

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Predrag A. Vidaković

**POVEZANOST IZMENJENE FUNKCIJE  
ŠAKE SA TEŽINOM BOLESTI I  
KVALITETOM ŽIVOTA BOLESNIKA SA  
SISTEMSKOM SKLEROZOM**

doktorska disertacija

Beograd, 2018

UNIVERSITY OF BELGRADE  
MEDICAL FACULTY

Predrag A. Vidaković

**ASSOCIATION OF THE ALTERED HAND  
FUNCTION WITH DISEASE SEVERITY  
AND LIFE QUALITY IN PATIENTS  
WITH SYSTEMIC SCLEROSIS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018

## PODACI O MENTORIMA I ČLANOVIMA KOMISIJE

### **Mentor:**

Prof. dr Nemanja Damjanov, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

### **Članovi komisije:**

Prof. dr Marija Radak Perović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Mirjana Šefik Bukilica, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Doc. dr Bojana Stamenković, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Datum odbrane: septembar 2018.

*Zahvaljujem se:*

*- Mentoru, prof. dr Nemanji Damjanovu koji je omogućio izradu ovog rada, odabrao aktuelnu problematiku i na osnovu dugogodišnjeg iskustva precizno usmeravao istraživanje dragocenim savetima u rešavanju naučnih nedoumica;*

*- Članovima komisije, prof. dr Mariji Radak Perović, prof. dr Mirjani Šefik Bukilici i doc. dr Bojani Stamenković, na saradnji i stručnoj pomoći tokom izrade teze;*

*- Lekarima i sestrama Instituta za reumatologiju, koji su mi nesebično pomagali da sprovedem planirano ispitivanje i sređivanje podataka;*

*- Svojoj porodici, koja je strpljivo podržavala moj rad i dala mu smisao;*

*- I na kraju, ali možda i najvažnije, svojim roditeljima koji su me usmerili ka intelektualnom, posebno svome ocu koji je svakodnevno imao potrebu da još nešto doda u cilju postizanja bolje verzije ovog rada.*

*Posvećujem,*

*mojoj Katarini, sa željom da nastavi porodičnu tradiciju*

# POVEZANOST IZMENJENE FUNKCIJE ŠAKE SA TEŽINOM BOLESTI I KVALITETOM ŽIVOTA BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM

## REZIME

Uvod: Oštećenje funkcije šaka je jedan od najznačajnijih uzroka smanjenja kvaliteta života i sposobnosti za rad bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSc). Još uvek nije dovoljno poznato koliko je oštećenje funkcije šaka bolesnika sa SSc povezano sa promenama na unutrašnjim organima, sa aktivnošću bolesti i sa težinom bolesti. Cilj rada: Da se kod bolesnika sa SSc ispita povezanost izmenjene funkcije šake sa promenama na unutrašnjim organima, sa aktivnošću bolesti, sa težinom bolesti, sa kvalitetom života i sa radnom sposobnošću. Bolesnici i metode: Ispitivanje je sprovedeno u Institutu za reumatologiju u Beogradu na 50 punoletnih hospitalizovanih bolesnika (43 žene i 7 muškaraca) sa dijagnozom SSc (bez pridruženih drugih sistemskih bolesti vezivnog tkiva) postavljenom prema preporukama EULAR-a, koje su revidirane 2013. god. u zajedničkom odboru EULAR-a i ACR-a. Na rukama su mereni obim pokreta zglobova podlaktice (šake - ručja i posebno prstiju šaka) u stepenima, snaga mišića prstiju šaka manuelnim mišićnim testom u procentima, rasprostranjenost kožnih promena modifikovanim Rodnanovim kožnim skorom, funkcije podlaktice (i posebno šaka sa prstima) HAMIS testom, stanje kapilara na prstima ruku kapilaroskopijom i koštanozglobne promene radiografijom šaka. Promene na unutrašnjim organima ispitivane su radiografijom i kompjuterizovanom tomografijom pluća, FVC, DL<sub>CO</sub>, EKG, ehokardiografijom, endoskopijom jednjaka i klirensom kreatinina. Od laboratorijskih analiza određivana su skleroderma-specifična antitela i nespecifični pokazatelji zapaljenja. Za procenu drugih promena vezanih za SSc korišćeni su: za procenu težine bolesti SySQ i TIFS upitnik, za procenu aktivnosti bolesti EScSG indeks, za procenu kvaliteta života SF-36 upitnik i za procenu radne sposobnosti WAI indeks. Rezultati: Analiza povezanosti patoloških promena na šakama sa oštećenjima unutrašnjih organa i drugim pojavama koje prate SSc pokazuje da postoji statistički značajna ili visoko značajna povezanost zadebljanja kože koje bitno umanjuje funkciju šaka (na prstima kod 96.0% ispitanika) sa lošijim kvalitetom života (zbog emotivnih problema- prosek 20.56). Značajna je i povezanost patoloških

promena na kapilarima (kod 76.0-88.0% ispitanika) sa patološkim EKG (kod 54.5%), subjektivnim kardiološkim tegobama (prosek 2.70) značajnim za procenu težine bolesti, laboratorijskim pokazateljima aktivne bolesti (kod 53.8%), lošijim kvalitetom života u svim prikazanim kategorijama (prosek 26.70-78.80) i svim subjektivnim i objektivnim pokazateljima smanjene radne sposobnosti (kod 59.1-86.4%). Ista povezanost postoji i kod smanjene funkcije FDS (62.0%), ADDP (24.0%) i OPP (18.0%) sa težinom bolesti (najviše lokomotornih pokazatelja sa prosekom 1.84-2.23), lošijim kvalitetom života (najviše zbog fizičkih tegoba sa prosekom 13.89-20.16) i smanjenom radnom sposobnošću (kod 71.0-100.0%), kao i kod degenerativnih promena šaka u vidu artroze / artritisa (kod 20.0% ispitanika), akroosteolize (kod 40.0%) i osteoporoze (kod 20.0%) sa težinom bolesti (najviše lokomotorne komponente sa prosekom 1.88-2.14), padom kvaliteta života (najviše zbog fizičkih tegoba sa prosekom 18.00-20.83) i umanjenom radnom sposobnošću (do 100.0%). Statistički značajna povezanost je takođe prisutna i kod smanjenog obima pokreta palca, kažiprsta i srednjeg prsta (kod 64.0% ispitanika) sa težinom bolesti (prosek 1.66-2.79), kvalitetom života (u svim prikazanim kategorijama sa prosekom 22.97-75.68) i smanjenom radnom sposobnošću (kod 67.6-75.7%). Zaključak: Poremećene funkcije šaka obolelih od SSc su statistički značajno povezane sa oštećenjima unutrašnjih organa, sa aktivnošću i težinom bolesti, sa smanjenim kvalitetom života i sa umanjnjem radne sposobnosti.

Ključne reči: sistemska skleroza, funkcija šaka, težina i aktivnost bolesti, kvalitet života, radna sposobnost

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: reumatologija

# ASSOCIATION OF THE ALTERED HAND FUNCTION WITH DISEASE SEVERITY AND LIFE QUALITY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

## ABSTRACT

**Introduction:** Altered hand function in patients with systemic sclerosis (SSc) is one of the most important causes of diminished quality of life and working ability. It is still not determined how strong altered hand function is connected with changes on internal organs, disease activity and disease severity. **The aim of the study:** To determine, in patients with SSc, connection of the altered hand functions with changes on internal organs, disease activity, disease severity, quality of life and working ability. **Patients and methods:** Investigation was conducted at the Institute for rheumatology in Belgrade on 50 adults hospitalized patients (43 female and 7 male) with diagnose of SSc (without other systemic diseases of connective tissue) estimated according to recommendations of EULAR which were updated in 2013. on the EULAR and ACR mutual committee. The following parameters were observed on hands: active range of motion on lower arm joints (hands- wrists and particularly on fingers) in degrees, finger muscles strength by manual muscle tests in percentages, skin changes through modified Rodnan skin score (mRSS), function of the lower arm (and additionally hands and fingers) using HAMIS test, condition of the capillaries on fingers using capillaroscopy and changes on bones and joints of hands using radiography. Changes on internal organs and locomotor system were determined using radiography and computed tomography of the lungs, FVC, DL<sub>CO</sub>, ECG, heart ultrasound, endoscopy of the esophagus and kreatinine clearance. Laboratory analyses were used to confirm existence of scleroderma specific antibodies or non-specific inflammatory parameters. To determine other changes in connection to SSc, several questionnaires were used: for disease severity SySQ and TIFS, for disease activity EScSG index, for quality of life SF-36 questionnaire and to evaluate work ability WAI index. **The results:** Analysis of the connection between pathological changes on hands with damages on internal organs and other manifestations that are following SSc is showing that there is statistically significant or highly significant connection in thickened skin on hands that is seriously diminishing hand functions (on fingers in 96.0% of patients) with worsened life quality (due to

emotional problems- average 20.56). There is also significant connection between capillary changes on fingers (in 76.0-88.0% of patients) with abnormal ECG (in 54.5%), subjective heart problems (average 2.70) that are important for disease severity, lab. results of disease activity (in 53.8%), worsened life quality for all analysed categories (average score range from 26.70 up to 78.80) and all subjective and objective parameters showing decreased working capacity (in 59.1-86.4%). The same link is confirmed in diminished function of FDS (62.0%), ADDP (24.0%) and OPP (18.0%) with disease severity (mostly for locomotor parameters with average score 1.84-2.23), lower quality of life (mostly due to physical manifestations with average score 13.89-20.16) and decreased work ability (in 71.0-100.0%), as well as in alterations on hands in the form of arthrosis / osteoarthritis (in 20.0% of patients), acroosteolysis (in 40.0%) and osteoporosis (in 20.0%) with disease severity (mostly for locomotor parameters with average score 1.88-2.14), decrease in life quality (mostly due to physical manifestations with average score 18.00-20.83) and lower working ability (up to 100.0%). The same statistically significant correlation is present in decreased range of motion of thumb, index and middle finger (in 64.0% of patients) with disease severity (average 1.66-2.79), life quality (in all analysed categories with average score range 22.97-75.68) and lower working ability (in 67.6-75.7%). Conclusion: The altered hand function in patients with SSc are statistically significantly connected with damages on internal organs, disease activity and severity, decreased quality of life and diminished working ability.

Key words: systemic sclerosis, hand function, disease activity and severity, quality of life, work ability

Academic expertise: medicine

Field of academic expertise: rheumatology



## SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Sistemska skleroza	1
1.1.1. Definicija	1
1.1.2. Epidemiologija	2
1.1.3. Etiologija	2
1.1.4. Patogeneza	3
1.1.4.1. Oštećenja krvnih sudova	3
1.1.4.2. Imunski poremećaji	4
1.1.4.3. Fibroza	5
1.2. Promene na šakama u sistemske sklerozi	6
1.2.1. Koža	6
1.2.2. Kapilari	9
1.2.3. Lokomotorni sistem	11
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	14
3. MATERIJAL I METODE	15
3.1. Ispitanici	15
3.2. Upitnici	15
3.2.1. Modifikovan Rodnanov kožni indeks	15
3.2.2. Pokretljivost zglobova šaka	15
3.2.3. Manuelni mišićni test	16
3.2.4. HAMIS upitnik	16
3.2.5. SySQ - upitnik za procenu težine bolesti	17
3.2.6. TIFS - upitnik za procenu težine bolesti	17
3.2.7. EScSG index - upitnik za procenu aktivnosti bolesti	17
3.2.8. SF-36 - upitnik za procenu kvaliteta života	18
3.2.9. WAI - upitnik za procenu radne sposobnosti	18
3.3. Ostale analize	19
3.3.1. Kapilaroskopija	19
3.3.2. Radiografija šaka i prstiju	19
3.3.3. Radiografija pluća, CT, FVC, DLco	19

3.3.4. EKG, ehokardiografija-----	20
3.3.5. Laboratorijski testovi: klirens kreatinina, skleroderma- specifična antitela, nespecifični pokazatelji zapaljenja-----	20
3.4. Statistička obrada podataka-----	20
4. REZULTATI-----	22
4.1. Opšte karakteristike ispitanika-----	22
4.2. Oštećenja na šakama-----	22
4.2.1. Zadebljanje kože-----	22
4.2.2. Promene na kapilarima-----	23
4.2.3. Mišićna snaga-----	25
4.2.4. Obim pokreta-----	25
4.2.5. HAMIS test-----	26
4.3. Promene na unutrašnjim organima-----	27
4.3.1. Pluća-----	27
4.3.2. Srce-----	27
4.3.3. Jednak-----	29
4.3.4. Bubrezi-----	29
4.4. Aktivnost bolesti-----	30
4.5. Težina bolesti-----	32
4.6. Kvalitet života-----	34
4.7. Radna sposobnost-----	35
4.8. Laboratorijske vrednosti-----	37
5. DISKUSIJA-----	38
6. ZAKLJUČCI-----	85
7. LITERATURA-----	86
PRILOZI 1-8	
PRILOZI A-H	

## **1. UVOD**

### **1.1. Sistemska skleroza**

Sistemska skleroza (SSc) (eng. systemic sclerosis; lat. sclerosis systemica progressiva) i sklerodermija (eng. scleroderma; lat. sclerodermia) su pojmovi koji potiču od grčkih reči za tvrdoću (sclerosis) i kožu (derma). Pojam sistemska označava sistemsku bolest sa zahvaćenošću većeg broja organa i sistema. Hipokrat (Hippocrates) je prvi opisao ove promene 460. god. p.n.e. kao zadebljanu, zgusnutu kožu (eng. thickened skin). Opise sklerodermije dao je 1634. godine Španac Zacutus Lusitanus, a zatim i Carlo Curcio 1752. godine. Giovambattista Fantonetti 1836. koristi prvi put termin "scleroderma general" opisujući bolesnika sa tvrdom kožom koji je ispoljavao smanjenu pokretljivost zglobova (prstiju ruku) uzrokovanu zadebljanjem kože. Sklerodaktiliju je prvo opisao Ball 1871. Naziv sklerodermija potiče od Gintruca 1847. god. i dugo se pod tim nazivom podrazumevalo više različitih oboljenja kože. Taj pojam obuhvatao je sclerodermia circumscripta (morphoea) kada su promene ograničene na manji deo kože i sclerodermia progressiva kada su zahvaćeni veći delovi kože i unutrašnji organi (1).

U Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, X revizija, čija je primena obavezna od 1997. ova bolest je obeležena kao M34 Scleroderma- sistemsko otvrdnuće kože (M34.0 Scleroderma progressivum diffusum, M34.1 Syndroma Crest, M34.2 Scleroderma medicamentosum et chemicalis, M34.8 Scleroderma, formae aliae, M34.9 Scleroderma, non specificatum). Isključuju se L94.0 Scleroderma circumscriptum i P83.8 Scleroderma neonati (2).

#### **1.1.1. Definicija**

Postoje više definicija sistemske skleroze. Zajedničko svim definicijama je da se radi o retkoj, hroničnoj, progresivnoj, teškoj, autoimunskoj bolesti nepoznatog uzroka koja se odlikuje promenama na malim krvnim sudovima i povećanim taloženjem kolagena i drugog vezivnog makromolekulskog tkiva u koži, mišićima, zglobovima, štitastoj žlezdi, nervnom sistemu i unutrašnjim organima (pluća, srce, digestivni trakt, bubrezi). Genetska predispozicija igra važnu ulogu u njenom razvoju.

Prema rasprostranjenosti kožnih promena, zahvaćenosti unutrašnjih organa i kliničko laboratorijskim karakteristikama, moguće je razlikovati dva oblika SSc, iako među njima postoje sličnosti. Jedan oblik se naziva difuzna kožna sklerodermija i odlikuje se brzim razvojem simetričnog zadebljanja kože proksimalnih i distalnih delova ekstremiteta, lica i trupa. Rano se razvija intersticijalna fibroza pluća i akutno renalno oštećenje. Drugi oblik je ograničena kožna sklerodermija koji je definisan simetričnim zadebljanjem kože ograničenim na distalne delove ekstremiteta i lica. Kod ovog oblika Raynaud-ov fenomen (RP) može godinama prethoditi drugim manifestacijama bolesti (3, 4).

### **1.1.2. Epidemiologija**

Sistemska skleroza je rasprostranjena među svim ljudskim rasama širom sveta. Bolest se obično ne javlja u detinjstvu i najveći broj novootkrivenih slučajeva je star 30-50 god. Prema nekim ispitivanjima, prosečna starost bolesnika u vreme dijagnostikovanja SSc je 59,8 god. (4, 5).

Godišnja incidencija SSc u USA je od 9-19 slučajeva na milion ljudi. Prevalencija SSc je prema jedinoj preciznoj proceni 286 slučajeva na milion ljudi (4). Prema podacima za našu populaciju, prevalencija je 10-20 bolesnika na 100.000 osoba, a incidencija 1-2 na 100.000 (6). U Srbiji postoji oko 1000 obolelih od SSc.

Učestalost oboljevanja od SSc kod žena je značajno veća nego kod muškaraca (4,6:1 prema različitim izvorima od 3,5:1 do 8:1) (4). Difuzni oblik sistemske skleroze (dSSc) se javlja podjednako kod muškaraca i žena, ali se limitirani oblik sistemske skleroze (lSSc) mnogo učestalije javlja kod žena nego muškaraca (10:1). U proseku, dSSc se javlja u 29,5%, a lSSc u 70,5% bolesnika sa dijagnozom SSc.

Stopa smrtnosti od SSc je u porastu i iznosi oko 3,08 na milion stanovnika. Promene na bubrezima i plućima najčešći su uzrok smrti. Plućna hipertenzija dovodi do 12% smrtnih ishoda u SSc. Fibrozne promene na plućima i srcu uzrokuju smrt u 9% bolesnika sa SSc (4, 5).

### **1.1.3. Etiologija**

Uzrok sistemske skleroze nije poznat. Izlaganje organizma nekim hemijskim materijama ili lekovima može izazvati pojavu bolesti sa kliničkom slikom sličnom sistemske sklerozi. Nije sasvim razjašnjeno da li faktori rizika iz životne i radne sredine izazivaju sistemske sklerozu samo kod nasledno sklonih osoba ili dovoljno jak štetni uticaj iz životne sredine može izazvati SSc i kod osoba bez značajne nasledne sklonosti (4, 6).

Uloga nasleđa u nastanku SSc nije razjašnjena. I pored opisanih pojedinih slučajeva, nema pouzdanih podataka o postojanju nasledne sklonosti ka oboljevanju, ali su identifikovane varijacije nekoliko gena koji mogu da utiču na razvoj SSc. Najčešće ovi geni pripadaju porodici gena koji se zove humani leukocitni antigen (HLA) kompleks. Specifične varijacije nekoliko HLA antigena izgleda da utiču na rizik od razvoja SSc. Varijacije u drugim genima koji se odnose na imunološke funkcije organizma, kao što su IRF5, IRF7 i STAT4, su takođe povezani sa povećanim rizikom od razvoja SSc. Istovremene varijacije u više gena povećavaju rizik od razvoja bolesti. Pored toga, kombinacije genetskih i faktora sredine takođe igraju određenu ulogu u razvoju SSc (4).

#### **1.1.4. Patogeneza**

U razvoju SSc učestvuju tri osnovna procesa: promene na malim krvnim sudovima, zapaljenski i autoimunski poremećaji i visceralna i vaskularna fibroza (4, 7, 8).

##### **1.1.4.1. Oštećenja krvnih sudova**

Prvi znaci patoloških promena su oštećenja malih krvnih sudova (malih arterija, arteriola, kapilara) kože, srca, pluća, bubrega i digestivnog trakta.

U početku reverzibilna reakcija krvnih sudova na hladnoću je povezana sa promenama autonomnog i perifernog nervnog sistema. Smanjena je proizvodnja neuropeptida kalcitonina, genski regulisanog peptida za senzorne aferentne nerve i povećana je osetljivost  $\alpha_2$ - adrenergičkih receptora na glatkim mišićima krvnih sudova.

