglobova (s kliničkim karakteristikama artritisa) bez erozija, ostaje upitno da li se u ranije navedenom primjeru artritis koji je bio nerozivan pa postao erozivan može bodovati kao klasifikacijski kriterij ACR-a za sistemski eritemski lupus.

Analizom i usporedbom izračunatih podataka za navedenu skupinu bolesnika nije nađena značajnija razlika u dobi bolesnika, kao niti između spolova prema skupini bolesnika koji su bolovali od SLE-a. Također nisu primijećene niti značajnije razlike u zastupljenosti klasifikacijskih kriterija ili podkriterija između dviju skupina. Bitno je spomenuti da je 31 od ukupno 33 bolesnika sa sindromom preklapanja imao dijagnosticiran artritis, od kojih je dio imao i erozivni artritis (u početku neerozivni) te stoga mislimo da usporedba rezultata ovih bolesnika s bolesnicima koji boluju od SLE-a u dostupnoj literaturi ne bi bila adekvatna.

6. ZAKLJUČAK

1. U Poliklinici Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC-a Zagreb od vremena osnutka Zavoda 1979. godine do siječnja 2011. godine pregledano je nešto više od 30.000 bolesnika s raznim reumatološkim i imunološkim bolestima. Analizom i probirom bolesničkih kartona identificirano je 1.305 bolesnika koji su u Zavodu liječeni od SLE-a i sindroma preklapanja u kojem je jedna od bolesti bio SLE. Bolesnici u Zavod gravitiraju iz svih županija Republike Hrvatske.

2. Analizom izdvojenih bolesničkih kartona izdvojena su 474 kartona bolesnika koji simultano ili kumulativno zadovoljavaju 4 ili više revidiranih klasifikacijskih kriterija ACR-a i redovito se kontroliraju i liječe u Zavodu zbog SLE-a ili sindroma preklapanja u kojem je jedna od bolesti bio SLE. Skupinu su činila 421 ženska i 53 muška bolesnika. Potom su iz skupine izdvojeni bolesnici koji boluju od sindroma preklapanja zbog nedovoljno i nejasno definirane primjene klasifikacijskih kriterija ACR-a za SLE na spomenutu skupinu. Tako je definirana skupina bolesnika koji boluju od SLE-a i zadovoljavaju 4 ili više klasifikacijskih kriterija ACR-a, a u redovitoj su kontroli Zavoda. Skupina se sastojala od 441 bolesnika (389 žena i 52 muškarca). Za tu su skupinu detaljno obrađeni i definirani deskriptivni epidemiološki podatci.

3. Proječna dob bolesnika u skupini kod postavljanja dijagnoze bila je 36,33 godine s rasponom od 4 do 78 godina. Prosječna dob pri postavljanju dijagnoze u žena u skupini bila je 36,21 (raspon 10-78), a za muškarce 37,21 godina (raspon 4-64). Pri postavljanju dijagnoze najviše je bolesnika bilo u dobi između 20 i 29 godina.

4. Prosječna dob bolesnika u skupini u vrijeme zadnjeg pregleda bila je 47,58 godina s rasponom od 17 do 84 godine (žene 47,68 godina, 17-84; muškarci 46,79 godina, 23-52). Pri zadnjem pregledu najviše je bolesnika bilo u dobi između 50 i 59 godina. Prosječno vrijeme praćenja bolesnika u skupini bilo je 11,60 godina.

5. U Zavod, kao jedan od nacionalnih reumatoloških centara, gravitiraju bolesnici iz svih županija Republike Hrvatske. Najveći broj bolesnika koji se u Zavodu kontrolira i liječi jest iz grada Zagreba i Zagrebačke županije te okolnih županija (regija Sjeverozapadna Hrvatska - oko 55% bolesnika).

6. Prosječni broj zadovoljenih klasifikacijskih kriterija ACR-a u vrijeme postavljanja dijagnoze je za skupinu iznosio 3,81 s rasponom od 0 do 8, a u vrijeme zadnjeg pregleda 5,29 s rasponom od 4 do 10. U vrijeme zadnjeg pregleda 33,1% bolesnika imalo je zadovoljeno 4 kriterija, 26,5% je imalo 5 kriterija, 6 kriterija je zadovoljilo 25,2% bolesnika, 7 kriterija 9,8%

bolesnika, 4,8% bolesnika 8 kriterija, 0,2% bolesnika 9, a 0,4% bolesnika 10 kriterija. Niti jedan bolesnik nije zadovoljavao sve kriterije.

7. Najzastupljeniji kriterij u skupini je bio pozitivan titar ANF-a u 96,60% bolesnika dok je drugi najzastupljeniji kriterij bio pozitivan nalaz imunološkog poremećaja koji je bio dijagnosticiran u 93,20% bolesnika. Prema zastupljenosti slijede: hematološki poremećaj koji je dijagnosticiran u 77,10% bolesnika i neerozivni artritis u 66,89%. Leptirasti osip dijagnosticiran je u 58,28% bolesnika, dok je fotosenzitivnost dokazana u 46,94% bolesnika. Afekcija bubrega verificirana je u 27,66% bolesnika. Diskoidni osip je imalo 21,09% bolesnika. Jedan od oblika serozitisa dijagnosticiran je u 18,82% bolesnika. Najniža zastupljenost verificirana je kod oralnih ulceracija u 14,51% bolesnika te neuropsihijatrijskog poremećaja koji je dokazan u 8,39% bolesnika. Nešto niže učestalosti serozitisa (pleuritisa i perikarditisa), oralnih ulceracija i hematološkog poremećaja (prije svega hemolitičke anemije) govore o potrebi detaljnije analize laboratorijskih nalaza te uvođenja pregleda usne šupljine, pažljivije auskultacije i eventualno ehokardiografije, a ovisno o kliničkoj slici sumacijskih radiograma snimke srca i pluća u rutinski rad kako se ne bi propustile ove kliničke i laboratorijske manifestacije bolesti (prvenstveno u početku bolesti i u bolesnika s nepotpuno razvijenom slikom lupusa).

8. Rezultati dobiveni ovim istraživanjem uglavnom se ne razlikuju značajnije od rezultata koji su objavljeni u mnogim studijama provedenim u Europi, što je bila jedna od hipoteza ovog istraživanja. Minimalne uočene razlike u usporedbi rezultata posljedica su različitih metodologija rada (probir bolesnika, veličina skupine, različiti izvori podataka) te različitog pristupa i ciljeva istraživača. Podatci sukladni s drugim studijama provedenim u Europi očekivani su jer su populacije u citiranim istraživanjima kao i u našem dominantno bjelačke, a zemlje su razvijenog gospodarstva i dobro organizirane i dostupne zdravstvene zaštite poput Republike Hrvatske.