Pokretači oštećenja endotelnih ćelija i bazalne membrane su različiti virusi, vaskularni citotoksični faktori, trombogene mikročestice, komplement i autoantitela na fosfolipide i  $\beta_2$  glikoprotein I ( $\beta_2$ GPI). Oštećenje endotela izaziva poremećaj u

stvaranju endotelnih vazodilatatora (azot-oksidi i prostaciklin) i vazokonstriktora (endotelin-1) kao i povećanu ekspresiju intraćelijskog adhezionog molekula 1 (ICAM-1) i drugih površinskih adhezionih molekula. Povećana je propustljivost malih krvnih sudova kao i dijapedeza trans-endotelijalnih leukocita, preterano je aktiviran proces koagulacije, povećano je stvaranje trombina i oštećena je fibrinoliza. Spontana agregacija trombocita uzrokuje oslobađanje serotonina, trombocitnog faktora rasta (PDGF) i trombocitnih  $\alpha$  granula uključujući tromboksan, snažan vazokonstriktor. Čelije glatkih mišića proliferišu, bazalna membrana zadebljava i razvija se fibroza adventicije. Oštećenja krvnih sudova prisutna u kapilarima, arteriolama i većim krvnim sudovima mnogih organa uzrokuju smanjen protok krvi i ishemiju tkiva. Progresivna okluzija lumena usled hipertrofije intime i medije uz oštećenje endotelijalnih ćelija i fibrozu adventicije stvaraju circulus vitiosus koji kulminira u proređenosti ili odsustvu krvnih sudova u kasnijoj fazi bolesti.

Povratna ishemija - reperfuzija generiše reaktivne vrste kiseonika koji dalje oštećuju endotel peroksidacijom membranskih lipida. Proces revaskularizacije ishemičnog tkiva u SSc je nedovoljan uprkos povišenim nivoima vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (VEGF) i drugih angiogenih faktora. Broj endotelijalnih progenitor ćelija iz kostne srži je smanjen.

Difuzni gubitak kapilara, obliteracija malih i srednjih arterija i nedovoljna reparacija oštećenih krvnih sudova su važna obeležja SSc.

#### **1.1.4.1. Imunski poremećaji**

Ćelijski imunitet. Na autoimunske procese u SSc ukazuju: prisustvo cirkulišućih autoantitela; udruživanje SSc sa drugim autoimunskim bolestima; otkrivanje imunskih ćelija uključujući T limfocite sa oligoklonskim antigen receptorima u ciljnim organima; povećanje nivoa cirkulišućih (i spontano sekretovanih iz mononuklearnih ćelija) inflamatornih citokina i hemokina kao što su interleukin (IL)-1, IL-4, IL-10, IL-17, IL-33, CCL-2 i CXCL-4 i udruživanje sa različitim genima zaslužnim za imunski odgovor.

U ranoj SSc, mononuklearne inflamatorne ćelije (aktivirani T limfociti, monociti / makrofazi i dendritične ćelije) se mogu videti u koži, plućima i drugim zahvaćenim organima pre pojave fibroze ili vaskularnih oštećenja. Dendritične ćelije i T limfociti često se mogu naći u blizini aktiviranih fibroblasta i miofibroblasta.

I pored povećanja imuno regulatornih T limfocita u cirkulaciji kod SSc, njihova imunosupresivna funkcija je nedovoljna i poremećena. Biopsija kože bolesnika sa SSc pokazuje povećanje broja gena koji su povezani sa zapaljenjem, najviše hemokina i njihovih receptora na T limfocitima i interferonski povezanih gena.

Humoralni imunitet. Anti-nuklearna-At (ANA) u cirkulaciji su otkrivena kod svih bolesnika sa SSc. Većina je usmerena protiv intracelularnih proteina povezanih sa ćelijskom proliferacijom, kao što su topoizomeraza I i RNK-polimeraze I, II i III, a ostala su usmerena protiv ćelijskih površinskih antigena, receptora ili sekretovanih proteina. Auto-antitela se koriste kao biomarkeri u dijagnostici i prognozi bolesti. Pojedina mogu imati direktnu patogenu ulogu (antitela usmerena protiv receptora angiotenzina II ili receptora PDGF). Različiti mehanizmi su predloženi za stvaranje autoantitela u SSc. Proteolitičko cepanje, povećana ekspresija ili izmenjena subcelularna lokalizacija određenih ćelijskih proteina u SSc mogu dovesti do njihovog neprepoznavanja od strane imunskog sistema i pada imuniteta. B limfociti su uključeni i u autoimunske i u fibrozirajuće procese. Pored proizvodnje antitela, B limfociti takođe predstavljaju antigen, izlučuju IL-6 i TGF- $\beta$  i menjaju funkciju T limfocita i dendritičnih ćelija.

#### **1.1.4.2. Fibroza**

Fibroza u SSc zahvata mnoge organe i predstavlja progresivnu zamenu normalne strukture tkiva gustim, čvrstim i acelularnim vezivnim tkivom. Smatra se da je to posledica zapaljenskih, autoimunskih i mikrovaskularnih oštećenja.

Fibroblasti su mezenhimalne ćelije odgovorne za održavanje funkcionalnog i strukturalnog integriteta vezivnog tkiva. Nakon aktivacije pomoću TGF- $\beta$ , fibroblasti proliferišu, migriraju, sekretuju kolagene, faktore rasta, hemokine i citokine i transformišu se u kontraktilne miofibroblaste.

U normalnim uslovima fibrotički procesi su odgovorni za fiziološko remodelovanje neophodno za popravku tkiva (regeneraciju). Kada ovi odgovori postanu pojačani, nastaje patološka fibroza. Autokrini stimulatori aktivirani endogenim TGF- $\beta$  i fibrotički medijatori kao što su hipoksija, ROS, trombin, Wnt ligandi, faktor rasta vezivnog tkiva (CTGF), PDGF, lizofosfatidna kiselina, endotelin-1, mehaničke sile i endogeni ligandi za specifične receptore, su odgovorni za održavanje aktivacije fibroblasta koja leži u osnovi progresivne fibroze u SSc.

Fibrozi doprinosi i stvaranje fibroblasta od epitelnih ćelija i od mezenhimalnih progenitorskih ćelija kostne srži. Epitelne i endotelne ćelije, mezenhimalne progenitorske ćelije i tkivni fibroblasti mogu da se dalje diferenciraju u glatke mišićne ćelije slične miofibroblastima. Miofibroblasti se mogu naći tranzitorno tokom normalnog zarastanje rana i njihovo prisustvo u fibroznom tkivu je verovatno zbog odbrane od apoptoze. Oni doprinose formiranju ožiljka i putem proizvodnje kolagena i TGF- $\beta$  i kontrakcijom okolnog ekstraćelijskog matriksa.

## **1.2. Promene na šakama u sistemske sklerozi**

Promene na šakama su prisutne kod svih obolelih od SSc. Ispoljavaju se, u zavisnosti od trajanja bolesti, kao RP, naduveni prsti šaka, skleroza kože, kalcinoza, ulceracije vrhova prstiju (DU), zapaljenski artritis, trenje tetivnih ivica (TFR), tendinitisi i akroosteoliza (9, 10).

### **1.2.1. Koža**

Bolest (u 95-97% slučajeva) počinje postepeno sa slikom RP (Raynaud phenomenon, Sy. Raynaud) koji se definiše kao prolazna vazokonstrikcija malih arterija i arteriola na prstima ruku i nogu, ređe na vrhu nosa, bradi i na resici ušnih školjki (11, 12, 13). Povremeni napadi nastaju pri izlaganju hladnoći, vibracijama i emocionalnom stresu. RP se odlikuje bolom, osećajem trnjenja, ponekad uz gubitak osetljivosti, otokom, osećajem mrtvog prsta i diskoloracijom. Razlikuju se tri faze promene prebojenosti: belo - plavo - crveno. Tri faze odgovaraju vazokonstrikciji (palor, blede, belo), dezoksigenaciji venske krvi (cijanoza, plavo) i kompenzatornoj reperfuziji (eritem, crveno). Bledilo je obično povezano sa hladnoćom i obamrlošću, a crvenilo sa bolom i trnjenjem. Bledilo se smatra najpouzdanijim znakom postojanja RP.

RP se može javiti i na krvnim sudovima pluća, srca i na drugim visceralnim organima. Ovaj fenomen može prethoditi ostalim manifestacijama bolesti nekoliko meseci do nekoliko godina (4, 6). Trenutno ne postoji zlatni standard za merenje trenutne ispoljenosti RP (12).

RP se može podeliti na primarni (idiopatski) i sekundarni.



Primarni RP je uglavnom benigno stanje, često među mladim ženama. Nije praćen morfološkim promenama na malim krvnim sudovima, niti drugim kliničkim manifestacijama SSc.

Sekundarni RP je teže stanje koje je u najvećem broju slučajeva uvod u jednu od autoimunskih bolesti ili bolesti mikrocirkulacije: sistemske bolesti veziva, bolesti krvnih sudova (krioglobulinemija, hepatitis B, paroksizmalna noćna hemoglobinurija), opstruktivne bolesti arterija (ateroskleroza, tromboza, Mb. Bürger), trovanja (ergotaminski alkaloidi, vinil-hlorid monomer, citotoksični lekovi, teški metali), neurološke i neoplastične procese i termalnu ili radnu traumu (smrzotine, telesne povrede, vibraciona bolest). Karakteristike sekundarnog RP kod SSc su patološke promene u broju i izgledu kapilara. Patološke promene u broju i izgledu kapilara koje se vide kapilaroskopskim pregledom, a tipične su za sistemska sklerozu, se nazivaju sklerodermni tip promena kapilara (engl. scleroderma pattern) (14).

U kliničkoj slici promena na koži obolelih od SSc, mogu se razlikovati tri stadijuma: stadium oedematosum, indurativum (fibroticum) i atrophicum (1). Obično edematozni stadijum traje do 2 godine, fibrozni 2-4 godine, a atrofični preko 4 godine (8, 15).

Edematozni stadijum može započeti simetrično na prstima šaka ili na licu, podlaktici i trupu. Donji ekstremiteti su ređe zahvaćeni. Edem je testast ili elastičan, koža je napeta, glatke površine, ne može se odizati u nabore, udružen je sa eritemom. Promene počinju distalno na ekstremitetima i napreduju proksimalno. Ova faza može trajati nekoliko nedelja, meseci ili čak i duže. Brzo napredovanje ovih promena ukazuje na povećan rizik od oboljevanja unutrašnjih organa.

U indurativnom stadijumu (fibroza), koža postaje čvrsta, zadebljala, čvrsto pripijena za potkožno tkivo, crtež i nabori nestaju. Promene su naročito vidljive na licu i rukama. Lice izgleda ukočeno, bez mimike, nos je stanjen i zašiljen, nabori kože na čelu su izbrisani, usne su stanjene i skupljene u radijalne nabore, gornja i donja usna se ne mogu sastaviti, usni otvor je sužen (mikrostomija), lice dobija izgled maske. Ušne školjke su tanke, a obrve skraćene, pa se oči ne mogu potpuno zatvoriti. Prsti takođe postaju tanki, smanjuje se potkožno tkivo i koža neposredno naleže na kosti, naročito na zglobovima. Razvijaju se kontrakture, prsti su u palmarnoj fleksiji i dobijaju izgled kandži (sklerodaktilija). Na trupu su zahvaćene veće površine kože što smanjuju respiratorne ekskuzije toraksa. Pokretljivost vrata i većih zglobova je ograničena.

U atrofičnom stadijumu koža je osjetljiva, nastaju DU na palmarnoj strani jagodica prstiju šaka, ponekad iznad ekstenzorne strane proksimalnih interfalagealnih zglobova šaka, laktova i maleolusa (na nogama). Često su udružene sa kontrakturama zbog povećanog pritiska na kožu u oblastima koštanih prominencija i lošeg protoka krvi zbog oštećenja krvnih sudova. Ulceracije su bolne, mogu se sekundarno inficirati što vodi gangreni ili osteomijelitisu. Na jagodicama prstiju šaka mogu ostati duboki ožiljci i atrofija mekih tkiva (16, 17, 18, 19, 20).

Zbog atrofije, osteoporoze i cistične degeneracije, može nastati resorpcija krajnjih falangi i skraćenje prstiju. Nokti su savijeni, izbrazdani, lomljivi. Neki bolesnici imaju vrhove prstiju u stalnoj palmarnoj fleksiji bez mogućnosti ekstenzije (21). Kada je zahvaćena aponeuroza dlanova, razvija se slika Dupuytrenove kontrakture.

Kalcinoza. Neretko se u koži i potkožnom tkivu mogu naći čvrsta zadebljanja slična keloidima i čvorići veličine prosa ili pločice veličine 2-3 cm koji predstavljaju nataložene nerastvorljive kristale kalcijum hidroksi-apatita (22). Veličine depozita variraju od malih punktnih lezija do velikih konglomerata. Mogu se lako vizualizovati rentgenskim snimcima. Kalcinozom su najčešće zahvaćena periartikularna tkiva, jagodice prstiju, olekranon, prepatelarne burze i koža duž ekstenzorne površine podlaktice. Na tim mestima koža može da pukne i da nastane drenaža opisanih kalcifikata. Kalcifikati lokalizovani u paraspinalnom mekom tkivu mogu izazvati neurološke komplikacije (23).

Dishromija koja se viđa kod bolesnika sa SSc može biti u obliku potpune depigmentacije ili kao mrljasta ili difuzna hiperpigmentacija. Oko folikula dlaka očuvani pigment daje koži izgled „soli i bibera“. U početnom stadijumu zapažena je povećana sekrecija znoja, a kasnije koža gubi dlake, lojne i znojne žlezde i postaje suva i hrapava (24).

Kod bolesnika sa SSc su vidljive i telangiektazije na prstima, licu, usnama, jeziku i sluzokoži obraza. Ove lezije podsećaju na naslednu hemoragičnu telangiektaziju. Veći broj telangiektazija korelira sa većim brojem mikrovaskularnih komplikacija, uključujući i plućnu arterijsku hipertenziju (PAH) (25).

Kod bolesnika sa dSSc promene na koži dostižu maksimum u toku 3-5 godina, zatim se postepeno smanjuju. Kod bolesnika sa lSSc promene kože napreduju postepeno, zahvataju ograničene delove tela i mogu se stalno pogoršavati. Nakon

mного godina bolesti koža može da omekša i da se vrati na normalnu debljinu ili da postane tanka i atrofična.

Histološke promene kože obolelih od SSc su: tanak epidermis koji pokriva nakupljeni kolagen koji se širi iz dermisa u supkutano tkivo i vezuje kožu za potkožno tkivo. U ranim stadijumima SSc nalazi se povećan broj T - limfocita, monocita, plazmocita i mastocita. Glavne promene se odigravaju u kutisu u vidu akumulacije kolagena, perivaskularnih celularnih infiltrata i opstruktivnih lezija arterija. Endotelne ćelije su nabubrele, a lumen krvnih sudova sužen. Subintimalno i subendotelijalno proliferiše vezivno tkivo. Bazalna membrana je takođe zadebljana. Aneksi kože su atrofični. U dubljim slojevima kutisa nastaje grubo vezivno tkivo bez znakova zapaljenskih promena (4, 26).

### **1.2.2. Kapilari**

Promene na krvnim sudovima obolelih od SSc najbolje se procenjuju kapilaroskopijom. Beleži se izgled kapilara (uredni kapilari imaju izgled ukosnice s vidljivim aferentnim i eferentnim krakom), broj (u svakoj dermalnoj papili morao bi se nalaziti po jedan kapilar), prisutnost krvarenja, avaskularnih područja i neovaskularizacija. Uredan kapilaroskopski nalaz sa velikom sigurnošću isključuje definisanu sistemsku bolest vezivnog tkiva (6, 27, 28, 29).

Kapilaroskopske promene kod SSc karakteriše prisustvo dilatiranih kapilara (ektazije i / ili megakapilari), gubitak kapilarnih petlji sa posledičnim smanjenjem broja kapilara, mikrokrvarenja i angiogeneza. Sklerodermni tip kapilaroskopskih promena je prisutan u 98% obolelih od SSc (30, 31, 32).

Još uvek nema opšte prihvaćene metode za klasifikaciju uočenih kapilaroskopskih promena, ali se uglavnom koristi podela po Jouanny i sar. na 4 klase: normalan nalaz, nespecifičan nalaz (manje abnormalnosti), ostali nalaz (veće abnormalnosti) i sklerodermni nalaz (33).

Za potrebe izjednačavanja nalaza razvijeni su različiti bodovni sistemi (boduju se broj kapilara, prisutnost / odsutnost krvarenja, avaskularnih područja i sl.) čija se prikladnost još uvek ispituje.

Zavisno od stadijuma sistemske skleroze, razlikuje se nekoliko vrsta promena (po opisu Cutolo-a i sar.) (34):

Uredan nalaz kapilaroskopije: paralelno poređani jednolični kapilari izgleda ukosnice. Tipična struktura dlake ili manje morfološke promene kapilara u distribuciji ili veličini petlje.

Rani sklerodermijski tip ("nedavna" faza). Prisutna je slabo izražena kapilarna mikrohemoragija, nekoliko džinovskih kapilara, bez proširenih kapilara, relativno očuvana distribucija kapilara i bez značajne devaskularizacije.

Aktivni sklerodermijski tip ("aktivna" faza). Prisutan je veliki broj džinovskih kapilara (megakapilari), jako izražena mikrohemoragija, umereni gubitak kapilara i blago dezorganizovana distribucija kapilara.

Kasni sklerodermijski tip ("kasna" faza). Odlikuje se velikim gubitkom kapilara, odsustvom džinovskih kapilara i teškom dezorganizacijom kapilarne arhitekture.

Postoji i tzv. nespecifični kapilaroskopski tip sa prisustvom izduženih i diskretno dilatiranih kapilara, bez karakterističnih promena koje bi se uklopile u sklerodermijski tip.

U proceni kapilaroskopskog nalaza koristi se i stepenovanje promena po Maricq-u (35), modifikovano po Damjanov-u (6):

Tip 0 - normalan kapilaroskopski nalaz;

Tip I - nespecifične, beznačajne promene (pojačana izvijuganost kapilarnih petlji, kapilarna mikrokrvarenja, ukrštenost kapilara, isprekidan protok eritrocita i usporen protok krvi);

Tip II - prošireni kapilari bez značajnog gubitka broja kapilara (mala avaskularna polja);

Tip III - prošireni i / ili izrazito prošireni kapilari i polja sa značajnim gubitkom kapilara (velika avaskularna polja);

Tip IV - veoma velika polja bez kapilara ("slika pustinje") uz retke kapilarne petlje normalnog promera.

Smatra se da je tip II kapilaroskopskih promena pokazatelj blažeg oblika SSc i bolje prognoze (29). Tip III je pokazatelj težeg oblika bolesti i lošije prognoze. Tip IV je pokazatelj veoma teškog oblika SSc sa izuzetno brzim razvojem fibroznih promena visceralnih organa.

Promene tipa II su slične ranom sklerodermijskom tipu po klasifikaciji promena koje je dao Cutolo i sar. Promene tipa III su slične aktivnom sklerodermijskom tipu, a promene tipa IV kasnom sklerodermijskom tipu.

Formiranje novih krvnih sudova je moguće na dva načina: angiogenezom- formiranjem novih krvnih sudova od prethodnih, putem diferencijacije endotelnih ćelija, i vaskulogenezom- od endotelnih progenitor ćelija (za koje je u ranoj fazi SSc dokazana mogućnost diferencijacije i sazrevanja u endotelne ćelije in vitro) (36, 37, 38).

### **1.2.3. Lokomotorni sistem**

Promene na mišićima. Oštećenje mišića u SSc može biti u vidu miozitisa, malih infarkta mišića, fibroze samog mišića (fibrozirajuća miopatija), kao i sindroma preklapanja SSc sa dermato / polimiozitisom (39, 40).

Miozitis u okviru SSc (primarna miopatija) je posledica intersticijalne i perivaskularne infiltracije limfocita, degeneracije mišićnih vlakana i intersticijalne fibroze. Arteriole su zadebljane, a broj kapilara smanjen. Aktivnost kreatin kinaze u serumu je povišena. Postoji i posebna miopatija koja prati SSc, a koja nije udružena sa izmenjenim vrednostima enzima.