9. Iako je osnovna svrha klasifikacijskih kriterija ACR-a bila standardizacija i ujednačenost bolesnika pri uključivanju u epidemiološke studije, pokazalo se da se ti kriteriji koriste i kao dijagnostički u svakodnevnom radu liječnika. Međutim, analizom broja zadovoljenih klasifikacijskih kriterija pri postavljanju dijagnoze uvidjeli smo da broj zadovoljenih kriterija nije ključan za postavljanje dijagnoze. Kliničari u svakodnevnom radu koriste niz drugih kliničkih i laboratorijskih parametara pri postavljanju dijagnoze i praćenju bolesnika oboljelih od SLE-a. Brojne su kliničke i laboratorijske manifestacije bolesti koje nisu uključene u klasifikacijske kriterije, a od velike su važnosti za dijagnosticiranje i praćenje bolesnika – primjerice povišena temperatura, umor, razne kožne i sluzničke manifestacije, artralgijske, brojne neurološke manifestacije bolesti te poremećaji bubrežne funkcije, brzina sedimentacije eritrocita, HLA tipizacija. Također je bitno spomenuti da nemaju svi klasifikacijski kriteriji jednaku kliničku važnost, te da zadovoljavanje više klasifikacijskih

kriterija ne znači nužno i težu bolest. Zbog navedenog se postavlja pitanje o potrebi nove revizije klasifikacijskih kriterija ACR-a.

10. Ova studija je provedena u jednom centru, te su analizirani podatci jednog Zavoda u kojem radi 6 liječnika specijalista koji imaju uglavnom ujednačene kriterije rada. Populacija u studiji je homogena, dominantno bjelačka, s teritorija cijele Republike Hrvatske te na taj način može predstavljati osnovu daljnjih epidemioloških istraživanja na području Republike Hrvatske. Rezultati ove studije bi uz rezultate studija iz ostalih velikih reumatoloških centara na području Republike Hrvatske mogli biti osnova stvaranja državnog registra bolesnika oboljelih od SLE-a. Podatci ove studije kao i stvaranje nacionalnog registra trebali bi omogućiti bolje planiranje zdravstvene zaštite, otkriti stvarne potrebe za educiranim medicinskim osobljem te spoznati troškove liječenja za bolesnike oboljele od SLE-a.

7. SAŽETAK

Sistemska eritemski lupus je kronična, nezarazna upalna bolest vezivnog tkiva nepoznate etiologije. Tijek bolesti obilježen je fazama remisije i egzacerbacije, a karakteriziran je zahvaćanjem različitih organa i organskih sustava te je zbog toga spektar kliničkih očitovanja bolesti vrlo širok. Bolest je učestalija u žena fertile dobi. Riječ je o sustavnoj autoimunoj bolesti koja je obilježena stvaranjem različitih autoantitijela i imunokompleksa te njihovim odlaganjem u tkiva. Odlaganjem imunokompleksa dolazi do oštećenja tkiva i organa te razvoja kliničke slike ovisno o zahvaćenom organu i organskom sustavu. Bolesti mogu biti zahvaćeni praktično svi organi i organski sustav. U dijagnostici i ranom otkrivanju SLE-a koriste se razne kliničke i laboratorijske metode specifične i nespecifične za bolest. Terapijski pristup ovisi o težini bolesti, kliničkim i laboratorijskim znakovima aktivnosti bolesti te zahvaćenim organima i sustavima. Liječenje se uvijek provodi na dvije razine: imunosupresivna/protuupalna terapija, koja je temelj liječenja upalne bolesti, te specifična simptomatska terapija, usmjerena prema zahvaćenim organima. Prognoza SLE-a značajno se promijenila - stopa preživljavanja i očekivano trajanje života značajno su se povećali u posljednjih 50-ak godina.

Cilj ovog istraživanja bilo je ustanovljavanje deskriptivno-epidemioloških pokazatelja u promatranoj skupini bolesnika – određivanje dobne i spolne raspodjele, teritorijalne raspodjele, ukupnog broja i učestalosti klasifikacijskih kriterija ACR-a, ustanovljavanje broja i učestalosti pojedinačnih klasifikacijskih kriterija ACR-a, ustanovljavanje broja i učestalosti pojedinih podkriterija unutar klasifikacijskih kriterija ACR-a te uspoređivanje dobivenih podataka s podacima iz dostupne literature. Svi navedeni podatci prikupljeni su u dva vremena – vrijeme postavljanja dijagnoze i vrijeme zadnjeg pregleda. Skupina bolesnika formirana je kroz dvije sveobuhvatne revizije medicinske dokumentacije svih bolesnika koji su liječeni u Zavodu od njegova osnutka. Pri tome su izdvojeni svi kartoni bolesnika koji su liječeni i kontrolirani s dijagnozom sistemskog eritemskog lupusa. U daljnjim revizijama probirani su bolesnici koji su zadovoljavali postavljene kriterije (≥ 4 klasifikacijska kriterija, redovite kontrole liječnika Zavoda, državljani RH). Na taj je način formirana i detaljno analizirana skupina od 474 bolesnika (421 žena i 53 muškarca) sa SLE-om (441 ukupno, 389 žena i 52 muškarca) i sindromom preklapanja (33 ukupno, 32 žene i 1 muškarac). Za te dvije skupine bolesnika analizirani su spomenuti parametri, a posebna je pozornost usmjerena na bolesnike oboljele od SLE-a zbog nedovoljno jasno definirane upotrebe klasifikacijskih kriterija ACR-a u bolesnika sa sindromom preklapanja.

Analizom podataka za navedene skupine bolesnika ustanovili smo da je prosječna dob za bolesnike oboljele od SLE-a u vrijeme postavljanja dijagnoze 36,33 godine (muškarci