Najčešći klinički simptomi su mišićni bol i slabost. Učestalost bola u mišićima se kreće od 20% do 86%. Zbog bola nastaju teškoće u govoru i gutanju, a promene očne muskulature dovode do smanjene pokretljivosti bulbusa. Zahvaćeni su i mišići ramenog i karličnog pojasa. Promene na mišićima nekada prethode kožnim manifestacijama (41).

Slabost mišića i smanjena fizička aktivnost nisu uvek posledica primarne miopatije. Ograničenja pokreta mogu biti zbog zadebljanja kože, zglobnih promena u blizini zahvaćenih mišića ili fibroze okolnog tkiva. Opšta slabost je često posledica promena na plućima, bubrežima i srcu. Elektromiografski pregledi pokazuju patološke nalaze u preko 90% bolesnika sa SSc (42, 43).

Tenosinovitisi. Postoje dve vrste tenosinovitisa: zapaljenski, sa pojačanim Doppler signalima i sklerozantni, koji se karakterišu hiperehogenim tetivnim zadebljanjem. U proliferativnom sinovitisu u sinovijalnoj membrani nalazi se edem, hiperemija, infiltracija limfocitima i plazmocitima, vaskularna skleroza i depoziti fibrina na površini i unutar sinovije. Kasnije nastaje fibroza svih slojeva sinovije. Sinovijalna tečnost sadrži normalan ili lako povećan broj leukocita (uglavnom mononukleara) (44).

Tetivno trenje (trenje tetivnih ivica, eng. tendon friction rubs, TFR). Nastaje usled taloženja fibrina na površini tetivnih omotača i fascija sa prevalencijom od 11%

(prema EUSTAR registru). Karakteriše ga gruba krepitacija koja se može čuti ili palpirati na zglobu u pokretu. Najčešće se javljaju na ekstenzornim i fleksornim tetivama prstiju i ručja, zatim iznad tetiva na laktu (tetiva tricepsa), kolenu (patelarna tetiva) i skočnom zglobu (prednja i zadnja tibijalna, peronealna i Ahilova tetiva). Može biti prisutno i na tetivama bez sinovijalnih omotača i na mišićima udaljenim od tetiva, pa se smatra da nastaje zbog infiltrata vezivnog tkiva. TFR može biti prolazna pojava koja nestaje na ponovljene pokrete i na terapije (45, 46, 47).

Kosti: Najizraženije su promene na distalnim falangama prstiju ruku u vidu osteoporoze, atrofije i resorpcije kostiju. Mogu biti zahvaćene i srednje falange, rebra, klavikule, ugao mandibule, kičmeni stub, akromion, humerus, frontalna kost i ređe duge kosti ekstremiteta.

Osteoporoza: Posledica je hroničnog zapaljenja i sekundarnih faktora rizika za osteoporozu kao što su inaktivnost, nizak BMI (Body Mass Index), niži nivo sintetisanja vitamina D u fibroziranoj koži, zahvaćenost gastrointestinalnog trakta i bubrega koji mogu poremetiti metabolizam kalcijuma (48), rana menopauza kao posledica korišćenja kortikosteroida i ciklofosfamida i promena na krvnim sudovima (49, 50, 51).

Akroosteoliza: Nastaje kao posledica destruktivnih promena na distalnim falangama prstiju šaka i uglavnom progresivno napreduje. Posledica je ishemije zbog oštećenja krvnih sudova i povećanog pritiska zadebljale kože. Započinje na vrhovima prstiju sa palmarne strane u vidu zašiljenosti ili potpune destrukcije falangi. Retko su zahvaćene i srednje falange. Promene na stopalima su ređe i manje izražene nego na šakama (52).

Skraćjenja kostiju se na Rtg snimcima vide kao mala piramida ili zaravnjeni greben (53, 54).

Zglobovi: Promene na zglobovima su prisutne kao početna manifestacija kod 12-65% obolelih od SSc, a nešto kasnije kod gotovo svih bolesnika. Bolest najčešće zahvata zglobove ručja- RC, prstiju (distalni interfalangealni- DIP, proksimalni interfalangealni- PIP, metakarpofalangealni- MCP, karpometakarpalni prvi- CMC 1...) i skočne zglobove- TC (9, 55).

Na radiografijama šaka na MCP, PIP i DIP vidljiva su suženja zglobnog prostora, erozije, intraartikularne kalcifikacije, jukstaartikularna osteoporoza /

osteopenija, osteofiti, kalcinoza i subluksacije. Erozijske su obično diskretne i nisu destruktivne.

Nalaz radiografije se grubo može razvrstati u 4 grupe: normalan nalaz ili minimalne promene, degenerativne promene zgloba (difuzna suženja zglobnih prostora, erozijske DIP zglobova, subhondralna skleroza), zapaljenske promene zgloba (ivične erozijske izuzev erozijske DIP zglobova, jukstaartikularna osteoporoza udružena sa sužavanjem prostora PIP zglobova) i međuzglobne promene (resorpcije kostiju u predelu nokta, kalcifikacije mekih tkiva i / ili fleksioni deformiteti) (56, 57, 58, 59).

Kontrakture: Prema EUSTAR registru, kontrakture su prisutne kod obolelih od SSc sa prevalencijom od 31% i čest su uzrok funkcionalne invalidnosti. Nastaju zbog skleroze kože i skraćivanja tetiva što zajedno uzrokuje smanjenje pokretljivosti (60). Nema konsenzusa koliki stepen smanjenja obima pokreta u zglobovima se može nazvati kontrakturom zgloba, pa zato prevalencija kontraktura ustanovljena fizikalnim pregledom u raznim studijama varira od 24 do 56%. Najčešće su fleksione kontrakture PIP zglobova i mogu biti povezane sa ekstenzionim deformitetima MCP zglobova. Na DIP zglobovima prisutne su fleksione kontrakture, a na palčevima addukcione kontrakture. Neki bolesnici sa SSc imaju DIP prstiju u stalnoj palmarnoj fleksiji bez mogućnosti ekstenzije. Više od četiri kontrakture na ruci ukazuje na lošu prognozu bolesti. Kao posledica su moguće i kompresije nerava, npr. n. medianusa u Sy. Canalis carpalis. Opisana je i ankiloza karpalnih kostiju i kuka, osteonekroza glave femura i os lunatuma i deformativna zglobna bolest (Jaccoud-ova artropatija). Burze trohantera ili olekranona takođe mogu biti zahvaćene ponavljanim zapaljenskim procesima u SSc.

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Uticaj izmenjene funkcije šaka na unutrašnje organe, aktivnost i težinu bolesti, na kvalitet života i radnu sposobnost nije u potpunosti objašnjen. Rezultati dosadašnjih ispitivanja u svetu i kod nas nisu ujednačeni, a neslaganja i kontroverzni zaključci se objašnjavaju različitim metodološkim pristupom i nedovoljno specifičnim i karakterističnim parametrima kojima su ocenjivani.

Motivisani takvim stanjem postavljeni su ciljevi da se kod bolesnika sa sistemskom sklerozom ispita:

- 1) povezanost izmenjene funkcije šake sa promenama na unutrašnjim organima;
- 2) povezanost izmenjene funkcije šake sa aktivnošću bolesti;
- 3) povezanost izmenjene funkcije šake sa težinom bolesti;
- 4) povezanost izmenjene funkcije šake sa kvalitetom života;
- 5) povezanost izmenjene funkcije šake sa radnom sposobnošću.



### **3. MATERIJAL I METODE**

#### **3.1. Ispitanici**

Ispitivanje je sprovedeno u Institutu za reumatologiju u Beogradu na 50 punoletnih hospitalizovanih bolesnika (43 žene i 7 muškaraca) sa dijagnozom SSc (bez pridruženih drugih sistemskih bolesti vezivnog tkiva) postavljenom prema preporukama EULAR-a (European League Against Rheumatism - Evropska Liga Protiv Reumatizma), koje su revidirane 2013. god. u zajedničkom odboru EULAR-a i ACR-a (American College of Rheumatology- Američkog koledža za reumatologiju). Svi ispitanici su bili upoznati sa ciljem ovog ispitivanja i potpisali su dobrovoljni pristanak za učestvovanje, a dve nezavisne etičke komisije su odobrile njegovo sprovođenje, uz poštovanje svih odredbi Zakona o zaštiti podataka o ličnosti.

Svim bolesnicima su uzimani anamnestički podaci i urađen je objektivni nalaz.

#### **3.2. Upitnici**

##### **3.2.1. Modifikovan Rodnanov kožni indeks**

Za procenu rasprostranjenosti i težine kožnih promena korišćen je modifikovani Rodnanov kožni indeks (modified Rodnan skin score - mRSS) (61, 62), koji obuhvata 17 oblasti, sa ocenom debljine kože od 0 do 3 (0- normalan nalaz, 1- moguće zadebljanje kože, 2- sigurno zadebljanje kože koja nije srasla za dublje slojeve, 3- zadebljala koža srasla za dublje slojeve). Ukupne vrednosti indeksa dobijene su sabiranjem vrednosti svih 17 ispitivanih oblast (maksimalna moguća vrednost iznosi 51). (Prilog A)

Pri proceni aktivnosti bolesti obrađene su sve ocenjene oblasti mRSS, ali je posebna pažnja usmerena na obradu podataka regionalnog zadebljanja kože prstiju i šaka.

##### **3.2.2. Pokretljivost zglobova šaka**

Pokretljivost prstiju i ručja praćeni su merenjem fleksije i ekstenzije prstiju, abdukcije i addukcije palca, palmarne fleksije i dorzalne fleksije (ekstenzije) ručnog zgloba. Pokretljivost podlaktice određivana je merenjem pronacije i supinacije. Obim

pokreta je meren u stepenima u distalnim, srednjim i proksimalnim zglobovima prstiju obe šake i izražavan u procentima u odnosu na maksimalno moguće tabelarne vrednosti. Za ovaj rad su obrađene vrednosti pokretljivosti prva tri prsta obe šake koji su i najznačajniji za funkciju hvata, držanja i manipulisanja sitnim predmetima. (Prilog B)

Aktivni obim pokreta (AROM- Active Range of Motion) šake je meren na obe ruke u zglobu ručja (radiokarpalni), metakarpofalangealnim zglobovima i proksimalnim i distalnim interfalangealnim zglobovima. Smanjen AROM preko 25% u bar jednom zglobu smatran je kontrakturom (63, 64).

### **3.2.3. Manuelni mišićni test**

Ispitivanja snage pojedinih mišića ili mišićnih grupa vršeno je manuelnim mišićnim testom (MMT) (63, 65). Od svih ocenjenih mišića obe šake, odabrano je i analizirano sedam mišića važnijih za pokrete tokom rada ili svakodnevnih aktivnosti: extensor digitorum communis, flexor digitorum superficialis, flexor digitorum profundus, abductores pollicis (longus et brevis), adductores pollicis, opponens pollicis et digiti V, flexor pollicis longus. Statistički su obrađena tri mišića najznačajnija za svakodnevnu funkciju prstiju šake: flexor digitorum superficialis, adductor pollicis i opponens pollicis et digiti V.

Originalni MMT ocenjuje mišićnu snagu na sledeći način: 5- normalna mišićna snaga, 4- dobra, 3- srednja, 2- slaba, 1- u tragu, 0- odsutna. Zbog statističke obrade, originalno stepenovanje MMT ocena u ovom radu je prikazano obrnutim redosledom (5- odsustvo snage...). (Prilog C)

### **3.2.4. HAMIS upitnik**

Za procenu preostale funkcije prstiju, šake i delom i podlaktice (za procenu svih pravaca pokreta) korišćena je prvobitna originalna verzija HAMIS (Hand Mobility in Scleroderma) testa koja prati 9 ispitivanih stavki (66). Tokom analize ovih vrednosti odvojeno je praćeno stanje na prstima bez ručnog zgloba, zatim prstiju sa ručnim zglobom, kao i ukupna vrednost HAMIS testa gde je uključena i ocena pokretljivosti podlaktice obe ruke. Svaka stavka je ocenjivana od 0- potpuna pokretljivost do 3- odsutan pokret. Ukupan zbir testa je iznosio od 0 (normalan nalaz) do 27 (potpuna nemogućnost izvođenja zadataka). (Prilog D)

### **3.2.5. SySQ - upitnik za procenu težine bolesti**

Težina bolesti je procenjivana na osnovu SySQ (Systemic Sclerosis Questionnaire) upitnika kojim se ocenjuje 12 opštih, kardiopulmonalnih, koštanomišićnih i gastrointestinalnih simptoma sa ukupno 32 stavke pri čemu se svaka stavka ocenjuje od 0 do 3 (0- bez tegoba,..., 3- najteži stepen tegoba) uz maksimalni zbir od 96 (68). (Prilog E)

### **3.2.6. TIFS - upitnik za procenu težine bolesti**

Za procenu težine SSc i nivoa oštećenosti različitih organskih sistema korišćen je i Upitnik za ocenu težine bolesti i funkcijske sposobnosti (TIFS) (SAQ- Scleroderma Assessment Questionnaire) (69, 70). Sastoji se od 23 pitanja podeljena u 4 oblasti (4 pitanja u vezi sa poremećajem cirkulacije, 6 pitanja u vezi sa poremećajem disanja, 5 pitanja u vezi sa gastrointestinalnim problemima i 8 pitanja u vezi sa koštanomišićnim oštećenjima). Neki odgovori se odnose na intenzitet simptoma (0- bez, 1- malo, 2- srednje, 3- vrlo jaki), neki na učestalost javljanja simptoma (0- nikad, 1- ponekad, 2- često, 3- uvek), a neki na mogućnost sprovođenja aktivnosti (0- bez problema, 1- uz malo poteškoća, 2- sa mnogo poteškoća, 3- nemoguće sprovesti). Odgovori na sva pitanja u TIFS upitniku boduju se na isti način kao u SySQ upitniku od 0 do 3 (0- bez tegoba,..., 3- najteži stepen tegoba) i izračunavanjem srednje vrednosti za stepen oštećenja pojedinih organskih sistema, izračunava se stepen težine bolesti. (Prilog F)

### **3.2.7. EScSG index - upitnik za procenu aktivnosti bolesti**

Aktivnost bolesti je utvrđivana pomoću EScSG indexa (poznatog i kao Valentini index) predloženog od European Scleroderma Study Group (71). Obuhvata mRSS, pojavu skleredema, artritisa, DU, pogoršanja kožnih, vaskularnih i kardiopulmonalnih promena, DL<sub>CO</sub>, SE i hipokomplementemiju. Dobijene vrednosti se različito boduju od 0,5 do 2,0, a maksimalni skor (najteža aktivna forma SSc) je 10, dok vrednosti  $\geq 3$  podrazumeva aktivnu bolest sistemske skleroze. (Prilog A)

Novi validirani indeks aktivnosti SSc iste grupe autora (koji je još u fazi provere u praksi i zato nije korišćen u ovom radu) (71) boduje sledeće parametre: D-koža = 1,5 (D = pogoršanje tokom prethodnog meseca), mRSS > 18 = 1,5, DU = 1,5, TFR = 2.25,

C- reaktivni protein  $> 1\text{mg/dL} = 2.25$  i  $\text{DL}_{\text{CO}} < 70\% = 1.0$ . Ukupan zbir  $\geq 2,5$  otkriva aktivnu bolest. Vrednosti novog Valentini skora  $\geq 3,5$  su pokazatelji visoko aktivnog stanja SSc, a vrednost = 3 je odraz umereno aktivne SSc.

### **3.2.8. SF-36 - upitnik za procenu kvaliteta života**

Za procenu kvaliteta života korišćen je upitnik SF-36 (Short Form 36 Questionnaire) (72). Upitnik se sastoji od 36 pitanja (u vezi sa sopstvenom procenom zdravlja) od kojih se 35 koriste u ocenjivanju osam oblasti kvaliteta života: 1. Fizička funkcionalnost; 2. Ograničenja zbog fizičkog zdravlja; 3. Ograničenja zbog emotivnih problema; 4. Vitalnost; 5. Mentalno zdravlje; 6. Socijalna funkcionalnost; 7. Fizički bolovi; 8. Opšte zdravlje. Jedno od pitanja ocenjuje i oblast 9. Promena zdravlja u poslednjih godinu dana.

Za svaku oblast se daju ocene koje se sabiraju i prenose na skalu od 0 (najlošije procenjeno stanje) do kompozitnog skora 100 (najbolje ocenjen kvalitet života). (Prilog G)

Iz upitnika za procenu težine SSc i upitnika za procenu kvaliteta života uzeti su u obzir odgovori na pojedina pitanja direktno povezana sa funkcionisanjem prstiju šaka i njihovim uticajem na poremećenu radnu sposobnost.

### **3.2.9. WAI - upitnik za procenu radne sposobnosti**

Procena radne sposobnosti je vršena prvobitnom i originalnom verzijom Indexa radne sposobnosti (WAI- Work Ability Index) (73, 74, 75). Upitnik sadrži sedam oblasti kojima se utvrđuje: subjektivna procena trenutne radne sposobnosti u poređenju sa najboljom tokom života; subjektivna procena radne sposobnosti u odnosu na fizičke i mentalne zahteve posla; broj dijagnostikovanih bolesti; subjektivna procena koliko bolest ometa obavljanje posla; odsustvovanje sa posla zbog bolesti u poslednjih 12 meseci; sopstvena prognoza radne sposobnosti nakon 2 godine; psihološke mogućnosti (uživanje u redovnim dnevnim aktivnostima, telesna i psihička aktivnost, optimizam u pogledu na budućnost).

Rezultati tj. numeričke vrednosti dobijenih odgovora su kategorisani u 4 grupe prema originalnim pravilima samog upitnika: 1- odlično, 2- dobro, 3- osrednje i 4- loše. Zbir bodova se ocenjuje: do 27 je slaba (loša) radna sposobnost, 28-36 je osrednja radna sposobnost, 37-43 je dobra radna sposobnost i 44-49 je odlična radna sposobnost. Može

se i kraće oceniti da je loša radna sposobnost kada je WAI zbir manji od 37, a zadovoljavajuća radna sposobnost kada je WAI zbir jednak ili veći od 37 (pa sve do max. 49 bodova). (Prilog H)

Svi korišćeni upitnici u ovom radu su prethodno prevedeni i transkulturalno adaptirani u cilju prilagođavanja našoj populaciji. Retestiranjem svakog prevedenog upitnika je postignuta visoka pouzdanost i unutrašnja konzistencija. Sve upitnike su bolesnici popunjavali uz prisustvo lekara radi omogućavanja dopunskih objašnjenja gde je bilo potrebe.

### **3.3. Ostale analize**

#### **3.3.1. Kapilaroskopija**

Stanje kapilara je ispitivano semikvantitativnom metodom kapilaroskopije po Maricq-u, uz manje modifikacije po Damjanov-u i sar. (6, 35). Ocene su prikazane u rasponu od 1 do 4 (1- nespecifične promene, 2- prošireni kapilari uz mala avaskularna područja, 3- prošireni kapilari uz velika avaskularna područja, 4- veoma velika avaskularna područja). Za klasifikaciju uočenih kapilaroskopskih promena, korišćena je i podela po Cutolo-u i sar. na: 1- normalan nalaz, 2- rane promene, 3- aktivne promene i 4- kasne promene (34).

#### **3.3.2. Radiografija šaka i prstiju**

Koštanozglobne promene su procenjivane na radiografijama šaka.

#### **3.3.3. Radiografija pluća, CT, FVC, DLco**

Obim i težina zahvaćenosti pluća procenjivana je Rtg snimkom pluća i kompjuterizovanom tomografijom (CT visoke rezolucije - HRCT od eng. high resolution computed tomography). CT je ocenjivan sa 0- normalan nalaz, 1- pojava mlečnog stakla, 2- promene tipa pčelinjeg saća i 3- difuzna intersticijalna fibroza. Restriktivni poremećaji plućnih funkcija su procenjivani forsiranim vitalnim kapacitetom (FVC), a oštećenja alveolokapilarne membrane kapacitetom difuzije ugljen monoksida (DL<sub>CO</sub>). DL<sub>CO</sub> koristi metod jednog izdisaja standardizovanog za hemoglobin. Kao normalne vrednosti smatrani su FVC preko 80% i DL<sub>CO</sub> preko 75%.