36,21, žene 37,21) uz raspon dobi 4-78 godina (muškarci 4-64 godine, žene 10-78 godina). Prosječno vrijeme praćenja bolesnika u skupini iznosi 11,60 godina (muškarci 11,05 godina, žene 11,68 godina). Najduže se kontrolira bolesnica koja je u kontroli Zavoda 37 godina. Gledajući teritorijalnu raspodjelu bolesnika, najveći broj bolesnika koji se kontroliraju u Zavodu dolazi iz područja Grada Zagreba (131 bolesnik) i Zagrebačke županije (43 bolesnika), dok je najmanji broj bolesnika iz područja Virovitičko-podravske (6 bolesnika) i Vukovarsko-srijemske županije (7 bolesnika). U vrijeme postavljanja dijagnoze prosječni broj zadovoljenih klasifikacijskih kriterija ACR-a bio je 3,81, dok je u vrijeme zadnjeg pregleda iznosio 5,29. Najveći broj bolesnika je i u vrijeme postavljanja dijagnoze i u vrijeme zadnjeg pregleda imao 4 zadovoljena klasifikacijska kriterija. Promatrajući srodne klasifikacijske kriterije zajedno, u vrijeme postavljanja dijagnoze je 56,50% (200/354) bolesnika imalo zadovoljen barem jedan kožno-sluznički kriterij, a 88,70% (314/354) bolesnika je imalo zadovoljen barem jedan imunološki kriterij. U vrijeme zadnjeg pregleda 82,31% bolesnika (363/441) imalo je pozitivne kožno-sluzničke, a 98,87% (436/441) imunološke kriterije. Analizirajući učestalost pojedinih klasifikacijskih kriterija u dva vremena, ustanovili smo da je najzastupljeniji bio pozitivan titra ANF-a (85,31% bolesnika u vrijeme postavljanja dijagnoze; 96,90% bolesnika u vrijeme zadnjeg pregleda). Najmanju zastupljenost u vrijeme postavljanja dijagnoze imao je kriterij neuropsihijatrijskog poremećaja (3,67% odnosno 13/354 bolesnika). U vrijeme zadnjeg pregleda također je najmanju zastupljenost imao neuropsihijatrijski poremećaj (8,39%, odnosno 37/441 bolesnika). Analizom klasifikacijskih kriterija ACR-a izračunali smo učestalost pojedinih sastavnica svakog od kriterija za koji je navedeno bilo moguće (serozitis, neuropsihijatrijski poremećaj, hematološki poremećaj, imunološki poremećaj). U vrijeme zadnjeg pregleda u skupini serozitisa učestaliji je bio pleuritis (13,15%, odnosno 58/441 bolesnik), u skupini neuropsihijatrijskih poremećaja učestalija je bila epilepsija (4,76%, odnosno 21/441 bolesnik), u skupini hematoloških poremećaja najučestalija je bila leukopenija (56,46%, odnosno 249/441 bolesnik), dok je u skupini imunoloških poremećaja najučestaliji bilo pozitivan titar ADNA-e (85,03%, odnosno 375/441 bolesnik).

Usporedbom zastupljenosti pojedinih klasifikacijskih kriterija u dva vremena očekivano je porastao ukupan broj kao i učestalost pojedinih klasifikacijskih kriterija. Analizirajući dobivene podatke o učestalosti pojedinih klasifikacijskih kriterija prema spolnoj raspodjeli, statistički je značajna razlika uočena samo u učestalosti fotosenzitivnosti i leptirastom osipu (učestaliji u žena) i nefrološkom poremećaju (učestaliji u muškaraca). Usporedbom zastupljenosti pojedinih podkriterija među spolovima uočena je razlika u zastupljenosti psihoze, hemolitičke anemije i limfopenije (veća zastupljenost u skupini muškaraca).

Učinjenom obradom dobivenih podataka nisu nađena značajnija odstupanja od podataka iz recentne svjetske literature. No, dobiveni su osnovni deskriptivni epidemiološki podatci o hrvatskim bolesnicima koji boluju od SLE-a. Prema rezultatima provedenog istraživanja mislimo da će biti moguće bolje planirati zdravstvenu zaštitu, troškove hospitalizacija i edukaciju kadrova potrebnih za zbrinjavanje ovih bolesnika. Dobiveni rezultati i formirana baza podataka mogli bi s podacima iz ostalih centara u našoj zemlji činiti osnovu nacionalnog registra bolesnika sa SLE-om.

8. ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is chronic, non-infective inflammatory disease of unknown etiology. Course of the disease is characterized with phases of remissions and exacerbations with affection of different organs. Thus, clinical manifestations may be various. The disease is more often in women of fertile age. SLE is systemic autoimmune disease characterized with formation of different auto-antibodies and immune complexes. Disposable immune complexes damage tissue and organs (almost every organ can be affected) creating clinical manifestations depending on which organs have been affected. Different clinical and laboratory specific and non-specific modalities can be used for early detection and diagnose SLE. Disease stage, clinical symptoms and laboratory indications of active disease as well as affection of organs dictate therapy. Treatment is always planned on two levels: immunosuppressive/antiinflammatory therapy (basic inflammatory disease therapy) and specific symptomatic therapy (affected organ depending therapy). In the last 50 year survival rate and life expectancy have been significantly increased.

The goal of the research has been to establish descriptive and epidemiologic indicators in our patient cohort: age, gender, demographics, total number and ACR criteria frequency, number and individual ACR frequency criteria, number and ACR sub-criteria frequency and comparison of our data with a data from available literature. Our data has been collected in two time points, at the time when the patients have been diagnosed and the time of the last follow-up visit. The patient cohort has been formed from patients personal charts out of all patients that have been treated at our department. We have formed the analysed group of patients through two major revisions of medical documentation of all of the patients who have been treated and followed up in Department from its constitution. Documentation of the patients with diagnosis of SLE have been recognised and separated. Further revisions revealed the group of patients who fulfilled previously proposed selection criteria (≥ 4 ACR classification criteria, regular follow-up, Croatian citizens). The group of 474 patients (421 female i 53 male) was formed and further analysed - 441 with SLE (389 female i 52 male) and 33 with overlapping syndrome (32 female and 1 male). Previously mentioned parameters were analysed for this two groups, and special concern has been taken for patients with SLE because of unclear definition and implementation of ACR classification criteria in patients with overlap syndrome.

Analysing data we have found that average age for specified groups when patients have been diagnosed SLE have been 36.33 (male 36.21, female 37.20), range 4-78 (male 4-

64, female 10-78). Average follow-up time has been 11.60 years (male 11.05, female 11.68). The longest follow-up for our female patient has been 37 years. Demographics showed that most patients come from City of Zagreb (131 patients) and from Zagreb County (43 patients), while the less patients come from Virovitičko-podravska County (6 patients) and Vukovarsko-srijemska County (7 patients). At the time when patients have been diagnosed average number of fulfilled ACR criteria has been 3.81, while it has been 5.29 at the time of the last follow-up. At the time when patients have been diagnosed and at the time of the last follow up, the most patients have had 4 fulfilled ACR criteria. Analysing skin classification criteria together at the time of the diagnosis, 56.50% (200/354) patients have satisfied at least one mucocutaneous criteria, while 88.70% (314/354) patients have satisfied at least one immunological criteria. At the time of the last follow-up 82.31 (363/441) patients have satisfied mucocutaneous and 98.87% (436/441) patients have fulfilled immunological criteria. Analysing individual classification criteria in two time periods, we identified positive ANF antibody titer as the most represented (85.31% patients at the time of diagnose, 96.90% patients at the time of the last follow-up). At the time when patients have been diagnosed the least represented criteria has been neuropsychiatric disorder (13/354 that is 3.67% patients) which has also been the least represented criteria at the time of the last follow-up visit. Analyzing ACR classification criteria we have calculated individual component frequency for each of criteria that has been possible (serositis, neuropsychiatric, hematologic and immunologic disorders). At the time of the last follow-up visit pleuritis has been the most frequent criteria from the serositis group (58/441 that is 13.15% patients), epilepsy has been the most frequent criteria from the neuropsychiatric disorders group (21/441 that is 4.76% patients), leukopenia has been the most frequent criteria from the haematologic disorders group (249/441 that is 56.46% patients), while positive ADNA titer has been the most frequent criteria from immunologic disorders group (375/441 that is 85.03% patients).

Comparison of the represented individual classification criteria in two periods has showed that total number of classification criteria as well as the individual classification criteria frequency has expectedly increased. Analysing obtained individual classification frequency data according to gender, statistical significance has been found only in fotosensitivity and malar rash frequency (more frequent in females) and nephrological disorders (more frequent in males). Comparison of the represented individual sub-criteria according to gender, difference has been noted in represented psychosis, haemolytic anemia and lymphopenia (more frequent in males). Analyzing obtained data there have not been found any discrepancy according to recent world literature. But, we have obtained elemental descriptive epidemiological data about Croatian patients with SLE. According to results obtained from conducted research, we think that it is possible to improve health care,

hospitalisation costs and physician education necessary for taking care of patients with SLE. Obtained data and formed database with data from other centers from our country could establish foundation for national SLE registry.

9. LITERATURA

1. Anić B, Bosnić D. Sustavni eritemski lupus. U: Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008, str. 1386-1390.
2. Lahita RG. Introduction. U: Lahita RG, ur. Systemic Lupus Erythematosus. New York: John Walley and sons; 2004.
3. Domsic RT, Ramsey-Goldman R, Manzi S. Epidemiology and classification of systemic lupus erythematosus. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, ur. Rheumatology. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2008, str. 1211-1216.
4. Hochberg MC. Systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am 1990;16:617-39.
5. Mills JA. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 1994;330:1871-9.
6. Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. U: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL i sur, ur. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17. izd. New York: Mc Graw-Hill Co; 2008, str. 2075-2083.
7. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. Lancet 2007;369(9561):587-96.
8. Edworthy SM. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. U: Ruddy S, Harris ED jr, Sledge CB, ur. Kellys Textbook of Rheumatology. Philadelphia: WB Saunders Co; 2001, str. 1105-1123.
9. Mosca M, Bombardieri S. Assessing remission in systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 2006;43:S099-104.
10. Lockshin MD. Therapy for systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 1991;324(3):189-191.
11. Alarcón-Segovia D, Alarcón-Riquelme ME. Etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus. U: Lahita RG, ur. Systemic Lupus Erythematosus. New York: John Walley and sons; 2004.
12. Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. Medicine 1971;50:85-95.
13. Criswell LA. The genetic contribution to systemic lupus erythematosus. Bull NYU Hosp Jt Dis 2008;66:176-83.
14. Reveille JD, Arnett FC, Olsen ML, Sakkas LP, Papasteriades C, Moutsopoulos HM. HLA-class II alleles and C4 null genes in Greeks with systemic lupus erythematosus. Tiss Antigens 1995;46:417-421.

15. Hashimoto M, Kinoshita T, Yamasaki M i sur. Gene frequencies and haplotypic associations within the HLA region in 916 unrelated Japanese individuals. *Tiss Antigens* 1994;44:166-173.
16. Salmon JE, Kimberly RP, Gibofsky A, Fotino M. Defective mononuclear phagocyte function in systemic lupus erythematosus: Dissociation of Fc receptor-ligand binding and internalization. *J Immunol* 1984;133: 2525-2531.
17. Salmon JE, Millard S, Schacter LA i sur. Fc gamma RIIA alleles are heritable risk factors for lupus nephritis in African-Americans. *J Clin Invest* 1996;97:1348-1354.
18. Karassa FB, Bijl M, Davies KA i sur. Role oft he Fcgamma receptor IIA polymorphism in the antiphospholipid syndrome: an international meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1930-8.
19. Karassa FB, Trikalinos TA, Ioannidis JP. The Fcgamma RIIIA-F-158 allele is a risk factor for the development of lupus nephritis: a meta-analysis. *Kidney Int* 2003;63:1475-82.
20. Manger K, Repp R, Spriewald BM i sur. Fc-gamma receptor IIa polymorphism in Caucasian patients with systemic lupus erythematosus: Association with clinical symptoms. *Arthritis Rheum* 1998;41:1181-1189.
21. Nishimura H, Honjo T. PD-1: An inhibitory immunoreceptor involved in peripheral tolerance. *Trends Immunol* 2001;22:265-268.
22. Prokunina L, Castillejo-Lopez C, Oberg F i sur. A regulatory polymorphism in PDCD1 is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in humans. *Nat Genet* 2002;32:666-669.
23. Johansson M, Arlestig L, Moller B i sur. Association of a PDCD1 polymorphism with renal manifestations in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1665-1669.
24. Remmers EF, Plenge RM, Lee AT i sur. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2007;357:977-86.
25. Kobayasi S, Ikari K, Kaneko H i sur. Association of STAT4 with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Japanese population. *Arthritis Rheum* 2008;58(7):1940-6.
26. Crow MK. Collaboration, genetic associations, and lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008;358:956-61.
27. Woosley RL, Drayer DE, Reidenberg MD i sur. Effect of acetylatorphenotype on the rate at which procainamide induces antinuclear antibodies and the lupus syndrome. *N Engl J Med* 1978;298(21):1157-1159.
28. James JA, Kaufman KM, Farris AD i sur. An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggest a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1997;100(12):3019-3026.