### **3.3.4. EKG, ehokardiografija**

Oštećenje srca je procenjivano EKG snimanjem, ehokardiografijom (UZ), a po potrebi i kateterizacijom desnog srca.

Endoskopski su procenjivane promene na jednjaku i želucu.

### **3.3.5. Laboratorijski testovi: klirens kreatinina, skleroderma-specifična antitela, nespecifični pokazatelji zapaljenja**

U proceni bubrežne funkcije se koristi nivo kreatinina u serumu za izračunavanje klirensa kreatinina po Cockroft-Gault jednačini (Cockroft-Gault index, CGI). Smatra se da je blago oštećenje bubrežne funkcije ako je klirens kreatinina preko 100 cc/min, umereno ako je između 60 i 99, teško ako je između 30 i 59 i terminalno (sa potrebnom dijalizom) ako je klirens kreatinina manji od 30 (5, 67).

Od laboratorijskih skleroderma-specifičnih antitela praćena su: anti-nuklearna-At (ANA), anti-centromerna-At (ACA), anti-topoizomeraza 1-At (anti-Scl-70). Takođe su određivani nespecifični pokazatelji zapaljenja: sedimentacija eritrocita (SE), ce-reaktivni protein (CRP), komponente komplemента (C3, C4).

Rezultati dobijeni ispitivanjem promena na šakama su poređeni sa nalazima na drugim organskim sistemima, sa težinom bolesti, sa aktivnošću bolesti, sa kvalitetom života i sa radnom sposobnošću.

## **3.4. Statistička obrada podataka**

Nakon urađene klasične deskripcije analiza dobijenih odgovora, ocena i skorova, statistička značajnost je proveravana Studentovim t testom i testom sume rangova (Mann-Whitney-ev test) kod dve grupe podataka i neparametarskom analizom varijanse po Kruskal-Valisu za tri grupe podataka. Neparametarski metodi su češće korišćeni zbog relativno malog uzorka i prirode samih podataka (skorovi dobijeni bodovanjem nalaza). Poređenje grupa je sprovedeno parametarskim i neparametarskim testovima u zavisnosti od raspodele dobijenih podataka (a koja je proveravana testom po Kolmogorov-Smirnovu). Analiza atributivnih obeležja je sprovedena Pirsonovim hi kvadrat testom u obliku testova slaganja i tablica kontingencije, a po potrebi tablice su

proveravane i Fišerovim testom. Kod analize povezanosti i međusobnog uticaja posmatranih faktora korišćena je parametarska korelacija i regresija. U svim primenjenim metodama nivo značajnosti bio je 0,05.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Opšte karakteristike ispitanika

Ispitivanje je sprovedeno na bolesnicima lečenim u Institutu za reumatologiju u Beogradu. U obradu su uključene 43 (86.0%) osobe ženskog i 7 (14.0%) osoba muškog pola, a ova razlika je bila statistički visoko značajna ( $\chi^2 = 9.117$ ;  $p < 0.01$ ). Zaposlenih je bilo 22 (44.0%), a nezaposlenih 28 (56.0%). Prosečno trajanje bolesti iznosilo je 6.4 godine (Med 4.0; SD 5.7): kod žena 6.6 godina (MED 5.5; SD 6.0), a kod muškaraca 5.0 godina (Med 4.0; SD 2.2) pri čemu razlika u trajanju bolesti među polovima nije bila statistički značajna ( $z = 0.191$ ;  $p > 0.05$ ). Prosečna starost bolesnika je bila 57.2 godina (min 25, max 75, Med 58.0; SD 12.0) i nije se statistički značajno razlikovala u odnosu na pol ( $t = 1.518$ ;  $p > 0.05$ ). (Tabela 1.)

**Tabela 1.**

#### Prosečna starost ispitanika i trajanje bolesti

obeležja		starost ispitanika u godinama (prosek $\pm$ SD)	trajanje bolesti u godinama (prosek $\pm$ SD)
pol (n)	muški (7)	63.00 $\pm$ 8.63	5.00 $\pm$ 2.16
	ženski (43)	56.24 $\pm$ 12.32	6.64 $\pm$ 6.03

### 4.2. Oštećenja na šakama

#### 4.2.1. Zadebljanje kože

Zadebljanje kože, mereno izmenjenim Rodnanovim kožnim indeksom, utvrđeno je kod 96.0% ispitanika na prstima obe ruke i kod 78.0% na šakama. (Tabele 2. i 3.).

Sigurno zadebljanje kože neraslo za dublje slojeve (ocena 2), kao i sraslo za dublje slojeve (ocena 3), nađeno je na prstima ruku kod 92.0% ispitanika, a na šakama kod 46.0%.



**Tabela 2.****Nalaz na koži šaka (mRSS)**

		mRSS šaka				Ukupno
		normalan nalaz	moгуće zadebljanje kože	sigurno zadebljanje kože- nesraslo	sigurno zadebljanje kože- sraslo	
Ukupno ispitanika	n	11	16	17	6	50
	%	22.0%	32.0%	34.0%	12.0%	100.0%

**Tabela 3.****Nalaz na koži prstiju (mRSS)**

		mRSS prsti				Ukupno
		normalan nalaz	moгуće zadebljanje kože	sigurno zadebljanje kože- nesraslo	sigurno zadebljanje kože- sraslo	
Ukupno ispitanika	n	2	2	13	33	50
	%	4.0%	4.0%	26.0%	66.0%	100.0%

**4.2.2. Promene na kapilarima**

Patološke promene na kapilarima prstiju obe šake, otkrivene su kapilaroskopskim pregledom po Cutolo-u kod 76.0% bolesnika. (Tabela 4.)

Prema klasifikaciji po Maricq-u 88.0% ispitanika imalo je patološke promene na kapilarima. (Tabela 5.)

“Sklerodermijski tip“ kapilaroskopskih promena, tj. velika i veoma velika avaskularna polja, su registrovana je kod 58.0% bolesnika.

**Tabela 4.****Nalaz na kapilarima (klasifikacija po Cutolo-u)**

		kapilari (Cutolo)				Ukupno
		normalan nalaz	rane promene	aktivne promene	kasne promene	
Ukupno ispitanika	n	12	4	22	12	50
	%	24.0%	8.0%	44.0%	24.0%	100.0%

Tabela 5.

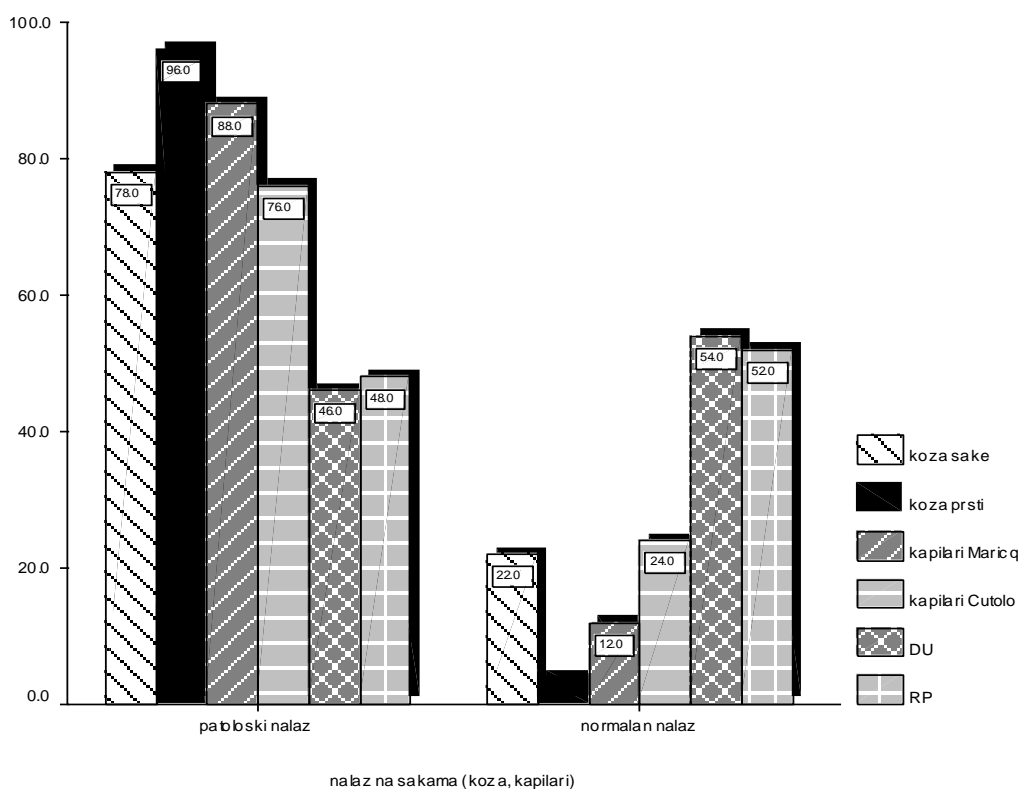
## Nalaz na kapilarima (klasifikacija po Maricq-u)

		kapilari (Maricq)				Ukupno
		normalan nalaz	mala avaskularna polja	velika avaskularna polja	veoma velika avaskularna polja	
Ukupno ispitanika	n	6	15	23	6	50
	%	12.0%	30.0%	46.0%	12.0%	100.0%

Podatke o pojavi ulceracija vrhova prstiju (DU) dalo je 23 (46.0%) ispitanika, a podatke o pojavi bledih prstiju (Raynaud fenomen) dalo je 24 (48.0%) ispitanika.

Kalcinoza na dlanovima i prstima je bila prisutna kod dva ispitanika.

Telangiektazije, najčešće na licu i donjem delu vrata, primećene su kod 4 ispitanika.



Grafikon 1. Promene na šakama (koža, kapilari)

### 4.2.3. Mišićna snaga

Smanjena snaga mišića šaka, ispitivana je manuelnim mišićnim testom (MMT). Testirani su svi mišići šake, ali su u ovom radu, statistički obrađeni oni koji najviše utiču na funkciju hvata: flexor digitorum superficialis (FDS), adductor pollicis (ADDP) i opponens pollicis et digiti V (OPP).

Smanjena snaga FDS utvrđena je kod 62.0% ispitanika, ADDP kod 24.0% ispitanika i OPP kod 18.0% ispitanika. (Tabela 6.)

**Tabela 6.**

#### Ocena mišićne snage FDS, ADDP i OPP prema MMT

Mišić	Ispitanici	Mišićna snaga				
		normalna	dobra	osrednja	slaba	nema
FDS	n	19	12	10	8	1
	%	38.0%	24.0%	20.0%	16.0%	2.0%
ADDP	n	38	7	3	1	1
	%	76.0%	14.0%	6.0%	2.0%	2.0%
OPP	n	41	2	3	1	3
	%	82.0%	4.0%	6.0%	2.0%	6.0%

Tenosinovitis je otkriven kod jednog ispitanika, osteoporoza kod 4 (20.0%), artroza / artritis kod 4 (20.0%) i akroosteoliza kod 8 (40.0%) ispitanika.

### 4.2.4. Obim pokreta

Obim pokreta je meren u svim prstima obe ruke, ali je za dalju statističku obradu uzeto izmereno stanje na prva tri prsta dominantne ruke. Smanjen obim pokreta za više od 25% od maksimalne pokretljivosti je smatran kontrakturom. Kontraktura palca je registrovana kod 4.0% ispitanika, a srednjeg prsta kod 2.0%. Pokretljivost kažiprsta je bila očuvana. Istovremeno smanjenje pokretljivosti dva prsta nađeno je za palac i kažiprst (kod 2.0% ispitanika), za palac i srednji prst (takođe kod 2.0%) i za kažiprst i srednji prst (kod 22.0%). Udruženo smanjenje obima pokreta na sva tri ispitana prsta, nađeno je kod 64.0% ispitanika. Kod 4.0% ispitanika nije bilo smanjenja obima pokreta prstiju. (Tabela 7.)

Tabela 7.

### Obim pokreta palca, kažiprsta i srednjeg prsta

Ispitani- nici	Očuvan obim pokreta	I prst	II prst	III prst	I + II prst	I + III prst	II + III prst	I+II + III prst
n	2	2	0	1	1	1	11	32
%	4.0%	4.0%	0.0%	2.0%	2.0%	2.0%	22.0%	64.0%

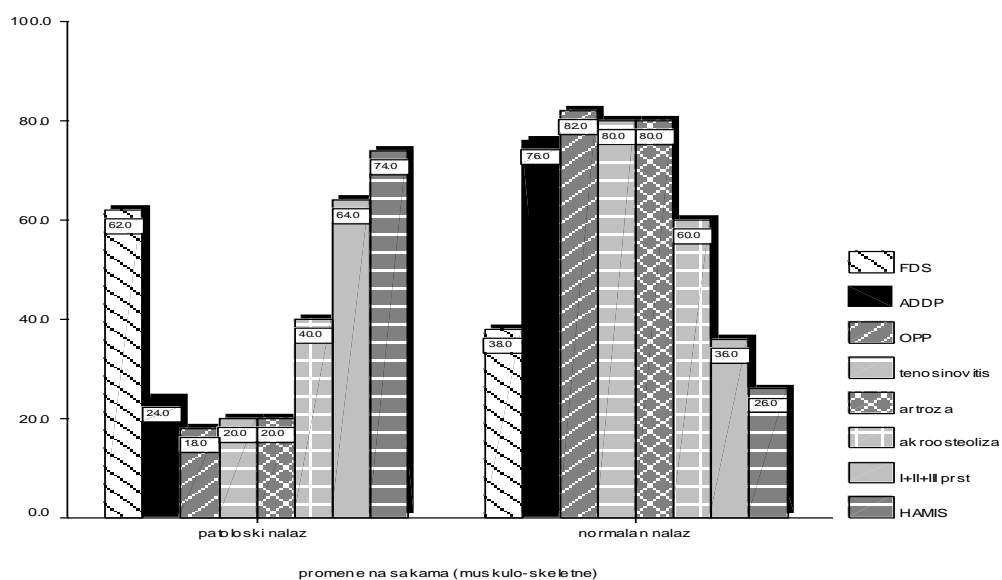
#### 4.2.5. HAMIS test

Procena funkcije šaka HAMIS testom pokazala je da 60.0% ispitanika ima oštećenje funkcije samo prstiju, 74.0% oštećenje funkcije prstiju i šake i takođe 74.0% oštećenje funkcije prstiju, šake i podlaktice. Promene su se kretale od lakih (nemogućnost samo fleksije ili ekstenzije pojedinog prsta, kod 60.0%) do teških (nemoguća pronacija i supinacija podlaktice, kao i ograničena pokretljivost većine sitnih zglobova prstiju, kod 74.0%). (Tabela 8.)

Tabela 8.

#### Učestalost smanjene funkcije prema HAMIS testu

		HAMIS test		Ukupno
		normalan nalaz	patološki nalaz	
Ukupno ispitanika	n	13	37	50
	%	26.0%	74.0%	100.0%



Grafikon 2. Promene na šakama (muskuloskeletne)

### 4.3. Promene na unutrašnjim organima

#### 4.3.1. Pluća

Na radiografijama pluća patološki nalaz je utvrđen kod 43.6% bolesnika (fibroza intersticijuma, mlečno staklo...). Na kompjuterizovanoj tomografiji pluća nađene su patološke promene u 60.0% ispitanika (fibrozne promene, zasenčenja u vidu "mlečnog stakla"...). Vrednosti FVC < 80 su registrovane kod 26.0% ispitanika. Vrednosti DL<sub>CO</sub> < 75 su registrovane kod 74.0% ispitanika. (Tabela 9.)

**Tabela 9.**

**Učestalost promena na plućima na osnovu nalaza Rtg, CT, FVC i DL<sub>CO</sub>**

obeležja	ispitanici	normalno	patološko	ukupno
Rtg	n	22	17	39
	%	56.4%	43.6%	100.0%
CT	n	10	15	25
	%	40.0%	60%	100.0%
FVC	n	37	13	50
	%	74.0%	26.0%	100.0%
DL <sub>CO</sub>	n	13	37	50
	%	26.0%	74.0%	100.0%

#### 4.3.2. Srce

Patološke vrednosti sistolnog TA su izmerene kod 8.0% ispitanika, a dijastolnog TA kod 6.0%. Tahikardiju je imalo 20.0% ispitanika. Prosečne vrednosti arterijskog krvnog pritiska, pulsa i ejeckione frakcije su prikazane na donjoj tabeli. (Tabela 10.)

**Tabela 10.**

**Prosečne vrednosti sistolnog i dijastolnog arterijskog pritiska, srčane frekvencije i ejeckione frakcije**

Obeležja	n	Prosek	SD
Sistolni TA (mmHg)	50	123.90	18.20
Dijastolni TA (mmHg)	50	75.82	11.13
Srčana frekvencija (1/s)	50	78.14	13.06
Ejeckiona frakcija (%)	33	62.03	4.43

Patološke promene na elektrokardiogramu registrovane su kod 51.0% ispitanika. Otežano provođenje impulsa (bradikardija, tahikardija, aritmija, hemiblokovi i blokovi grana, pretkomorska i komorska ekstrasistolija) prisutno je kod 16.3% ispitanika. Suspektni znaci insuficijencije koronarnih krvnih sudova (promene ST segmenta i T talasa) nađeni su kod 26.5% ispitanika. Istovremena oštećenja na provodnom sistemu i suspektni znaci ishemije registrovani su kod 8.2% ispitanika. (Tabela 11.)

**Tabela 11.**

**Učestalost EKG promena**

		EKG				ukupno
		normalan nalaz	patološki provodni sistem	patološka ishemija	patološki provodni sistem i ishemija	
Ukupno ispitanika	n	24	8	13	4	49
	%	49.0%	16.3%	26.5%	8.2%	100.0%

Patološke promene registrovane ehokardiografijom nađene su kod 82.6% ispitanika (promene na endokardu kod 32.6%, na miokardu u 6.5% ispitanika). Vidljive izolovane promene na perikardu nisu registrovane. Istovremene patološke promene na endo- i miokardu su zabeležene kod 30.4% ispitanika, na endo- i perikardu kod 6.5%, a zajedno na endo-, mio- i perikardu takodje kod 6.5%. Istovremene promene na perikardu i miokardu nisu registrovane. (Tabela 12.)

Ejeksiona frakcija (EF) < 60 registrovana je samo kod jednog bolesnika.

Kateterizacija desnog srca je urađena samo kod 4 ispitanika i nalaz je pokazao PAH kod 3 ispitanika.