29. Vaughan JH. The Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1997;100:2939-2940.
30. Carlsten H, Holmdahl R, Tarkowski A. Analysis of the genetic encoding of oestradiol suppression of delayed-type hypersensitivity in (NZBxNZW) F1 mice. *Immunology* 1991;73:186-190.
31. Melez KA, Reeves JP, Steinberg AD. Modification of murine lupus by sex hormones. *Ann Immunol (Paris)* 1978;129C:707.
32. Lahita RG, Bradlow HL, Fishman J, Kunkel HG. Abnormal estrogen and androgen metabolism in the human with systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1982; Suppl. 2: 206.
33. Sequeira JF, Keser G, Greenstein B i sur. Systemic lupus eryematosus: Sex hormones in male patients. *Lupus* 1993;2(5):315-317.
34. Folomeev M, Prokaeva T, Nassonova V i sur. Prolactin levels in men with SLE and RA. *J Rheumatol* 1990;17(11):1569-1570.
35. Russell DH, Kibler R, Matrisian L i sur. Prolactin receptors on human T and B lymphocytes: Antagonism of prolactin binding by cyclosporine. *J Immunol* 1985;134:3027-3031.
36. Hoffman RW. T cells in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol* 2004;113:4-13.
37. Horwitz DA. Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus: past, present and future. *Arthritis Res Ther* 2008;10:227-38.
38. Alarcón-Segovia D, Alcocer-Varela J, Díaz-Jouanen E. The connective tissue diseases as disorders of immune regulation. *Clin Rheum Dis* 1985;11:451-469.
39. Nagy G, Koncz A, Perl A. T- and B-cell abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Crit Rev Immunol* 2005;25(2):123-40.
40. Groom J, Mackay F. B cells flying solo. *Immunol Cell Biol* 2008;86:40-6.
41. Munoz LE, Van Bavel C, Franz S, Berden J, Herrmann M, Van der Vlag J. Apoptosis in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008;17(5):371-5.
42. Sigal LH. J Basic science for the clinician 42: handling the corpses: apoptosis, necrosis, nucleosomes and (quite possibly) the immunopathogenesis of SLE. *Clin Rheumatol* 2007;13(1):44-8.
43. Wallace DJ. The clinical presenatation of SLE. U: Wallace DJ, Hahn BH, ur. *Dubois lupus erythematosus*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1993, str. 317-21.
44. Carvera R, Khamashta MA, Font J i sur. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunological patterns of disease expression in cohort of 1000 patients. *Medicine* 1993;72:223-224.

45. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Fessler BJ i sur. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med* 1995;122:940-50.
46. Boumpas DT, Fessler BJ, Austin HA 3rd i sur. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 2: Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid antibody, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and pathogenesis. *Ann Intern Med* 1995;122:1265-7.
47. Carvera R, Khamashta MA, Font J i sur. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. A multicenter prospective study of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:167-75.
48. Lahita RG. The clinical presentation of systemic lupus erythematosus U: Lahita RG, ur. *Systemic Lupus Erythematosus*. New York: John Walley and sons; 2004, str. 435-448.
49. Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine* 1971;50, 85.
50. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(9): 1725-1734.
51. Cervera R, Khamashta MS, Font J i sur. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during 10-year period: comparison of early and late manifestations in cohort of 1,000 patients. *Medicine* 2003;82(5):299-308.
52. Godaert GL, Hartkamp A, Geenen R i sur. Fatigue in daily life in patients with primary Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Ann NY Acad Sci* 2002;966:320-326.
53. Robb-Nicholson LC, Liang MH, Daltroy L i sur. Effects of aerobic conditioning in lupus fatigue: A pilot study. *J Rheum* 1989;28:500-505.
54. Luger TA, Bonsmann G, Kuhn A, Böhm M. Cutaneous Lupus Erythematosus. U: Tsokos GC, Gordon C, Smolen J, ur. *Systemic lupus erythematosus: a companion to Rheumatology*, 1. izd. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2007, str. 351-360.
55. Daniel Mimouni D, Noursari CH. Lupus erythematosus and the skin. U: Lahita RG, ur. *Systemic Lupus Erythematosus*. New York: John Walley and sons; 2004.
56. Sekigawa I, Yoshiike T, Iada N, Hashimoto H, Ogawa H. Allergic disorders in systemic lupus erythematosus: prevalence and family history. *Lupus* 2002;11(7):426-429.
57. Brennan MT, Valerin MA, Napenas JJ, Lockhart PB. Oral manifestations of patients with lupus erythematosus. *Dent Clin North Am* 2005;49:127-141,ix.
58. Gladman DD, Urowitz MB. Clinical features of systemic lupus erythematosus. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, ur. *Rheumatology*. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2008, str. 1277-1297.

59. Cronin ME. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:99-116.
60. Gladmann DD, Urowitz MB, Chaudhry-Ahluwalia V i sur. Predictive factors for symptomatic osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001;28:761-765.
61. Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, Lewis EJ. Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(1):244-54.
62. Illei GG, Balow JE. Kidney involvement in systemic lupus erythematosus. U: Tsokos GC, Gordon C, Smolen J, ur. *Systemic lupus erythematosus: a companion to Rheumatology*, 1. izd. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2007, str. 336-350.
63. Esdaile JM, Joseph L, MacKenzie T, Kashgarian M, Hayslett JP. The benefit of early treatment with immunosuppressive agents in lupus nephritis. *J Rheumatol* 1994;21:2046-51.
64. Mittal B, Rennke H, Singh A. The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;13:1-8.
65. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM i sur. Classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241-250.
66. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: An assessment at 3 years. *Kidney* 2007;71:491-495.
67. Morović-Vergles J. Lupus nefritis. *Reumatizam* 2009;56:34-40.
68. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42(4):599-608.
69. Čikeš N. Neuropsihijatrijska očitovanja sistemskog eritemskog lupusa. *Reumatizam* 2009;56(2):29-33.
70. Čikeš N. Central nervous system involvement in systemic connective tissue diseases. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108(3):311-7.
71. Anić B, Bosnić D, Sentić M, Markeljević J, Čikeš N. Neurološki poremećaji u sistemskom eritemskom lupusu. *Reumatizam* 1994;41:46.
72. Čikeš N, Bosnić D, Sentić M. Non-MS autoimmune demyelination. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110(9):905-12.
73. Hanly JG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:273-298.
74. Mayer M, Cerovec M, Radoš M, Čikeš N. Antiphospholipid syndrome and central nervous system. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112(7):602-8.
75. Huynh C, Ho SL, Ka-Yeung RTF i sur. Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus. *J Clin Neurophysiol* 1999;16:164-168.
76. Abreu MR, Jakosky A, Folgerini M, Brenol JC, Xavier RM, Kapczynsky F. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: correlation of brain MR imaging, CT and SPECT. *Clin Imaging* 2005;29:215-221.