**Tabela 12.**

**Učestalost patološkog nalaza na UZ srca**

		UZ						Ukupno
		N	M	E	P+E	M+E	P+M+E	
Ukupno ispitanika	n	8	3	15	3	14	3	46
	%	17.4 %	6.5%	32.6%	6.5%	30.4%	6.5%	100.0%

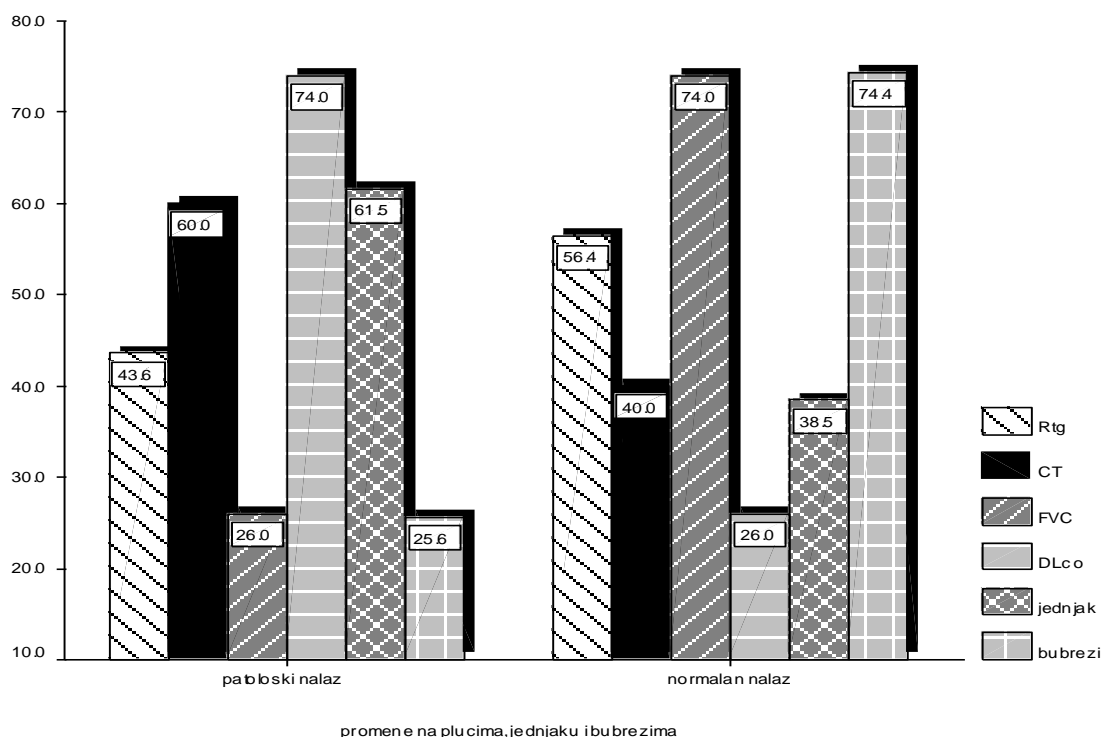
N - normalan nalaz, M - patološki nalaz na miokardu, E - patološki nalaz na endokardu, P+E - patološki nalaz na perikardu i endokardu, M+E - patološki nalaz na miokardu i endokardu, P+M+E - patološki nalaz na perikardu, miokardu i endokardu

### 4.3.3. Jednjak

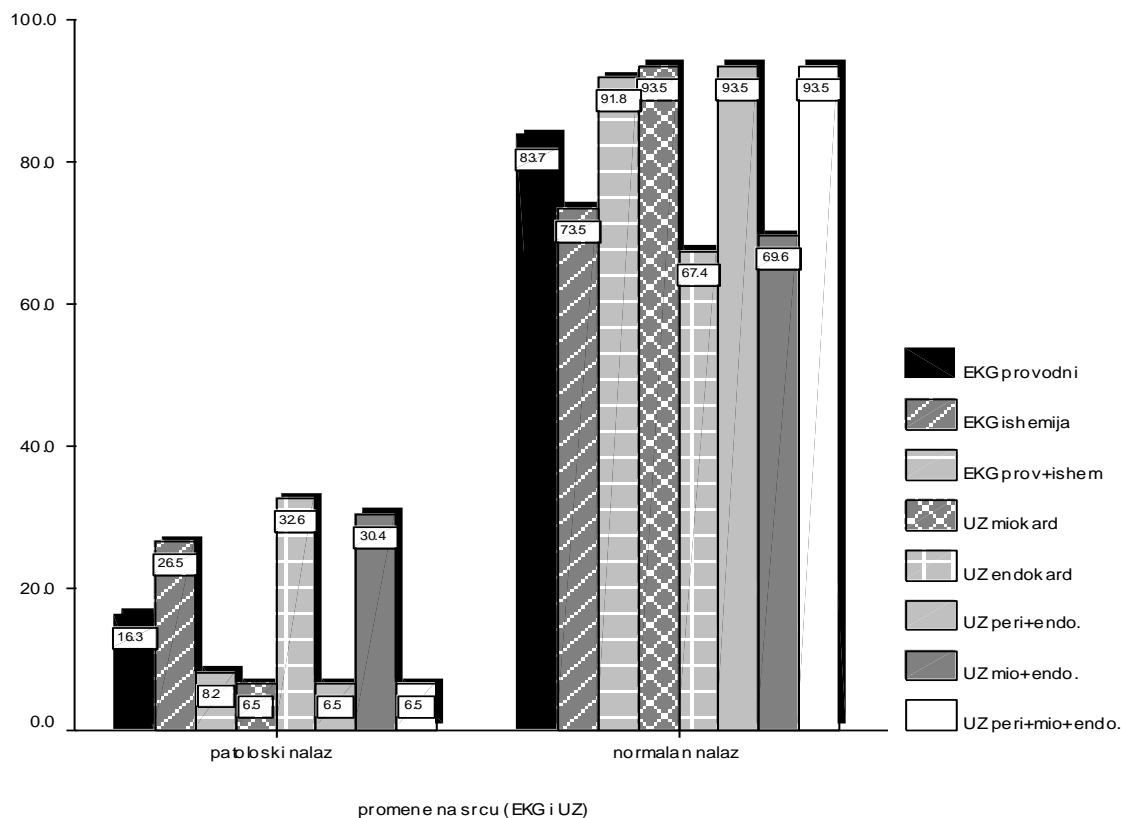
Objektivna procena stanja jednjaka rađena je endoskopijom kod 13 ispitanika, a patološke promene (u vidu promena na mukozi jednjaka, produžene pasaže jednjaka zbog hipotonije ili suženja) su registrovane kod 61.5% ispitanika.

### 4.3.4. Bubrezi

Zahvaćenost bubrega kod obolelih od SSc je praćena izraćunavanjem klirensa kreatinina preko Cockroft-Gault jednaćine tj. indeksa, koja uzima u obzir trenutnu vrednost kreatinina, starost, telesnu težinu i pol obolelog. Smanjen klirens kreatinina (vrednosti CGI  $\leq 60$ ) utvrđen je kod 10 (25.6%) ispitanika. Prosećna vrednost CGI je bila  $77.9 \pm 23.13$ . Ni kod jednog bolesnika nije zabeleženja najteža promena-sklerodermna renalna kriza (SRC).



**Grafikon 3. Promene na plućima, jednjaku i bubrezima**



**Grafikon 4. Promene na srcu (EKG i UZ)**

#### 4.4. Aktivnost bolesti

Rezultati procene aktivnosti bolesti EScSG index-om (Valentini index) pokazuju da je aktivna bolest (EScSG index  $\geq 3$ ) registrovana kod 22 (44.0%) ispitanika. (Tabela 13.)

**Tabela 13.**

**Procena trenutne aktivnosti SSc prema EScSG index-u**

		EScSG		Ukupno
		< 3	$\geq 3$	
Ukupno ispitanika	n	28	22	50
	%	56.0%	44.0%	100.0%

Vrednosti mRSS > 14 su zabeležene kod 34.0% ispitanika. Pojava skleredema (zadebljanja kože) je zabeležena kod 88.0%, a pogoršanje kožnih promena je bilo kod

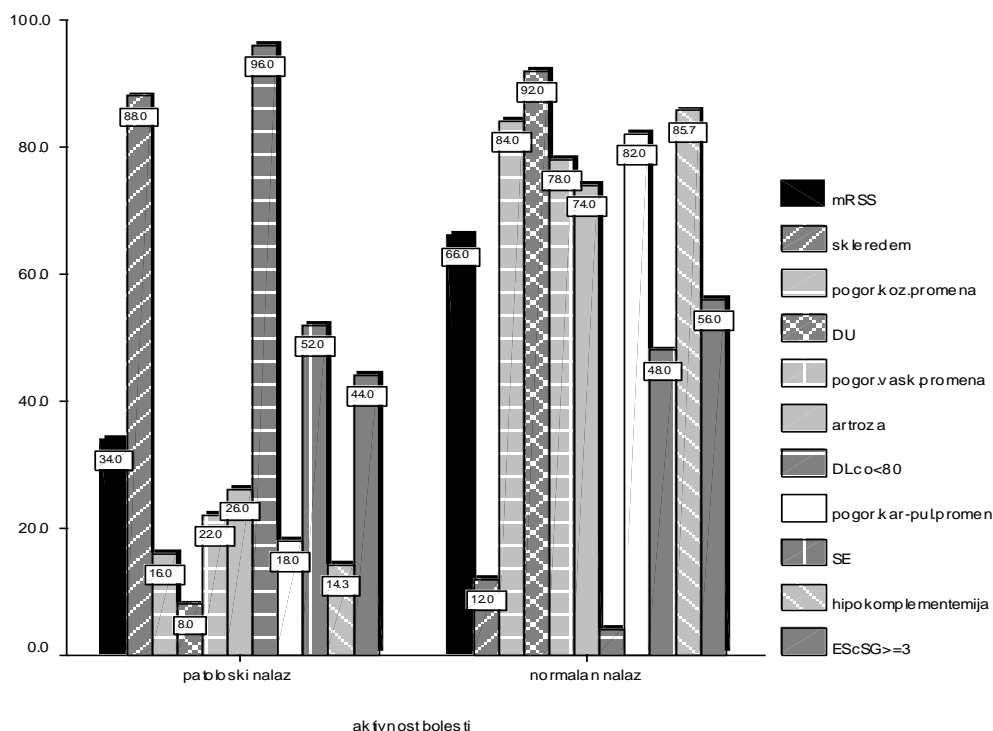


16.0%. Digitalne ulceracije su prisutne kod 8.0%, a pogoršanje promena na kapilarima kod 22.0%. Pojava artroze / artritisa je zabeležena kod 26.0% ispitanika. Patološke vrednosti DL<sub>CO</sub> (< 80%) ima 96.0%, pogoršanje kardiopulmonalnih promena ima 18.0%, ubrzanu SE (> 30mm u prvom satu) ima 52.0%, hipokomplementemiju ima 14,3% ispitanika. (Tabela 14.)

**Tabela 14.**

**Učestalost pokazatelja aktivnosti bolesti prema EScSG upitniku**

pokazatelj aktivnosti	ispitanici	normalan nalaz	patološki nalaz	ukupno
mRSS	n	33	17	50
	%	66.0%	34.0%	100.0%
skleredem	n	6	44	50
	%	12.0%	88.0%	100.0%
pogorš. kožnih prom.	n	42	8	50
	%	84.0%	16.0%	100.0%
DU	n	46	4	50
	%	92.0%	8.0%	100.0%
pogorš. vaskularnih prom.	n	39	11	50
	%	78.0%	22.0%	100.0%
artroza	n	37	13	50
	%	74.0%	26.0%	100.0%
DL <sub>co</sub> < 80	n	2	48	50
	%	4.0%	96.0%	100.0%
pogorš. kardiopulm. prom.	n	41	9	50
	%	82.0%	18.0%	100.0%
SE	n	24	26	50
	%	48.0%	52.0%	100.0%
hipokomplementemija	n	18	3	21
	%	85.7%	14.3%	100.0%



**Grafikon 5. Aktivnost bolesti**

#### 4.5. Težina bolesti

Upitnik za procenu težine bolesti i funkcijske sposobnosti (TIFS) je pokazao da je najveći broj ispitanika prijavio subjektivne tegobe od strane kardiovaskularnog sistema (49 tj. 98.0%). Na tegobe od strane respiratornog sistema žalilo se 44 ispitanika (88.0%). Tegobe od strane digestivnog trakta imalo je 42 ispitanika (84.0%). Simptomi izazvani promenama na lokomotornom sistemu su bili prisutni kod 40 ispitanika (80.0%). (Tabela 15.)

**Tabela 15.**

**Učestalost ispitanika sa subjektivnim tegobama prema odgovorima iz TIFS upitnika (po sistemima organa)**

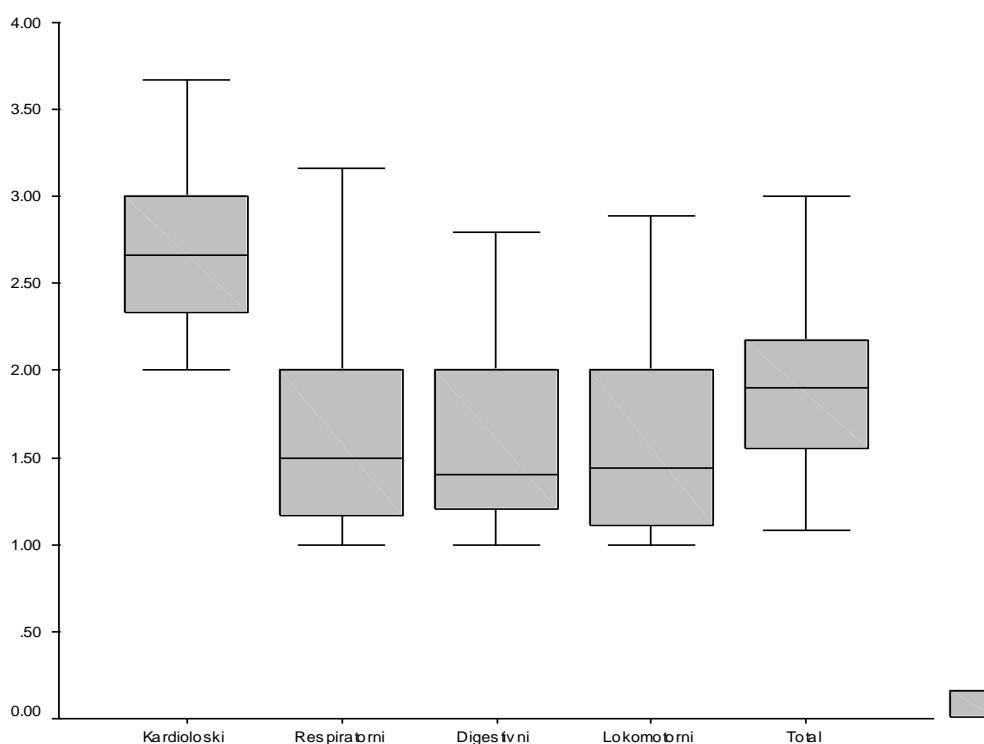
Kategorije TIFS	Ukupno ispitanika	Broj ispitanika sa patološkim nalazom	Procenat ispitanika sa patološkim nalazom
TIFS kardiološki	50	49	98%
TIFS respiratorni	50	44	88%
TIFS digestivni	50	42	84%
TIFS lokomotorni	50	40	80%

Na osnovu prosečnih vrednosti skorovanih odgovora TIFS upitnika, najteže subjektivne tegobe su ispitanici imali zbog oštećenja na kardiovaskularnom sistemu, zatim na respiratornom, pa na lokomotornom i najmanje na digestivnom sistemu. (Tabela 16).

**Tabela 16.**

**Prosečni skorovi TIFS upitnika (po sistemima organa)**

Skorovi TIFS	Ukupno ispitanika	Prosek	SD	min	max
TIFS kardiološki	50	2.66	0.69	1	4
TIFS respiratorni	50	1.65	0.50	1	4
TIFS digestivni	50	1.55	0.47	1	4
TIFS lokomotorni	50	1.61	0.55	1	4
TIFS total	50	1.87	0.49	1	4



**Grafikon 6. TIFS skorovi**

#### 4.6. Kvalitet života

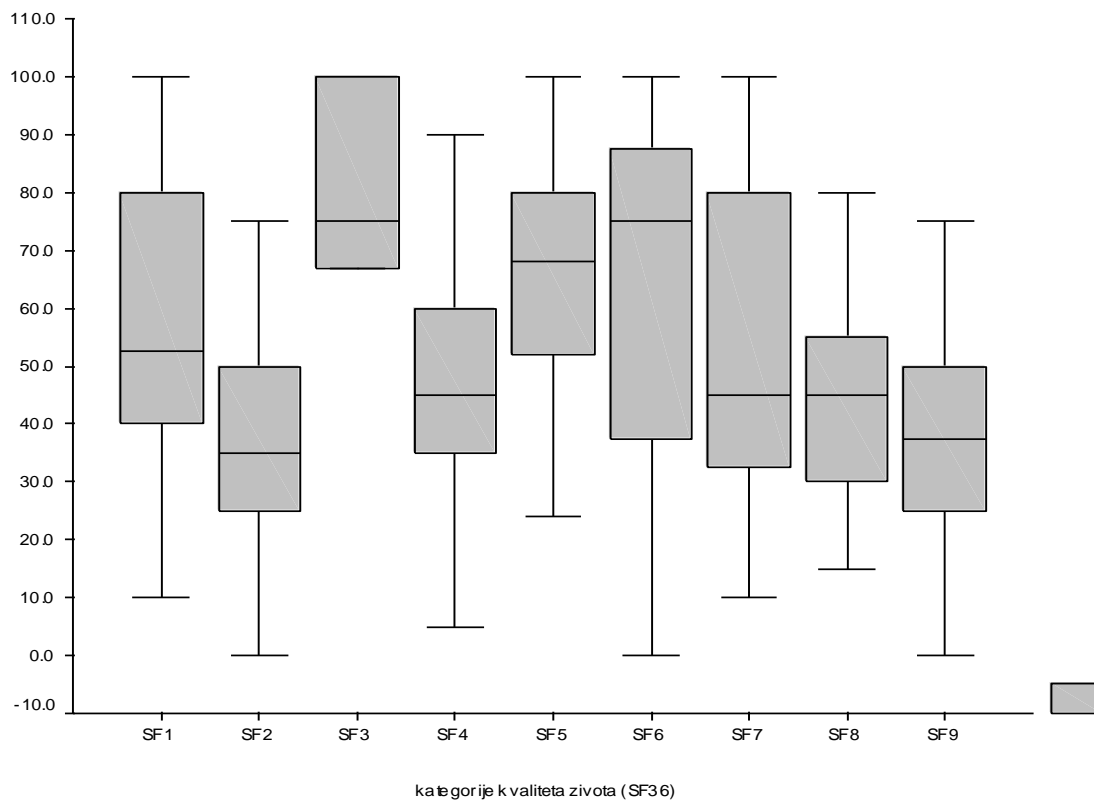
Promene kvaliteta života naših ispitanika utvrđene upitnikom SF-36 pokazuju da su najveći uticaj na smanjen kvalitet života uzrokovala ograničenja zbog fizički narušenog zdravlja (najniži skor 31.00). Sledi subjektivna procena ispitanika da se zdravlje pogoršalo u poslednjih godinu dana (skor 41.49), zatim subjektivna procena trenutnog stanja sopstvenog zdravlja u celini (skor 43.80). Sledi subjektivna procena dominiranja vitalnosti ili umora (skor 47.39), zatim subjektivna procena fizičkog funkcionisanja (skor 55.90), kao i fizičkih bolova (skor 56.50), mentalnog zdravlja (skor 66.02) i socijalnog funkcionisanja (skor 66.20). Najređi razlog za smanjenje kvaliteta života je bilo ograničenje zbog emotivnih problema (skor 79.34). Prosečna vrednost ukupnog skora SF-36 iznosila je 54.23. (Tabela 17.)

**Tabela 17.**

#### Prosečne vrednosti SF-36 skorova

Kategorija	Ispitanici (n)	Prosek	SD
SF-1	50	55.90	23.88
SF-2	50	31.00	19.28
SF-3	50	79.34	40.59
SF-4	50	47.39	20.42
SF-5	50	66.02	18.15
SF-6	50	66.20	29.66
SF-7	50	56.50	28.71
SF-8	50	43.80	13.86
SF-9	50	41.49	24.78

SF-1 Fizičko funkcionisanje  
SF-2 Ograničenja zbog fizičkog zdravlja  
SF-3 Ograničenja zbog emotivnih problema  
SF-4 Vitalnost / umor  
SF-5 Emocionalno (mentalno, psihičko) zdravlje  
SF-6 Socijalno funkcionisanje  
SF-7 Fizički bolovi  
SF-8 Opšte zdravlje  
SF-9 Promena zdravlja za poslednjih godinu dana



**Grafikon 7. Kvalitet života**

#### 4.7. Radna sposobnost

Radna sposobnost je ocenjivana pomoću četiri pitanja iz upitnika SF-36 koja ukazuju na postojanje problema na poslu ili životu u poslednjih mesec dana i popunjavanjem originalnog upitnika WAI.

Na potrebu da skрати vreme provedeno na radu bilo je primorano 56.0% ispitanika. Na smanjenje postignutog učinka u odnosu na onaj pre bolesti žalilo se 62.0% ispitanika. Na potrebu da izostave neke vrste poslova (aktivnosti) bilo je primorano 76.0% ispitanika. Na ulaganje dodatnih napora u sprovođenju poslova (aktivnosti) bilo je primorano 82.0% ispitanika. (Tabela 18.)