77. Fishback N, Koss MN. Pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med* 1995;1:368-375.
78. Man BL, Mok CC. Lupus-related serositis: prevalence and outcome. *Lupus* 2005;14:822-826.
79. Martinović-Kaliterna D, Radić M, Salamunić I. Sistemski eritemski lupus. *Reumatizam* 2009;56:16-21.
80. Mediwake R, du Bois RM. The Lung in Systemic lupus erythematosus. U: Tsokos GC, Gordon C, Smolen J, ur. *Systemic lupus erythematosus: a companion to rheumatology*, 1. izd. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2007, str. 374-381.
81. Urowitz MB, Gladman D. Atherosclerosis and lupus: the SLICC Study. *Lupus* 2007;16(12):925-928.
82. Bujan S, Ordi-Ros J, Paredes J i sur. Contribution of the initial features of systemic lupus erythematosus to the clinical evolution and survival of a cohort of Mediterranean patients. *Ann Rheum Dis* 2003;62(9):859-65.
83. Toloza SMA, Uribe AG, McGwin G i sur. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). *Arthritis Rheum* 2004;50:3947-3957.
84. Petri M, Roubenoff R, Dallal GE i sur. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1996;348:1120-1124.
85. Petri M, Lakatta C, Magder L i sur. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med* 1994;96:254-259.
86. Anić B, Bosnić D, Čikeš N, Markeljević J, Mayer M, Sentić M, Cerovec M. Uzroci smrti u bolesnika sa SLE-om – rezultati petogodišnjeg praćenja. *Liječ Vjesn* 2004;126(S3):6.
87. Hallegua DS, Wallace DJ. Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:379-385.
88. Runyon BA, LaBrecque DR, Anuras S. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. Report of 33 histologically-proved cases and review of literature. *Ann J Med* 1980;69:187-94.
89. Youssef WI, Tavill AS. Connective tissue disease and liver. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:345-349.
90. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725-1734.
91. Voulgarelis M, Kokori SI, Ioannidis JP i sur. Anaemia in systemic lupus erythematosus: Aetiological profile and the role of erythropoietin. *Ann Rheum Dis* 2000;59:217-222
92. Deleze M, Alarcon-Segovia D, Oria CV i sur. Hemocytopenia in systemic lupus erythematosus: Relationship to antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1989;16:926-930.

93. Miller MH, Urowitz MB, Gladmann DD. The significance of thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1983;26:1181-1186.
94. Vasoo S, Thumboo J, Fong KY. Refractory immune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus response to mycophenolate mofetil. *Lupus* 2003;12:630-632.
95. Harris EN, Wilson WA, Pierangeli SS. Hematologic and Coagulation Abnormalities of systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. U: Tsokos GC, Gordon C, Smolen J, ur. *Systemic lupus erythematosus: a companion to rheumatology*, 1. izd. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2007, str. 408-413.
96. Gilliland WR, Tsokos GC. Systemic Lupus Erythematosus and Infections. U: Tsokos GC, Gordon C, Smolen J, ur. *Systemic lupus erythematosus: a companion to rheumatology*, 1. izd. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2007, str. 393-407.
97. Martinez-Banos D, Crispin JC, Lazo-Langner A, Sanchez-Guerrero J. Moderate and severe neutropenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2006;45:994-998.
98. Wi NG, Chu CM, Wu AKL, Cheng VCC, Yuen KY. Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 2006;99:37-47.
99. Clowse MEB, Petri M. Pregnancy. U: Tsokos GC, Gordon C, Smolen J, ur. *Systemic lupus erythematosus: a companion to rheumatology*, 1. izd. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2007, str. 449-459.
100. Asherson RA, Cervera R, Piette JC i sur. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine* 1998;77:195-207.
101. Mirzayan MJ, Schmidt RE, Witte T. Prognostic parameters for flare in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1316-1319.
102. Clark WF, Linton AL, Cordy PE, Keown PE, Lohmann RC, Lindsay RM. Immunologic findings, thrombocytopenia and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Can Med J* 1980;8:1191-1195.
103. Liang MH, Socher SA, Roberts WN, Esdaile JM. Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. *Arthritis Rheum* 1988;31:817-825.
104. Becker G, Waldburger M, Hughes GRV. Value of serum C-reactive protein measurement in the investigation of fever in SLE. *Ann Rheum Dis* 1980;39:50-52.
105. Ter Borg EJ, Horst G, Limburg PC, van Rijswijk MH, Kallenberg CGM. C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol* 1990;17:1642-1648.
106. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C i sur. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2005;93:1147-52.

107. Abo SM, Debari VA. Laboratory evaluation of the antiphospholipid syndrome. *Ann Clin Lab Sci* 2007;37(1):3-14.
108. Martinović-Kaliterna D, Radić M, Fabijanić D, Fabijanić A. Antifosfolipidni sindrom: od dijagnoze do liječenja. *Liječ Vjesn* 2007;129:281-285.
109. Bosnić D. Povijest sistemskog eritemskog lupusa. *Reumatizam* 2009;56:9-15.
110. Novak S. Kliničko značenje antinuklearnih protutijela i drugih seroloških abnormalnosti u SLE. *Reumatizam* 2009;56:22-25.
111. Sawalha AH, Harley JB. Antinuclear autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:434-540.
112. Abrukle MR, McClain NT, Ruberone V. i sur. Development of autoantibodies before the clinical onset of SLE. *N Engl J Med* 2003;3439:1526-1533.
113. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS i sur. Range of antinuclear antibodies in healthy individuals. *Arthritis Rheum* 1997;40:1601-1611.
114. Haugbro K, Nossent JC, Wrinkler I i sur. Anti-ds-DNA antibodies and disease classification in antinuclear antibody positive patients. *Ann Rheum Dis* 2004;63:386-394.
115. Smeenk RJT, Van den Brink HG, Brinkman K i sur. Anti-ds-DNA: choice of assay in relation to clinical value. *Rheumatol Int* 1991;11:101-107.
116. Takeuchi Y, Ishikawa, O, Miyachi Y. The comparative study of anti-double-stranded DNA antibody levels measured by radioimmunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay in systemic lupus erythematosus. *J Dermatol* 1997;24:297-300.
117. Bootsma H, Spronk P, Derksen R i sur. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1995;345:1595-1599.
118. Reichlin M, Wolfson-Reichlin M. Correlations of anti-ds DNA and anti-ribosomal P autoantibodies with lupus nephritis. *Clin Immunol* 2003;108:69-72.
119. Waltz-LeBilanc BA, Gladman DD, Urowitz EM. Serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus. Predictors of clinical flares. *J Rheumatol* 1994;21:2239-41.
120. Smeenk RJT, Van den Brink HG, Brinkman K i sur. Anti-ds-DNA: choice of assay in relation to clinical value. *Rheumatol Int* 1991;11:101-107.
121. Aringer M, Smolen JS. [Systemic lupus erythematosus – activity and outcome]. *Z Rheumatol* 2006;65(2):103-109.
122. Sontheimer RD, Maddison PJ, Reichlin M i sur. Serologic and HLA associations in subacute cutaneous lupus erythematosus, a clinical subset of lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1982;97:664-671.
123. Brucato A, Ramoni V, Penco S, Sala E, Buyon J, Clancy R. Passively acquired anti-SSA/Ro antibodies are required for congenital heart block following ovodonation but maternal genes are not. *Arthritis Rheum* 2010;62(10):3119-21.