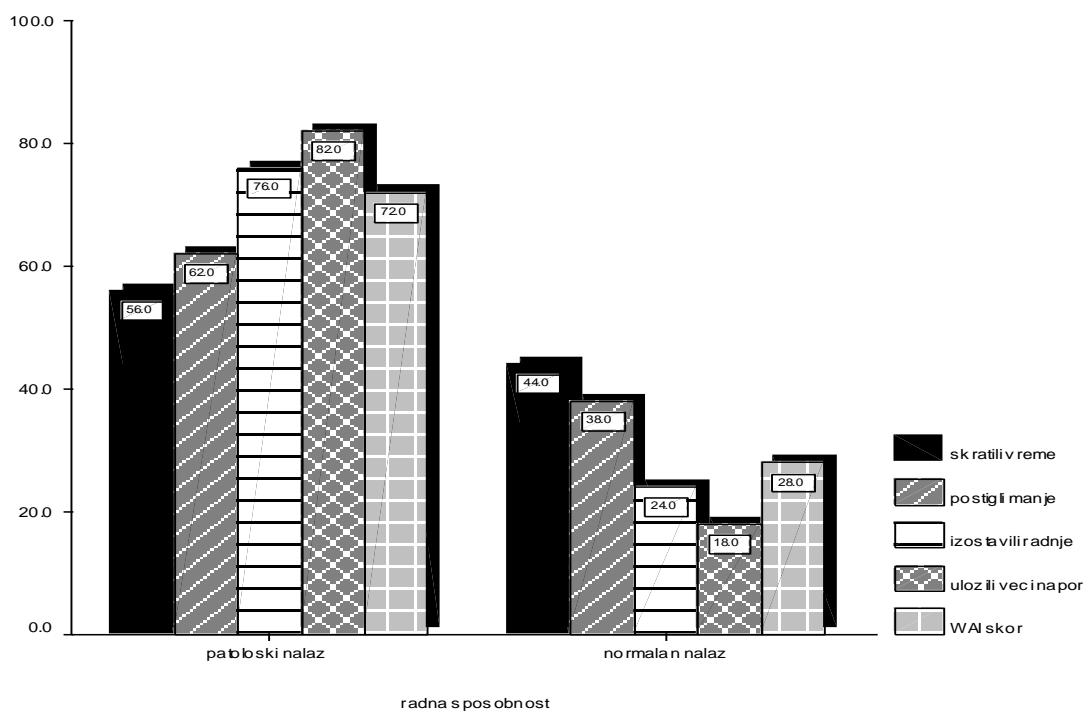
**Tabela 18.****Problemi tokom rada (4 pitanja iz SF-36)**

Obeležje	Ispitanici	Da	Ne	Ukupno
Skratili vreme	n	28	22	50
	%	56.0%	44.0%	100.0%
Postigli manje	n	31	19	50
	%	62.0%	38.0%	100.0%
Izostavili radnje	n	38	12	50
	%	76.0%	24.0%	100.0%
Uložili veći napor	n	41	9	50
	%	82.0%	18.0%	100.0%

Procenom radne sposobnosti WAI upitnikom utvrđeno je da je radna sposobnost umanjena kod 72.0% ispitanika. U grupi najtežih slučajeva, kategoriji „loše“, tj. ispitanika gde je izraženo umanjena radna sposobnost, bilo je 2 (6.2%) ispitanika, u grupi koja pripada kategoriji „osrednje“ bilo je 40.0% ispitanika i u grupi sa najmanje umanjenom radnom sposobnošću (kategorija „dobro“) 28.0% ispitanika. (Tabela 19.)

**Tabela 19.****Učestalost kategorija WAI skora**

		WAI kategorije				ukupno
		odlično	dobro	osrednje	loše	
Ukupno ispitanici	n	14	14	20	2	50
	%	28.0%	28.0%	40.0%	4.0%	100.0%



**Grafikon 8. Radna sposobnost**

#### 4.8. Laboratorijske vrednosti

Ubrzana SE ( $> 30$ ) je nađena kod 52.0% ispitanika. Patološke vrednosti CRP ( $> 10$ ) su utvrđene kod 42.9% ispitanika. Prisustvo ANA je utvrđeno kod 91.9% ispitanika. Prisustvo ACA je registrovano kod 55.6%. Prisustvo anti-Sc1-70 antitela je utvrđeno kod 66.7% ispitanika. (Tabela 20.)

**Tabela 20.**

#### Učestalost laboratorijskih nalaza (pokazatelja zapaljenja)

Obeležje	Ispitanici	Normalan nalaz	Patološki nalaz	Ukupno
SE $> 30$	n	24	26	50
	%	48.0%	52.0%	100.0%
CRP $> 10$	n	20	15	35
	%	57.1%	42.9%	100.0%
ANA	n	3	34	37
	%	8.1%	91.9%	100.0%
ACA	n	8	10	18
	%	44.4%	55.6%	100.0%
Anti-Sc1-70	n	12	24	36
	%	33.3%	66.7%	100.0%

Učestalost sniženih vrednosti C3 i C4 prikazane su u tabeli 14. u sklopu prikaza rezultata vezanih za aktivnost bolesti.

## 5. DISKUSIJA

**Poremećena funkcija šake** kod SSc može nastati zbog bolova, zadebljane i fibrozno izmenjene kože, potkožne kalcinoze, zadebljanja vezivnog tkiva u dubljim slojevima dermisa i mišićnim fascijama, lezija na kostima i zglobovima, mikrovaskularnih lezija (paroksimalni vazospazam ili stalna ishemija sa posledičnim digitalnim ulceracijama), kontraktura, skraćivanja tetiva, ivičnog trenja na tetivama i smanjenja snage (4, 9, 70).

U 95% slučajeva SSc počinje **promenama na koži**. U početku je koža edematozna, testasta ili elastična, napeta (*edematozni stadijum*). Kasnije postaje čvrsta, zadebljala, pripijena za potkožno tkivo (*indurativni stadijum*). Pojava atrofije, ulceracija i velika vulnerabilnost čini *atrofični stadijum* (15, 77, 78).

Kao najprikladnija metoda za ocenjivanje rasprostranjenosti kožnih promena, što čini osnov za razlikovanje lokalizovanog od difuznog oblika bolesti, za procenu uspeha primenjene terapije i kao pokazatelj ishoda i aktivnosti bolesti, koristi se izmenjeni Rodnanov kožni indeks (62, 79).

Gerald Rodnan je 1968. godine uveo semikvantitativni metod za procenu rasprostranjenosti i težine kožnih promena kod obolelih od SSc (8). Po prvobitnoj verziji, ispitivanje je obuhvatalo 26 anatomskih područja na površini tela. Kasnije je usvojeno nekoliko izmena Rodnanovog kožnog indeksa, a u najširoj primeni je mRSS (7, 8).

Kožni indeks, kada se određuje na početku bolesti, ima i prognostički značaj. Visoke vrednosti mRSS povezane su sa kraćim preživljavanjem i visokim rizikom za pojavu sklerodermne renalne krize, oštećenja miokarda i plućne fibroze (61, 79, 80). U ranim stadijumima SSc opsežnije kožne promene koreliraju sa težim promenama unutrašnjih organa primećenim u kasnijem toku bolesti, lošijom prognozom i povećanom onesposobljenošću (80).

Sawy i sar. su procenjivali funkcije ruke kod 15 pacijenata sa SSc i našli povećanu debljinu kože i retinaculum flexoruma, zadebljanje intermetakarpalnog II prostora kao i smanjenu oblast inervacije n. medianusa, što je bilo značajno povezano sa smanjenom snagom stiska i hvatanja šake, kao i smanjenim obimom pokreta prstiju (3).



Zaključuju da je poremećaj funkcije ruku uglavnom zbog smanjene pokretljivosti i smanjene snage.

Dobrota i sar. konstatuju da će bolesnici sa uznapredovalom kožnom fibrozom (sa vrednostima mRSS od 18 do 25) na početku istraživanja, kao i oni bez pojave TFR i sa negativnim anti-Scl-70 antitelima, imati sporiju progresiju bolesti u narednih godinu dana, ponekad i regresiju, u odnosu na one sa blažom fibrozom kože (mRSS od 7 do 18) (15). Zaključuju da su viša vrednost mRSS i nepostojanje TFR nezavisni prediktivni faktori kožnog poboljšanja u SSc.

Wiese i sar. u studiji na 200 bolesnika sa ranom dSSc pokazuju da i procena lekara i procena bolesnika u vezi sa trenutnim stanjem koreliraju i sa subjektivnim i sa objektivnim procenama oštećenja kože (upotrebom durometra) i to bolje nego sa muskuloskeletnim oštećenjima (81). Globalna procena trenutnog stanja obolelog od SSc i od strane lekara i od strane bolesnika ima visoko negativnu korelaciju sa SF-36 vrednostima.

(Durometar je ručna sprava za merenje tvrdoće površine kože. Merenje je pouzdano i lako se izvodi (82). Vrednosti se kreću od 4 durometerske jedinice (DUs) za intaktnu kožu, do oko 70 DUs za maksimalno oštećenu kožu). Durometrija značajno korelira sa vrednostima mRSS.

Deformacije šaka i limitiranost pokreta u prstima su skoro uvek uzrokovani zadebljanjem kože, fibroziranjem i edemom. Ukočenost i gubitak funkcije zglobova zbog fleksionih kontraktura su uzrokovani kožnom retrakcijom (83).

Za potrebe ovog rada su uzimane pojedine vrednosti iz mRSS koje se odnose na kvalitet kože prstiju i šaka, ali i ukupna vrednost mRSS (ukupne vrednosti dobijene bodovanjem originalnog upitnika se kreću u rasponu od 0 do 51).

Promene u vidu zadebljale kože na šakama i prstima, kao najčešća manifestacije SSc, prisutne su kod skoro svih naših ispitanika. Manifestuju se edemom (testastim ili elastičnim) potkožnog vezivnog tkiva, pripajanjem za potkožno vezivno tkivo ili atrofijom u zavisnosti od stadijuma bolesti.

Zadebljanja kože koja bitno umanjuju funkciju šaka, utvrđena su na prstima kod 96.0% ispitanika i pokazuju statistički značajnu povezanost sa patološkim vrednostima izmerenog sistolnog TA (kod 6.2%), sa smanjenim klirensom kreatinina (kod 23.7%), sa subjektivnim srčanim tegobama od značaja za težinu bolesti (prosek 2.69) i sa

kategorijom ograničenja kvaliteta života zbog emotivnih problema (prosek 20.56). (Prilozi 1-8)

Među prvim manifestacijama bolesti ističu se oštećenja **malih krvnih sudova** koja, sa napredovanjem bolesti, izazivaju njihovu okluziju. Hipoksija, koja zbog toga nastaje, jedan je od glavnih uzroka ostalih poremećaja na šakama bolesnika sa SSc.

Procena stanja krvnih sudova se dosta precizno određuje kapilaroskopijom. Na osnovu tog nalaza moguće je razlikovati primarni od sekundarnog Raynaud fenomena, otkriti bolest pre drugih kliničkih manifestacija, predvideti razvoj bolesti, proceniti aktivnost bolesti i rano otkriti zahvaćenosti unutrašnjih organa kod SSc (84).

Manja gustina kapilara i proširene ili ogromne petlje često opkoljene avaskularnom zonom kod odraslih sa RP su dovoljni znaci da će se razviti bolest vezivnog tkiva, čak i u odsustvu drugih simptoma. Niska gustina na kapilaroskopiji je povezana sa lošijim DL<sub>CO</sub> i FVC. Iako je hipoksija tkiva snažan pokretač neovaskularizacije, nema dokaza za značajniji vaskularni oporavak bolesnika sa SSc (30).

Nalaz „sklerodermijskog tipa“ kapilaroskopskih promena, klasifikovan kao tip II i III (podela po Maricq-u) kod osoba sa RP, koji se može videti mesecima i godinama pre ispoljavanja drugih znakova bolesti, dovoljan je znak za rano otkrivanje i predviđanje razvoja bolesti (28, 35). Rano otkrivanje SSc je za sada jedina realna šansa za uspešnije lečenje.

Sekundarni RP je u najvećem broju slučajeva uvod u jednu od sistemskih autoimunskih bolesti ili bolesti mikrocirkulacije. U oko 90% bolesnika sa SSc, RP je prvi simptom bolesti. Karakteristika sekundarnog RP je patološki kapilaroskopski tip koji se naziva i sklerodermijski tip (engl. scleroderma pattern) (11, 12).

Među prvim našim ispitivačima stanja kapilara kod sistemske skleroze metodom kapilaroskopije je Damjanov N. koji je i modifikovao Maricq-ovu metodu 1993. Pri analizi 262 bolesnika sa SSc ni jedan bolesnik nije imao normalan kapilaroskopski nalaz. Sklerodermijski tip promena imalo je 93% obolelih. Kod 29% obolelih sa RP nađen je tip II promena 6 meseci pre razvoja bolesti (6).

Pri analizi 3029 kapilaroskopskih nalaza kod bolesnika sa primarnim RP, registrovan je sklerodermijski tip promena i 6 meseci pre ispoljavanja drugih znakova bolesti (29, 85).

Avouac i sar. su pratili promene na kapilarima kod 140 obolelih od SSc tokom 3 god (86). Kod 51% ispitanika nalaze značajne promene i zaključuju da je smanjenje broja kapilara ili njihov gubitak tokom vremena dobar pokazatelj ukupne progresije bolesti, oštećenja unutrašnjih organa (posebno vaskularnih lezija na plućima), progresija fibroze kože i pojave novih DU.

Koenig i sar. su objavili da će visok procenat bolesnika sa RP i sa tipičnim kapilaroskopskim nalazom za SSc, bez drugih promena osim naduvenih prstiju i / ili artritisa, razviti tokom vremena dSSc i za takav nalaz predložili ime „rana sistemska skleroza“ (eSSc, engl. e-early) (87).

Marie i sar. su određivali prevalenciju promena noktiju u SSc i procenu korelacije između promena na noktima i drugih karakteristika SSc kod 129 obolelih (88). Prevalencija promena na noktima iznosila je 80.6% u SSc. Zaključuju da su promene na noktima statistički značajno povezane sa promenama na kapilarima, DU i kalcinozom kože.

Shenavandeh i sar. su ispitivali povezanost promena na kapilarima sa podtipovima SSc kod 70 obolelih od SSc (15 sa dSSc i 55 sa ISSc) (32). Promene na kapilarima su klasifikovane kao rani, aktivni, kasni i nespecifični nalaz. Zaključuju da je rani sklerodermijski tip promena značajno povezan sa ranim znacima i sporijim tokom ISSc. Suptilne promene, kapilarno izduženje i izvijuganost, imaju inverznu vezu sa kliničkim manifestacijama i mogu se smatrati dobrim prognostičkim faktorima.

Pizzorni i sar. su ispitivali korelaciju promena na kapilarima sa telangiektazijama kod 33 obolela od SSc. U bolesnika sa kasnim kapilaroskopskim nalazom, nađena je značajna povezanost sa najvećim ukupnim brojem telangiektazija (25). Zaključuju da procena mikrovaskularnih oštećenja može biti korisna za ranu dijagnozu i za praćenje SSc.

Oštećenja na kapilarima su direktno povezana sa oštećenjima visceralnih organa, pa kapilaroskopija omogućava i ranu dijagnozu promena na unutrašnjim organima i rani početak terapije i prevenciju progresije (89).

Patološke promene na kapilarima u našem ispitivanju registrovane su u visokom procentu (76.0-88.0%). Manifestovale su se manjom gustinom kapilara, proširenim i ogromnim petljama, krvavljenjima ili avaskularnim zonama u zavisnosti od stadijuma bolesti.

Kod 35.0% ispitanika radilo se o promenama tipa II po Maricq-u što se smatra pokazateljem blažeg oblika SSc i bolje prognoze. Tip III promena je registrovan kod 45.0%, a tip IV kod 1 bolesnika i oni se smatraju težim bolesnicima sa lošijom prognozom.

Patološke promene na kapilarima nađene su kod 76.0-88.0% ispitanika i pokazuju statistički značajnu povezanost sa patološkim promenama na EKG (kod 54.5%), laboratorijskim nalazima koji ukazuju na aktivnost bolesti (kod 53.8%), subjektivnim tegobama od strane kardiovaskularnog (prosek 2.70) i lokomotornog sistema (prosek 1.64) od značaja za procenu težine bolesti, kao i sa svim prikazanim kategorijama koje ukazuju na lošiji kvalitet života (visoka značajnost za sledeće kategorije: prosek za kategoriju dominantno fizičkih tegoba 26.70, prosek za kategoriju prevladavanja osećaja energije ili umora 44.89 i prosek za kategoriju procene subjektivnog doživljavanja bolesti 43.52; statistički značajna povezanost sa kategorijom ograničenja zbog emotivnih problema prosek 78.80, kao i za prevladavanje pozitivnih ili negativnih emocija prosek 65.50). Zatim, sa svim subjektivnim i objektivnim pokazateljima lošije radne sposobnosti- potrebom da se skрати radno vreme (kod 59.1%), da se izostave neki poslovi (kod 79.5%), uloži dodatni napor (kod 86.4%) ili postigne manje (kod 68.2%), kao i sa ukupnim WAI skorom (kod 79.5%). (Prilozi 1-8)

Prisustvo RP od značaja za smanjenu funkciju šaka nađeno je kod 48.0% bolesnika sa SSc i bilo je statistički značajno povezano sa promenama u cirkulaciji bitnim za procenu aktivnosti bolesti (kod 56.8%) i subjektivnim tegobama na lokomotornom sistemu bitnim za procenu težine bolesti (prosek 1.48). (Prilozi 1-8)

**Ulceracije vrhova prstiju** (digitalne ulceracije, DU) izazivaju značajna oštećenja funkcije, onesposobljenost i skraćenje preživljavanja. Mogu se komplikovati pojavom infekcije, gangrene i amputacijom. Prisutne su kod 44-60% bolesnika sa SSc, a povezuju se sa ranom pojavom RP, dSSc, pogoršanjem nalaza na kapilaroskopiji, anti-Scl-70 antitelima, sa progresivnim oštećenjem srca i skraćenim preživljavanjem (12, 16, 17, 90).

Khimidas i sar. su analizirali odnos DU sa drugim manifestacijama SSc kod 938 bolesnika i utvrdili da su DU povezane sa povećanim mRSS vrednostima kože ruku i prstiju, trajanjem bolesti, intersticijskom bolesti pluća (ILD) i kod dSSc i kod ISSc (91).

Matucci-Cerinic i sar. su pratili tokom dve godine pojavu komplikacija DU kod 1459 bolesnika sa SSc (92). DU nije imalo 33.2% ispitanika, 9.4% ih je imalo sporadično, 46.2% povremeno i 11.2% hronično. Bolesnici sa hroničnim ulceracijama su imali najvišu stopu incidencije komplikacija (infekcije, gangrene i amputacije), najvišu onesposobljenost za rad i najveće potrebe za pomoć u poređenju sa drugim kategorijama.

Mouthon i sar. su pratili uticaj DU na invalidnost, bol i kvalitet života kod 120 lečenih bolesnika sa SSc koji su imali bar 1 DU tokom prethodne godine (93). Zaključuju da su DU značajno pogoršavale sve patološke pokazatelje, ali i da se na medikamentnu terapiju stanje statistički značajno popravilo.

Cutolo i sar. su kod 468 obolelih od SSc sa anamnestičkim podacima o postojanju DU, pratili, na osnovu promena na kapilarima, tokom 6 meseci, pojavu novih ulceracija (30). Kod 22% ispitanika su registrovane nove ulceracije. Zaključuju da su faktori rizika za pojavu novih ulceracija manji prosečan broj kapilara po milimetru na srednjem prstu dominantne ruke, ranije prisustvo DU i prisustvo ishemijske prstiju.

Podatak o postojanju DU je dalo 46.0% naših ispitanika uz napomenu da je u trenutku njihovog anketiranja i pregleda registrovana pojava DU kod 8.0% bolesnika.