124. Abuaf N, Johanet C, Chretien P i sur. Detection of autoantibodies to Sm antigen in systemic lupus erythematosus by immunodiffusion, ELISA and immunoblotting: variability of incidence related to assays and ethnic origin of patients. *Eur J Clin Invest* 1990;20:354-359.
125. Notman DD, Kurata N, Tan EM. Profiles of antinuclear antibodies in systemic rheumatic diseases. *Ann Intern Med* 1975;83:464-469.
126. Boey ML, Peebles CL, Tsay G, Feng PH, Tan EM. Clinical and autoantibody correlations in Orientals with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1988;47:918-923.
127. Barada FA, Andrews BS, Davis JS, Taylor RP. Antibodies to Sm in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1981;24:1236-1244.
128. Homma M, Mimori T, Takeda Y, Akama H, Yoshida T. Autoantibodies to the Sm antigen: Immunological approach to clinical aspects of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987;14:188-193.
129. Yasuda M, Takasaki Y, Matsumoto K. Ii sur. Clinical significance of IgG anti-IgG antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990;17:469-475.
130. Ter Borg EJ, Groen H, Horst G i sur. Clinical associations of antiribonukleoprotein antibodies in patients with SLE. *Sem Arthritis Rheum* 1990;20:164-173.
131. Gatenby PA. The role of complement in the aetiopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 1991;11:61-66.
132. Siegert C, Daha M, Wested ML, van der Voort E, Bredvelt F. IgG autoantibodies against C1 are corellated with nephritis, hypocomplementemia and dsDNA antibodies in SLE. *Rheumatology* 1991;18:230-4.
133. Ho A, Barr SG, Magder LS i sur. A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44:2350-2357.
134. Ponticelli C, Moroni G. Lupus nephritis. *J Nephrol* 2000;13:385-399.
135. Oku K, Atsumi T, Furukawa S i sur. Cerebral imaging by magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Rheumatology* 2003;42:773-777.
136. Tan EM, Cohen AS, Fries JF i sur. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-1277.
137. Isenberg D, Bacon P, Bombardier C i sur. Criteria for assessing disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1989;16:1395-1396.
138. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:685-708.

139. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB i sur. Cross cultural validation and reliability of 3 disease activity indices in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19:608-611.
140. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB i sur. Sensitivity to change of 3 systemic lupus erythematosus disease activity indices: international validation. *J Rheumatol* 1994;21:1468-1471.
141. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH i sur. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:809-813.
142. Stoll T, Seifert B, Isenberg DA. SLICC/ACR damage index is valid, and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheum* 1996;35:248-254.
143. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB i sur. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10:93-96.
144. Somogyi L, Čikeš N, Marušić M. Evaluation of criteria contributions for the classification of systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1993;22(2):58-62.
145. Petri M. Review of classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;3(2):245-54,vi.
146. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008;358:929-39.
147. Aranow C, Ginzler EM. Treatment of non-renal lupus. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, ur. *Rheumatology*. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2008, str. 1309-1318.
148. Hahn BH. Management of systemic lupus erythematosus. U: Harris ED, ur. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 7. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005, str. 1225-1247.
149. Ginzler EM, Dvorkina O. Newer therapeutic approaches for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:315-328.
150. Griffiths B, Emery P. The treatment of lupus with cyclosporine A. *Lupus* 2001;10:165-170.
151. Lateef A, Petri M. Biologics in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:504-509.
152. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 2009;18:767-776.
153. Petri MA, Hobbs K, Gordon C i sur. Randomized controlled trials of epratuzumab (anti-CD-22MAB targeting B cells) reveal clinically meaningful improvements in patients with moderate and severe SLE flares. *Ann Rheum Dis* 2008;67:(Suppl 2):53.

154. Petri MA, Furie R, Merrill JT i sur. Four year experience of belimumab, a BlyS specific inhibitor, in systemic lupus erythematosus (SLE). Philadelphia: American College of Rheumatology National Meeting 2009; Abstract 2069.
155. Aringer M, Smolen JS. The role of tumor necrosis factor-alpha in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2008;10(1):202.
156. Liang B, Gardner DB, Griswold DE i sur. Antiinterleukin-6 monoclonal antibody inhibits autoimmune responses in a murine model of systemic lupus erythematosus. *Immunology* 2006;119:296-305.
157. Hopkinson N. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992;51:2192-4.
158. Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D i sur. Clinical manifestations and coronary artery disease risk factor at diagnosis of systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Lupus* 2007;16(9):731-735.
159. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictor of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 2006;85(3):147-56.
160. Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. Clinical features and race-specific incidence/prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients. *Ann Rheum Dis* 1994;53:675-80.
161. Cooper GS, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS, Dooley MA. Sociodemographic associations with early disease damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;57(4):576-84.
162. Fernandez M, Alarcon GS, Calvo-Alen J i sur. A multiethnic, multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) as a model for the study of ethnic disparities in SLE. *Arthritis Rheum* 2007;57(4):576-84.
163. Rabbani M, Siddiqui B, Tahir M i sur. Systemic lupus erythematosus in Pakistan. *Lupus* 2004;13:820-825.
164. Swaak AJ, van de Brink H, Smeenk RJ i sur. Incomplete lupus erythematosus: results of a multicentre study under the supervision of the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Rheumatology* 2001;40(1):89-94.
165. Anić B, Cerovec M, Čikeš N. Epidemiološka obilježja hrvatskih bolesnika sa sustavnim eritemskim lupusom temeljena na klasifikacijskim kriterijima ACR. *Reumatizam* 2004;5(2):63-64.
166. Anić B, Cerovec M, Čikeš N. Epidemiologic characteristics of 328 Croatian SLE patients based on ACR classification criteria. *Lupus* 2005;14(3):240.

167. Michet CJ, McKenna CH, Elveback LR i sur. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissue disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 1985;60:105-113.
168. Siegel M, Lee SL. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:1-54.
169. Hochberg MC. Prevalence of systemic lupus erythematosus in England and Wales, 1981-82. *Ann Rheum Dis* 1987;46:664-666.
170. Nived O, Sturfelt G, Wollheim F. Systemic lupus erythematosus in an adult population in Southern Sweden: Incidence, prevalence and validity of ARA revised classification criteria. *Br J Rheumatol* 1985;24:147-54.
171. Fessel W. Systemic lupus erythematosus in the community. Incidence, prevalence, outcome and first symptoms; the high prevalence in black women. *Arch Intern Med* 1974;134:1027-1035.
172. Uramoto K, Michet C, Thumboo J i sur. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1999;42:46-50.
173. Petri MD. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Rheumatol* 2002;16:847-858.
174. Stahl-Hallengren C, Jonsen A, Nived O, Sturfelt G. Incidence studies of systemic lupus erythematosus in southern Sweden: increasing age, decreasing frequency of renal manifestations and good prognosis. *J Rheumatol* 2000;27:685-691.
175. Nossent J, Čikeš N, Kiss E i sur. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000-2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus* 2007;16(5):309-17.
176. Moss KE, Ioannou Y, Sultan SM, Haq I, Isenberg DA. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. *Ann Rheum Dis* 2002;61:409-13.
177. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L i sur. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2550-2557.
178. Abu Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from single centre. II. Predictor variables for mortality. *J Rheumatol* 1995;22:1265-70.
179. Alarcon GS, Bastian HM, Beasley TM i sur. Systemic lupus erythematosus in multi-ethnic cohort (LUMINA) XXXII: (corrected) contributions of admixture and socioeconomic status to renal involvement. *Lupus* 2006;15(1):26-31.
180. Manzi S. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Am J Manag Care* 2001;7(16):474-479.