**Kalcinoza** je pojava uzrokovana deponovanjem nerastvorenih kalcijumovih soli u koži i potkožnim tkivima, tetivama i oko zglobova. Javlja se kod 25% bolesnika sa SSc uglavnom na prstima sa palmarne strane distalnih falangi i uglavnom na dominantnoj ruci (23). Češća je kod lSSc nego kod dSSc, kod bolesnika sa dužim trajanjem bolesti, koji imaju DU, RP, telangiektazije, akroosteolizu, erozije, osteoartritis, osteoporozu, srčana oštećenja, plućnu hipertenziju i promene na GIT. Postoji povezanost sa prisustvom ACA, anti-Scl-70 antitela i anti-kardiolipinskih antitela (94). Kalcinoza izaziva bolove, lokalno zapaljenje, ulceracije kože, infekcije i smanjenu funkcionalnu sposobnost šake (23, 95). Otkriva se radiografijom, UZ, CT ili NMR snimanjem. Kod bolesnika sa kalcinozom i akroosteolizom registrovan je veliki gubitak kapilara i neoangiogeneza.

Cruz-Domínguez i sar. su, u cilju identifikacije i kvantifikovanja kalcinoza i njihove povezanosti sa kliničkim karakteristikama i auto-antitelima, ispitivali 109 obolelih od SSc (37% sa kalcinozom i 63% bez) (22). Kalcinoza je bila češća kod pacijenata sa dSSc (55%) u odnosu na one sa lSSc (27%). Najčešće su bile zahvaćene

šake (83%), proksimalni delovi gornjih ekstremiteta (27%) i proksimalni delovi donjih ekstremiteta (22%). Pacijenti sa kalcinozom imali su viši mRSS, učestaliju pojavu ANA i anti-Scl-70 antitela i značajno povećanje paratireoidnog hormona u poređenju sa onima bez kalcinoze.

Kalcinoza na dlanovima i prstima je bila prisutna samo kod dva naša ispitanika.

Od ostalih promena na koži, **telangiektazije**, na licu i donjem delu vrata, primećene su kod 4 naša ispitanika.

**Oštećenje mišića** kod SSc može se ispoljiti kao obična i komplikovana miopatija. Obična miopatija je blagi oblik koji je u SSc i najčešće zastupljen u vidu proksimalne slabosti mišića ekstremiteta, normalnim ili lako povišenim vrednostima kreatin kinaze (CK) ili aldolaze i sa polifaznim potencijalima motorne jedinice na EMG. Nema insercione iritabilnosti ili fibrilacije koja karakteriše klasični polimiozitis. Komplikovana miopatija je mnogo ređa i predstavlja pravi overlap (udruženost) SSc i polimiozitisa, a ispoljava se mišićnom slabošću, visokim mišićnim enzimima, polifaznim potencijalima motorne jedinice sa kratkim trajanjem i niskom amplitudom, fibrilacijama, pozitivnim oštrim talasima i povećanom insercionom iritabilnošću na EMG (39, 41).

Testiranje snage mišića manuelnom metodom (manuelni mišićni test, MMT) i danas je, posle mnogo decenija korišćenja, najrasprostranjeniji i najpristupačniji način ispitivanja snage pojedinih mišića ili mišićnih grupa.

Pre više od sto godina, Lowett R. W., a nešto kasnije i Martin E. C. i Legg A. T., su prvi uveli ispitivanje mišićne snage manuelnim metodama. U svetu su se uglavnom koristile: Muscle Testing- Techniques of manuel examination (autora Daniels L., Williams M., Worthingham C.) ili Muscles- Testing and Function (autora Kendal H. O. i Kendal F. P.). Kod nas su MMT prilagodili, preveli i značajno češće počeli koristiti Zec Ž. i Konforti N. sedamdesetih godina prošlog veka, tako da se i danas koristimo MMT po Zecu (63, 96).

Ocena MMT služi i kao indikator promena na perifernom motornom neuronu, kao pokazatelj stepena hipotrofije / atrofije mišića i kao pokazatelj oštećenosti zglobova u neposrednoj okolini ispitivanog mišića (97).

Smanjenje mišićne snage simetrično na ekstremitetima potvrđeno je MMT kod 10% ispitanika sa SSc (42). Bolesnici sa skeletnom miopatijom nemaju lošiju prognozu u odnosu na one bez miopatije (98).

EUSTAR analize su pokazale da je kod bolesnika sa pozitivnim anti-Scl-70 antitelima (anti-DNK-topoizomeraza I antitelima) češća pojava tegoba u mišićima (slabost mišića u 32%, atrofija mišića u 16% i povišene CK u 8,7%) u poređenju sa bolesnicima gde je ACA pozitivna (99).

EMG nalazi pokazuju patološke promene u preko 90% bolesnika sa SSc, nezavisno od laboratorijskih vrednosti ili trajanja oboljenja, a nalaz je sličan kao kod polimiozitisa. Senzitivnost za detekciju miopatije je veća kod EMG nego kod NMR ili biopsije mišića (100). Bolesnici gde je SSc udružena sa skeletnom miopatijom imaju veći rizik od pojave problema sa miokardom (101).

Smanjena snaga mišića šaka je bila potvrđena kod svih naših ispitanika. U odnosu na maksimalno očuvanu snagu (100.0%), smanjenje se kretalo od 10.0% do 50.0%.

Testirani su svi mišići šake, ali su u ovom radu statistički obrađeni oni koji najviše utiču na funkciju hvata: flexor digitorum superficialis, adductor pollicis i opponens pollicis et digiti V.

Smanjena funkcija mišića FDS utvrđena je kod 62.0% ispitanika i pokazuje statistički značajnu povezanost sa patološkim laboratorijskim nalazima od značaja za procenu aktivnosti bolesti (kod 41.9%), sa subjektivnim tegobama od strane kardiovaskularnog (prosek 2.81), digestivnog (prosek 1.66) i lokomotornog sistema (prosek 1.84) važnim za ocenu težine bolesti, sa lošijim kvalitetom života zbog fizičkih tegoba (prosek 20.16) i sa potrebom da se skрати radno vreme (kod 71.0%), uloži dodatni napor (kod 90.3%) i postigne manje (kod 77.4%) u proceni radne sposobnosti.

Smanjena funkcija mišića ADDP nađena je kod 24.0% bolesnika i pokazuje statistički značajnu povezanost sa patološkim promenama na EKG (kod 83.3%), smanjenom funkcijom bubrega (kod 50.0%), lokomotornim (kod 50.0%) i laboratorijskim pokazateljima (kod 33.3%) aktivnosti bolesti, lokomotornim (visoka značajnost za prosek 2.08), respiratornim (prosek 1.97) i digestivnim (prosek 1.78) subjektivnim tegobama od značaja za procenu težine bolesti, smanjenjem kvaliteta života uzrokovanim fizičkim tegobama (visoka značajnost za prosek 14.58), kao i sa

izostavljanjem pojedinih poslova (kod 91.7%), ulaganjem dodatnog napora (kod 100.0%) i manjim učinkom (kod 83.3%) u proceni radne sposobnosti.

Smanjena funkcija mišića OPP utvrđena je kod 18.0% bolesnika sa SSc i pokazuje statistički značajnu povezanost sa patološkim laboratorijskim nalazima (kod 22.2%) i promenama u cirkulaciji (kod 77.8%) od značaja za procenu aktivnosti bolesti, subjektivnim tegobama od strane kardiovaskularnog (prosek 2.89), respiratornog (prosek 2.00) i lokomotornog sistema (visoka značajnost za prosek 2.23) od značaja za procenu težine bolesti, potrebama da se skрати radno vreme (kod 88.9%) kao i smanjenjem kvaliteta života- za kategorije dominantnih fizičkih tegoba (visoka značajnost za prosek 13.89), emotivnih problema (prosek 66.67), prevladavanja energije ili umora (prosek 37.78) i prevladavanja pozitivnih ili negativnih emocija (prosek 56.78). (Prilozi 1-8)

**Koštanozglobna oštećenja** (tenosinovitis, trenje tetivnih ivica, artralgijske, artritis / artroze, kontrakture, akroosteoliza) su česta u SSc, prisutna su među prvim manifestacijama bolesti, uzrokuju značajnu onesposobljenost i mogu nagovestiti zahvaćenost unutrašnjih organa (40, 44).

Tenosinovitisi se u SSc otkrivaju kliničkim pregledom u 6% slučajeva, UZ pregledom u 27% slučajeva, a NMR ih otkriva u 47% slučajeva. Prema EUSTAR registru, značajno više su prisutni kod bolesnika sa dSSc nego sa lSSc (45). Najčešće se javlja kao simetrični, poliartikularni sinovitis MCP i PIP zglobova, a ređe zahvataju i DIP zglobove. Sinovitis je prediktivni faktor za dSSc, PAH, slabost mišića, nove DU i moguću slabost levog srca (102, 103).

Gohar i sar. su kod 40 pacijenata sa SSc ispitivali prisustvo sinovitisa, tenosinovitisa i kalcinoze (klinički nalaz, radiografija šaka, ultrazvučni pregled). Sinovitis je otkriven kod 25% bolesnika, tenosinovitis kod 45%, kalcinoza u 10% slučajeva (104). Sinovitis, tenosinovitis i kalcinoza ne pokazuju značajnu povezanost sa starošću bolesnika, polom i dužinom trajanja bolesti. Sinovitis i tenosinovitis je u znatno većem broju otkriven UZ pregledom nego klinički. UZ pregledom ruku sinovitis je utvrđen kod 39% bolesnika sa SSc, tenosinovitis kod 27%, kalcinoza kod 39% i akroosteoliza kod 20%.

Trenje tetivnih ivica se javlja na fleksornim i ekstenzornim tetivama prstiju u 11% bolesnika sa SSc (prema EUSTAR registru). Češće je kod dSSc, u ranim fazama



bolesti i kod bele rase. Prediktivnu vrednost TFR ima u postavljanju dijagnoze dSSc u ranoj fazi bolesti (105, 47). TFR je u direktnoj korelaciji sa slabošću mišića, plućnom fibrozom i proteinurijom i znak je aktivnosti bolest (44).

Avouac i sar. nalaze da su sinovitis zglobova i TFR nezavisni prognostički faktori za procenu progresije bolesti kod bolesnika sa ranom SSc. Pojava sinovitisa zglobova je povezana sa lošijim mRSS, pojavom novih DU i smanjenjem EF leve komore. Pojava TFR je povezana sa lošijim mRSS i SRC (45).

Tenosinovitis i TFR se često javljaju istovremeno sa kontrakturama, zadebljanjem kože, slabošću mišića, promenama na srcu, plućima, bubrezima i sa anti-Scl-70 antitelima. Njihova pojava ukazuje na veću težinu i aktivnost bolesti, progresiju i lošiju prognozu. Veća fibrozna zadebljanja tetivnih omotača mogu biti uzrok nastanka sindroma karpalnog kanala (46, 105).

Promene na zglobovima mogu početi pre RP ili istovremeno i mogu biti u vidu artralgijske i / ili artritisa. Procena pojave artritisa u SSc je i dalje bez sasvim validiranih i opšte prihvaćenih tehnika. Ivične erozije (uglavnom na PIP i MCP, ređe na DIP), jukstaartikularna osteoporoza i suženje zglobnih prostora (uglavnom na DIP) su znaci dugotrajnog zapaljenja koje ne mora biti trenutno aktivno (44).

Cuomo i sar. su detektovali visoku prevalenciju zglobne patologije kod bolesnika sa SSc potvrđenu UZ pregledom: izlive u zglobu, proliferaciju sinovije, suženje zglobnih prostora, erozije, osteofite i kalcinozu (106).

Akroosteoliza je u SSc često prisutna (9-63%), predstavlja znak progresije vaskularnih promena i uglavnom progresivno napreduje. Pored pojave na distalnim falangama prstiju šaka, može se javiti i na kostima stopala, rebrima i mandibuli. Dokazana je značajna povezanost akroosteolize sa DU, vanzglobnim kalcifikatima, oboljenjem plućnog parenhima, zahvatanjem jednjaka i težim slučajevima ispoljavanja SSc. Značajnu ulogu u razvoju akroosteolize igraju povećana osteoklastogeneza i viši nivo faktora rasta vaskularnog endotela. Čelije osteoblastne loze takođe imaju važne uloge u angio-osteogenoj spojnici (58, 59).

Johnstone i sar. su ispitali povezanost akroosteolize sa ishemijom prstiju i kalcinozom kod 101 osobe sa SSc. Našli su da je akroosteoliza statistički značajno povezana sa digitalnom ishemijom, ali nije sa kalcinozom (52).

Pri analizi radiografskih promena na 64 bolesnika sa SSc, Sakata i sar. su otkrili akroosteolizu u 18.4%, erozivni osteoarthritis u 15.4%, fleksione kontrakture u 13.8% i

kalcinozu u 10.8% slučajeva (56). Akroosteoliza i fleksione kontrakture značajno su bile povezane sa poremećajima periferne cirkulacije, DU, sa promenama na GIT i dužinom trajanja bolesti. Češće su bile prisutne kod dSSc.

Prevalencija osteoporoze kod bolesnika sa SSc (nezavisno da li je lSSc ili dSSc) je 30% (1). Bolesnici sa SSc su imali češću pojavu osteoporoze na distalnom delu radijusa, a osteopeniju na LS kičmi. Prisustvo osteoporoze na radijusu je bilo značajno češće praćeno deformacijama na sitnim zglobovima šaka (107).

Marot i sar. nalaze povećanu učestalost osteoporoze kod bolesnika sa SSc i smanjenu trabekularnu komponentu kostiju. Kao faktore rizika ističu malu telesnu masu, starost, DU i pozitivna ACA (63).

Lai i sar. su utvrdili da se kod bolesnika sa SSc i osteoporozom, prelom kičme, kuka i radijusa značajno češće javljaju kod starijih osoba, žena i bolesnika na terapiji kortikosteroidima u odnosu na kontrolu (108).

Degenerativne promene tipa artroze / artritisa na šakama utvrđene su kod 20.0% naših ispitanika i pokazuju statistički značajnu povezanost sa subjektivnim tegobama na respiratornom (visoka značajnost za prosek 2.08), lokomotornom (prosek 2.02) i digestivnom sistemu (prosek 1.80) od uticaja na težinu bolesti, kao i sa kategorijom kvaliteta života koja pokazuje ograničenja zbog fizičkih tegoba (prosek 20.83).

Akroosteoliza koja bitno smanjuje funkciju šaka je utvrđena kod 40% naših bolesnika i pokazuje statistički značajnu povezanost sa lošijom cirkulacijom (kod 87.5%) koja je od uticaja na procenu aktivnosti bolesti, subjektivnim tegobama od strane digestivnog (prosek 1.87) i lokomotornog sistema (prosek 1.88) od značaja u proceni težine bolesti, kategorijama dominantnog uticaja fizičkih tegoba (visoka značajnost za prosek 18.00), emotivnih problema (visoka značajnost za prosek 50.00), prevladavanja energije ili umora (prosek 37.50) i prevladavanja pozitivnih ili negativnih emocija (prosek 55.00) pri oceni kvaliteta života, kao sa smanjenom radnom sposobnošću- kroz potrebu da se izostave neki poslovi (kod 100.0%) i postigne manji učinak (kod 100.0%), kao i kroz ukupni WAI skor (takođe kod 100.0%).

Osteoporoza je utvrđena kod 20.0% bolesnika i pokazuje statistički značajnu povezanost sa sniženim FVC (kod 75.0%), subjektivnim promenama na respiratornom (prosek 2.00), digestivnom (prosek 1.80) i lokomotornom sistemu (prosek 2.14) od značaja u proceni težine bolesti i sa kategorijom koja ocenjuje subjektivno doživljavanje

sopstvene bolesti (visoka značajnost za prosek 32.50) u proceni kvaliteta života. (Prilozi 1-8)

Kontrakture sitnih zglobova prstiju su česte zglobne promene kod SSc (31% prema EUSTAR) (109). Zahvataju MCP, PIP i DIP zglobove, najčešće su fleksione (PIP), ređe u kombinaciji sa ekstenzionim kontrakturama (MCP) (kandžasta šaka). DIP zglobovi su nešto ređe zahvaćeni fleksionom kontrakturom, a palčevi su uglavnom sa addukcionim kontrakturama. Češće su kod dSSc i na dominantnoj ruci, imaju veće zadebljanje kože i češće povišene zapaljenjske markere. Povezane su sa pozitivnim anti-Sc1-70 antitelima, ILD, promenama na jednjaku i zahvatanjem srca. Razlog su za nezadovoljstvo sopstvenim izgledom, neprijatnosti tokom socijalizacije i otežano sprovođenje profesionalnih i ADŽ. Zahvatanje više od 4 zglobova iste šake je znak lošije prognoze. I pored sporog i postepenog javljanja mogu biti prisutne i u ranim fazama bolesti. Smatra se da su kontrakture vodeći uzrok onesposobljenosti kod SSc (59).

Nema konsenzusa koliki stepen smanjenja obima pokreta u zglobovima se može nazvati kontrakturom zgloba. Najčešće se smatra da je kontraktura prisutna ako postoji smanjenje od preko 25% od normalnog AROM na bar jednoj osovini zgloba (66).

Smanjenje funkcije šaka se manifestuje umanjenom sposobnošću fleksije MCP zglobova, ograničenjem ekstenzije PIP zglobova i fleksije DIP zglobova, smanjenjem abdukcije, opozicije i fleksije palca i gubitkom pokreta zgloba ručja u svim pravcima.

Avouac i sar. su analizirali radiografije šaka kod 120 pacijenata sa SSc i utvrdili prisustvo erozije u 21%, suženje zglobnih prostora u 28%, artritisa u 18%, demineralizacije u 23%, akroosteolize u 22%, fleksionih kontraktura u 27% i kalcinoza u 23% slučajeva (102).

U ovom radu smanjen obim pokreta prstiju (preko 25% od normalnog AROM) je registrovan kod 80.0% bolesnika. Najčešće se radilo o smanjenom AROM u sitnim zglobovima palca, kažiprsta i srednjeg prsta obe ruke. Najveće smanjenje obima pokreta je iznosilo 89.0% od maksimalno mogućeg. Smanjen obim pokreta palca, kažiprsta i srednjeg prsta koji značajno umanjuje funkciju šake utvrđen je kod 64.0% ispitanika i pokazuje statistički značajnu povezanost sa zadebljanjem kože (kod 94.6%), lošijom cirkulacijom (kod 56.8%) i patološkim laboratorijskim vrednostima (kod 48.6%) koje pokazuju aktivnost bolesti, subjektivnim pogoršanjem kardioloških (prosek 2.79), digestivnih (prosek 1.66) i lokomotornih promena (prosek 1.74) od značaja za procenu težine bolesti. (Prilozi 1-8)

HAMIS (Hand Mobility In Scleroderma) test je konstruisan kao specifični test za ispitivanje preostalih funkcija prstiju, šake i delom podlaktice bolesnika sa SSc (110). Inspirisan je testovima SOFI (Signals of Functional Impairment) i KFT (Keitel Function Test) i pokazao se kao pouzdan instrument (proveren i kroz test-retest evaluaciju). Najstarija verzija HAMIS testa uzimala je za ocenjivanje 5 stavki. Sadašnja verzija sa 9 ispitivanih stavki (pokreta) daje sveobuhvatniju sliku i bolju procenu preostalih funkcija (što je potvrđeno statističkim metodama u cilju eliminisanja pristrasnosti ispitivača i uslova sredine).

U upotrebi je i modifikovani HAMIS test (mHAMIS) koji je konstruisan da bi se kroz samo 4 lako merljive stavke (fleksija, ekstenzija i abdukcija prstiju i dorzalna ekstenzija ručja) dobila relevantna klinička procena (66).

HAMIS test se smatra pogodnim za procenu globalne pokretljivosti ruku (šaka), u praćenju napredovanja SSc i efekata sprovedene terapije. Rezultati HAMIS testa ukazuju na lošije stanje kod dSSc nego kod lSSc. To je ujedno i najsenzitivniji upitnik u proceni pokretljivosti šake kod pacijenata sa lSSc tokom vremena. Mali nedostatak HAMIS testa je što nije dovoljno senzitivan da evaluiira stepen onesposobljenosti šake za pojedine ADL (66).

Sandquist i sar. su utvrdili da bolesnici sa anti-topoizomerasom I i anti-RNA polimerazom III antitelima imaju značajno viši mHAMIS u odnosu na bolesnike sa ACA (66). Bolesnici sa vaskularnim oštećenjima takođe imaju značajno viši mHAMIS u odnosu na one bez vaskularnih lezija. Zaključuju da mHAMIS test odražava aktivnost bolesti u ranoj fazi SSc. U kasnijim fazama može meriti promene nastale usled fibroze i vaskularnih oštećenja.