181. Mayer M. Obilježja smrtnosti oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa. *Reumatizam* 2009;56(2):44-49.
182. Prete PE, Majlessi A, Gilman S, Hamideh F. Systemic lupus erythematosus in men: a retrospective analysis in a Veterans Administration Healthcare System population. *J Clin Rheumatol* 2001;7(3):142-50.
183. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Long-term survival in systemic lupus erythematosus. Patients characteristics associated with poorer outcomes. *Arthritis Rheum* 1995;38:274-283.
184. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Goguh J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. Causes of death. *J Rheumatol* 1995;22(7):1259-64.
185. Formiga F, Moga I, Pac M, Mitjavila F, Rivera A, Rujol R. Mild presentation of systemic lupus erythematosus in elderly patients assessed by SLEDAI. SLE Disease Activity Index. *Lupus* 1999;8:462-5.
186. Voulgari PV, Katsimbri P, Alamanos Y, Drosos AA. Gender and age differences in systemic lupus erythematosus, A study of 489 Greek patients with a review of the literature. *Lupus* 2002;11:722-9.
187. Ward MM. Education level and mortality on systemic lupus erythematosus (SLE): evidence of underascertainment of deaths due to SLE in ethnic minorities with low education levels. *Arthritis Rheum* 2004;51(4):616-24.
188. Freire EA, Maia IO, Nepomucenko JC, Ciconelli RM. Damage index assessment and quality of life in systemic lupus erythematosus patients (with long-term disease) in Northeastern Brasil. *Clin Rheumatol* 2007;26(3):423-428.
189. Mak A, Mok CC, Chu WP, To CH, Wong SN, Au TC. Renal damage in systemic lupus erythematosus: a comparative analysis of age groups. *Lupus* 2007;16(1):28-34.
190. Andrade RM, Alcaron GS, Fernandez M, Apte M, Vila LM, Reveille JD. Accelerated damage accrual among men with systemic lupus erythematosus: XLIV. Results from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum* 2007;56(2):622-30.
191. Hahn BH, McMahon M. Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus: the role of altered lipids and of autoantibodies. *Lupus* 2008;17(5):368-70.
192. Bernetsky S, Lee JL, Rahme E. Non-Hodgkin s lymphoma-meta-analyses of the effects of corticosteroids and non-steroidal anti-inflammatories. *Rheumatology* 2007;46(4):690-694.
193. Halberg D. Survival and causes of death in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1991;10(4):367-368.
194. Doria A, Canova M, Tonon M, Zen M, Rampudaa E, Bassi N. Infections as triggers and complications of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2008;8(1):24-28.

195. Doria A, Iaccarino L, Girardello A i sur. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2006;119(8):700-6.
196. Manger K, Manger B, Repp R i sur. Definition of risk factors for death, end stage renal disease, and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(12): 1065-1070.
197. Državni zavod za statistiku. Popis stanovništva, kućanstava i naselja 2011. Statistička izvješća. Zagreb: Državni zavod za statistiku; 2011, ISSN 133-1876.
198. Moriarty T, O'Sullivan M, Tam A, Goncalves RM, Wall JG. Systemic lupus erythematosus in Portugal: Diagnosis and disease awareness from 1970 to 2001. *Eur J Epidemiol* 2003;18(10):995-999.
199. Govoni M, Castellino G, Bosi S, Napoli N, Trotta F. Incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in a district of north Italy. *Lupus* 2006;15(2):110-3.
200. Swaak AJG, Bring BG, Smeenk RJT i sur. Systemic lupus erythematosus: clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation. *Rheumatology* 1999;38:953-958.
201. Prus V. Epidemiologija sistemskog eritemskog lupusa u istočnoj Hrvatskoj (disertacija). Osijek: Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera; 2011.
202. Nossent HC. Systemic lupus erythematosus in Arctic region of Norway. *J Rheumatol* 2001;28(3):539-46.
203. Vilar MJ, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus* 2002;11(8):528-32.
204. Bertoli AM, Alarcon GS: Epidemiology of systemic lupus erythematosus. U: Tsokos GC, Gordon C, Smolen J, ur. *Systemic lupus erythematosus: a companion to rheumatology*, 1. izd. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2007, str. 1-18.
205. O'Neill S, Cervera R. Systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24(6):841-55.
206. Gilboe IM, Husby G. Application of the 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus on a cohort of 346 Norwegian patients with connective tissue disease. *Scand J Rheumatol* 1999;28(2):81-7.

10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Zagrebu, 6. listopada 1978. godine, gdje sam završio osnovnu i srednju školu. Nakon mature u zagrebačkoj XV. gimnaziji 1997. godine, 1998. godine upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu gdje sam i diplomirao 2004. godine s prosječnom ocjenom 4,2. 2004. godine dobio sam Rektorovu nagradu za rad „Obilježja bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom temeljena na klasifikacijskim kriterijima ACR“. Obavezni pripravnički staž odradio sam u KBC-u Zagreb te u siječnju 2006. godine položio stručni ispit. Od prosinca 2005. godine zaposlen sam kao znanstveni novak – asistent Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu na istraživačkom projektu prof. dr. sc. Nade Čikeš. Od 2007. godine član sam Odbora za znanstveni rad studenata, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. U siječnju 2008. godine započeo sam s programom specijalizacije iz interne medicine u Klinici za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC-a Zagreb. Tijekom edukacije više puta sam prisustvovao na međunarodnim stručnim tečajima i skupovima. Među ostalim 2007. godine završio sam tečaj „Intensive Course in Applied Epidemiology“, 2009. godine „Systemic Lupus Erythematosus“ te 2010. „Postgraduate Course in Rheumatology“ u organizaciji EULAR-a (European League Against Rheumatism). Godine 2006. upisao sam poslijediplomski studij „Biomedicina i zdravstvo“ na Medicinskom fakultetu sveučilišta u Zagrebu. Autor sam ili koautor 12 znanstvenih radova objavljenih u indeksiranim časopisima.