Procena funkcije šaka HAMIS testom u ovom radu pokazala je da 60.0% ispitanika ima oštećenje funkcije samo prstiju, 74.0% oštećenje funkcije prstiju i šake i takođe 74.0% oštećenje funkcije prstiju, šake i podlaktice. Promene su se kretale od lakih (nemogućnost samo fleksije ili ekstenzije pojedinog prsta, kod 60.0%) do teških (nemoguća pronacija i supinacija podlaktice, kao i ograničena pokretljivost većine sitnih zglobova prstiju, kod 74.0%). HAMIS upitnikom je utvrđena statistički značajna povezanost smanjenih funkcija šaka sa pokazateljima aktivnosti bolesti (zadebljanjem kože kod 96.9% ispitanika, poremećenom cirkulacijom kod 65.6% i izmenjenim laboratorijskim nalazima kod 43.8%); subjektivnim pokazateljima težine bolesti (kardiološki- prosek 2.77 i lokomotorni- prosek 1.74); sa svim prikazanim

pokazateljima kvaliteta života (HAMIS visoka značajnost za prosek 22.97 za fizičko zdravlje, prosek 75.68 za emotivno zdravlje, prosek 44.05 za prevladavanje osećaja energije ili umora, prosek 62.51 za prevladavanje pozitivnih ili negativnih emocija i prosek 41.16 za subjektivnu procenu sopstvene bolesti); sa pojedinim pokazateljima umanjene radne sposobnosti (potrebom da skрати radno vreme kod 67.6% ispitanika i smanjenim učinkom kod 75.7%). (Prilozi 1-8)

Prema Del Rosso-u i sar. morfološke promena na koži šaka i prstiju se postepeno pogoršavaju i dovode do smanjenja obima pokreta i gubitka pojedinih funkcija šaka (111). Promene se razvijaju u tri faze:

U ranoj, edematoznoj, fazi smanjena je ili onemogućena fleksija MCP zglobova i ekstenzija PIP i DIP zglobova. Značajno su otežani svi pokreti šaka.

U drugoj, sklerotičnoj (indurativnoj), fazi redukovana je fleksija u MCP, kasnije i ekstenzija u PIP i DIP i redukovane su addukcija i fleksija palca. Kada se pridruži i smanjena fleksija i ekstenzija RC zgloba nastaje kandžasta šaka. Smanjen obim pokreta prstiju i ručja, fleksione kontrakture 2-4 prsta uz ekstenziju MCP i fleksiju PIP, otežavaju hvat vrhovima prstiju (opozicija I-II i I-V) i stisak u pesnicu.

U trećoj, atrofičnoj, fazi pogoršava se kandžasta šaka, kao i pokreti u RC zglobu i pronacija / supinacija. Funkcija šake može biti potpuno izgubljena.

Značaj nađenih morfoloških i funkcijskih promena na šakama je višestruk. Rasprostranjenost promena na koži čini osnov za razlikovanje difuznog od limitiranog oblika bolesti. Promene na kapilarima i RP su dragoceni znaci za rano otkrivanje i predviđanje razvoja bolesti. Promene na mišićima i koštanozglobnom aparatu smanjuju mišićnu snagu i ograničavaju pokretljivost i uzrok su limitiranja brojnih profesionalnih i svakodnevnih životnih aktivnosti. Jedan su od uzroka fizičkih bolova, često su razlog za narušavanje estetskog izgleda i pojavu anksioznosti i depresivnosti. Povezane su sa promenama na unutrašnjim organima, pokazatelj su težine i aktivnosti bolesti i uzrok smanjenja kvaliteta života.

**Promene na plućima** su prisutne kod 80% slučajeva obolelih od SSc. Češće se javljaju kod obolelih sa dSSc i sa prisutnim antitelima na topoizomerazu I. Manifestuju se kao intersticijalna bolest pluća i kao plućna arterijska hipertenzija (4, 112, 113). Rede plućne manifestacije su aspiracioni pneumonitis (komplikacija hroničnog gastroezofagealnog refluksa), plućno krvarenje usled endobronhijalne telangiektazije,

obliterativni bronhiolitis, pleuralne reakcije i spontani pneumotoraks. Učestalost karcinoma pluća je povećana.

U ranoj fazi bolesti nastaje infiltracija alveolarnih zidova T limfocitima, makrofazima i eozinofilima. Sa progresijom bolesti razvijaju se intersticijalna fibroza i vaskularna oštećenja. Nastaju zadebljanje alveolokapilarne membrane, peribronhijalna i pleuralna zadebljanja, fibroza intersticijuma sa akumulacijom kolagena i drugih proteina matriksa i bujanje epitela bronhiola. Zbog razaranja interalveolarnih pregrada razvija se emfizem (114, 115).

Plućna arterijska hipertenzija (porast pritiska u plućnoj arteriji preko 25 mmHg) se može razviti istovremeno saILD ili nezavisno od toga. Posledica je promena na malim arterijama i arteriolama pluća u vidu suženja i zadebljanja intime, iskidanog elastičnog sloja i hipertrofije mišićnog sloja. Kateterizacija desnog srca je zlatni standard za dijagnozu PAH (116, 117, 118, 119).

Restriktivna insuficijencija plućne ventilacije nastaje zbog difuzne fibroze intersticijuma, zadebljanja alveolarne membrane i peribronhijalne i pleuralne fibroze (120). Praćena je smanjenjem forsiranog vitalnog kapaciteta, rezidualnog volumena i totalnog plućnog kapaciteta, smanjenjem komplijanse pluća, smanjenjem difuzije za ugljenmonoksid i parcijalnog pritiska kiseonika. U proceni plućne funkcije,  $DL_{CO}$  je pokazatelj vaskularnog oštećenja, a FVC pokazatelj restriktivnog oštećenja (intersticijalna fibroza) (72, 121, 122). Plućna funkcija se, prema većini autora, smatra umanjenom ako je  $DL_{CO}$  manji od 75% (113).

Na radiografiji pluća obolelih od SSc, vide se trakasta zasenčenja ili sačaste promene najizraženije u donje dve trećine pluća (123).

Kompjuterizovana tomografija visoke rezolucije grudnog koša otkriva početne promene na plućima koje se na Rtg snimcima ne vide (124). Vidljiva su zadebljanja interlobularnih septi, subpleuralne ciste, područja slična pčelinjem saću, subpleuralni mikronoduli, medijastinalna limfadenopatija, bronhiektazije, bronhioloektazije i promene u vidu mlečnog stakla (engl. ground glass). Smatra se da je HRCT zlatni standard za dijagnozuILD u SSc (125).

Ultrazvuk pluća je kao dijagnostička metoda ređe u upotrebi u SSc, a kod intersticijalne fibroze prepoznaje i kvantifikuje znak kometinog repa (B-linije) koji nastaje zbog zadebljanja interlobularnog septuma (4, 126).

Dumitrescu i sar. su kod 173 bolesnika sa SSc i sa kliničkom sumnjom na PAH radili kateterizaciju desnog srca i neinvazivne testove za procenu plućne funkcije (127). Kod 27.8% ispitanika su utvrdili postojanje PAH, a kod 5.8% postkapilarnu plućnu hipertenziju. Maksimalne vrednosti  $VO_2$  najviše koreliraju sa plućnim arterijskim pritiskom, transpulmonalnim gradijentom pritiska i plućnim vaskularnim otporom. Visoku senzitivnost i specifičnost za detekciju PAH ima max. $VO_2$  (osetljivost 87.5%, specifičnost 74.8% na nivou praga od 13.8 ml/min/kg). Zaključuju da navedeni neinvazivni testovi imaju značajno mesto u dijagnostici PAH kod obolelih od SSc.

Michelfelder i sar. su poredili 27 obolelih od SSc sa PAH sa 24 obolela sa PAH i ILD (128). Bolesnici sa PAH i ILD imali su značajno kraće preživljavanje, manje vrednosti forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi ( $FEV_1$ ) i manji  $DL_{CO}$  u odnosu na bolesnike sa izolovanim PAH. Visok nivo antitela protiv angiotenzina i endotelnih receptora je prediktor povećane smrtnosti kod svih pacijenata sa PAH, ali bez razlike između pacijenata sa izolovanim PAH ili kombinovanim PAH sa ILD.

Duarte i sar. su pratili stanje 87 obolelih od SSc i kod 24% utvrdili postojanje PAH (129). Kod 44% bolesnika sa PAH utvrdili su insuficijenciju plućne ventilacije restriktivnog tipa.

Zhu i sar. su poredili nalaze ultrazvuka pluća i srca kod 90 bolesnika sa SSc. PAH je nađena kod 27% ispitanika (130). Zaključuju da je ultrazvuk grudnog koša koristan u proceni ILD i da indirektno procenjuje stanje plućnog arterijskog pritiska i funkcije desne komore. Integrisana upotreba ultrazvuka grudnog koša i ehokardiografije daje dragocene podatke o stepenu kardiopulmonalnih oštećenja kod SSc.

Salaffi i sar. su ispitivali CT i plućne funkcije kod 126 bolesnika sa SSc (131). Utvrdili su kod 94.3% bolesnika postojanje ILD i značajnu povezanost sa  $DL_{CO}$  i FEV. CT promene su ocenjivane prema kvalitetu prisutnih promena: mlečno staklo - 1 bod, nepravilne ivice pleure - 2 boda, septalne / subpleuralne linije - 3 boda, promene tipa pčelinjeg saća - 4 boda, subpleuralne ciste - 5 bodova. Raširenost (uznapredovalost) SSc je bodovana prema broju bronhopulmonalnih segmenata koji su zahvaćeni za svaku gore opisanu abnormalnost: 1-3 segmenta ocena 1, 4-9 ocena 2, više od 9 ocena 3. Zatim je težina i raširenost bolesti kalkulisana kao totalni CT skor od 0 do 30.

Markusse i sar. su kod 287 bolesnika sa SSc ispitivali odnos vrednosti pojedinih antitela i kapilaroskopskog nalaza (132). Povišene vrednosti anti-centromernih antitela (ACA) je imalo 37% ispitanika, a anti-Scl-70 24%. Kapilaroskopijom je nađen

specifičan nalaz kod 88% ispitanika, od toga rane promene kod 10%, aktivne kod 42% i kasne kod 36%. ILD imalo je 51% ispitanika, smanjenu  $DL_{CO}$  59% i povećan sistolni plućni arterijski pritisak 16% ispitanika. Zaključuju da su kod svih bolesnika sa SSc nađena specifična antitela, a najčešće ACA i anti-Scl-70. Povezanost između promena na kapilarima i kardiopulmonalnih poremećaja je nezavisna od prisustva specifičnih antitela što ukazuje da je mikroangiopatija važan uzrok oštećenja organa obolelih od SSc.

Bečvář i sar. su ispitivali povezanost promena na kapilarima sa plućnim funkcijama kod 42 bolesnika sa SSc i sa intersticijalnom fibrozom pluća (133). Rane kapilaroskopske promene imalo je 7.5% ispitanika, aktivne 30%, kasne 58%, a nespecifičan ili normalan nalaz je imalo 37.5% ispitanika. Kod osoba sa izmenjenim kapilarima nađen je blag do umeren alveolitis i smanjen  $FEV_1$ , FVC i  $DL_{CO}$ . Nije nađena statistički značajna povezanost između promena na kapilarima i poremećenih plućnih funkcija, osim neznatna za dispneju i alveolitis. Baveći se istom problematikom, slične rezultate su dobili i Castellví i sar. (134).

Pettersson i sar. su analizirali izjave 106 bolesnika sa SSc u vezi sa fizičkom sposobnošću, aktivnošću, vežbanjem i vremenom koje provode u sedećem položaju (135). Na osnovu plućnih testova, podeljeni su na grupu sa normalnim ili lako poremećenim funkcijama i na grupu sa umereno ili jako poremećenim funkcijama. Bolesnici sa SSc su značajno češće izjavili da imaju ograničenja za fizičke aktivnosti (šetnju, trčanje) u odnosu na kontrolnu, podjednako u obe navedene grupe. Kao ograničavajuće faktore za fizičke aktivnosti bolesnici sa lakšim poremećajima plućnih funkcija su navodili različite bolove, a sa težim poremećajima kardiopulmonalne tegobe i smanjenu mišićnu snagu. Slične rezultate su nekoliko godina ranije utvrdili Lumetti i sar. (136).

Na respiratornom sistemu, od subjektivnih tegoba, najveći broj naših ispitanika je prijavio kašalj (suvi ili sa iskašljavanjem) i nedostatak vazduha pri naporu, ređe u mirovanju (TIFS upitnik).

Najučestalije objektivne promene su otkrivene kompjuterizovanom tomografijom i rentgenskim pregledom (fibroza intersticijuma, mrljasta zasenčenja u vidu "mlečnog stakla", promene tipa "pčelinjeg saća"...). Ove promene su praćene smanjenim difuznim kapacitetom za ugljenmonoksid i smanjenim forsiranim vitalnim



kapacitetom. U proceni plućne funkcije, DL<sub>CO</sub> se uzima kao pokazatelj vaskularnih oštećenja, a FVC kao pokazatelj restriktivnih oštećenja (intersticijalna fibroza).

Pogoršanje stanjana respiratornom sistemu (i subjektivno i objektivno) kod obolelih od SSc je bilo statistički značajno povezano sa prisustvom osteoporoze. Subjektivno pogoršanje respiratornih tegoba je bilo statistički značajno povezano i sa smanjenom snagom testiranih mišića (ADDP i OPP) i sa artrotičnim promenama na šakama. (Prilozi 1-8)

**Promene na srcu**, kod bolesnika sa SSc, su prisutne u 10-15% slučajeva tokom prve 3 godine bolesti, pretežno kod dSSc. Promene su u vidu perikarditisa, miokardijalne fibroze, oštećenja krvnih sudova srca, poremećaja u provodnom sistemu i dekompenzacije srca (137).

Manifestacije na perikardu mogu biti: akutni perikarditis, fibrinozni perikarditis, vlaknasti perikarditis, perikardne priraslice, perikardni izliv i perikardna tamponada. Mogu biti asimptomatske i mogu se javiti i pre manifestacija na koži (4, 112, 113).

Na miokardu nastaje degeneracija mišićnih vlakana sa nepravilnim područjima intersticijalne fibroze naročito perivaskularno (112, 113). Prisutna fibroza miokarda obe komore praćena je sistolnom i / ili dijastolnom disfunkcijom, smanjenom ejectionom frakcijom i kongestivnom srčanom insuficijencijom. Zahvaćenost srca kod bolesnika sa SSc se ispoljava i kao postojanje klinički značajne aritmije i  $EF \leq 40\%$  (5, 6).

Dijastolna disfunkcija otkrivena je u više od polovine bolesnika sa SSc, sa ili bez ishemije miokarda, a korelira sa težinom kožnih promena. Koegzistencija bolesti miokarda i miozitisa ukazuje na to da možda postoji povezanost između miokarditisa i perifernog miozitisa (138).

Promene na krvnim sudovima se ispoljavaju spazmom krvnih sudova što dovodi do nekroze sa slikom infarkta miokarda (113). Zid manjih koronarnih arterija i njihovih intramiokardnih grana može biti zadebljao. Prevalencija aterosklerotične bolesti koronarnih arterija nije povećana u SSc, ali je kod bolesnika sa SSc i koronarnom bolešću verovatnoća koronarnih vazospazama značajno veća nego u opštoj populaciji.

Opisana su i nodularna zadebljanja mitralnih, trikuspidnih i aornih zalistaka koja se na UZ manifestuju kao pojava regurgitacije (139).

Poremećaji u provodnom sistemu nastaju usled privremeno ili trajno otežanog provođenja impulsa na putu od sinusnog čvora do završetaka Purkinjeovih vlakana.

Manifestuju se kao aritmije (atrijalna i ventrikularna tahikardija, flater i fibrilacija) ili srčani blokovi (140, 141).

Arterijska hipertenzija, insuficijencija leve komore, plućna hipertenzija i plućno srce mogu biti posledica oštećenja bubrega odnosno plućnog parenhima, kao sekundarna manifestacija (142).

Ispitujući učestalost oštećenja srca kod 393 bolesnika sa SSc, Fernández i sar. su utvrdili da su oštećenja prisutna kod 44% ispitanika (142). Najčešći nalazi su mitralna regurgitacija (67%), promene u provodljivosti impulsa (45%) i dijastolna disfunkcija leve komore (40%). Promene na perikardu, srčana insuficijencija i brži razvoj bolesti su češći u dSSc. Promene na srcu su uzrok smrtnog ishoda kod 20% ispitanika sa SSc.

Methia i sar. su tokom 3.5 godina obradili 234 bolesnika sa SSc (205 žena i 29 muškaraca) i pregledali putem EKG i UZ srca u potrazi sa poremećajima u srčanom radu (143). U 50 ispitanika je urađen i holter EKG. Poremećaji sprovođenja (AV blok I st, Mobitz 1, LBBB, RBBB, LAHB) su nađeni kod 11.5% ispitanika, a pretkomorske i komorske ekstrasistole (SVES i VES) kod 12,8% ispitanika. Nije bilo AV blokova višeg stepena. Autori zaključuju da su poremećaji ritma i sprovođenja često prisutni u SSc i da utiču na vitalnu prognozu.

Meune i sar. su ispitivali sistolnu i dijastolnu funkcije desne i leve srčane komore, koristeći ehokardiografiju i tkivni doppler ehokardiografski indeks kod 212 obolelih od SSc (144). U odnosu na kontrolu, pacijenti sa SSc su imali značajno manju kontraktilnost desne komore, uvećane pretkomore i ukupnu dijastolnu disfunkciju. Registrovane su i promene u kontraktilnosti i dijastoli leve komore. Kontraktilnost desne komore izražena ehokardiografskim indeksom bila je statistički značajno povezana sa kontraktilnošću leve komore. Dijastolno oštećenje desne komore je bilo povezano sa povišenim sistolnim plućnim arterijskim pritiskom. Kod 27 pacijenata kod kojih je dokazana PAH, utvrđena je značajno smanjena dijastolna funkcija leve komore, smanjena ukupna kontraktilnost desne komore i smanjena dijastolna funkcija desne komore. Zaključuju da je kod bolesnika sa SSc dominantno oštećena dijastolna funkcija desne komore.

Riccardi i sar. su kod 30 bolesnika sa neidentifikovanom bolesti vezivnog tkiva u riziku od SSc (ranije poznata kao vrlo rana SSc) i 30 kontrolnih osoba, ispitivali prevalenciju sistolne i dijastolne disfunkcije desne i leve komore pomoću standardne ehokardiografije i tkivnog dopplera (145). Standardnom ehokardiografijom nije nađena

bilo kakva razlika među posmatranim grupama. Tkivni doppler kod obolelih otkriva blagu biventrikularnu sistolnu i dijasistolnu disfunkciju u odnosu na kontrolu.

Soulaidopoulos i sar. smatraju da kod obolelih od SSc stepen perifernih mikrovaskularnih promena odražava težinu bolesti, posebno u pogledu kardiopulmonalnih komplikacija opasnih po život (146). Kapilaroskopija nokatne ploče, kao ustaljena neinvazivna metoda, može poslužiti za identifikaciju pacijenata sa povećanim rizikom od komplikacija na visceralnim organima.

Markusse i sar. su obradili 287 bolesnika sa SSc i logističkom regresijom utvrdili povezanost kardiopulmonalnih promena sa promenama na kapilarima i pojavom pozitivnih specifičnih antitela za SSc (132). Zaključuju da su bila zastupljena sva specifična auto-antitela, sa najvećom prevalencijom ACA (37%) i anti-Scl-70 (24%). Promene na kapilarima utvrđene kod 88% ispitanika (10% je imalo rane promene, 42% aktivne i 36% kasne promene po Cutolo-u) su značajno povezane sa intersticijalnom fibrozom pluća. Fibroza pluća utvrđena kod 51% ispitanika (59% je imalo sniženje DL<sub>CO</sub>) je bila statistički značajna nezavisno od tipa antitela. Konstatuju da je mikroangiopatija važan uzrok oštećenja unutrašnjih organa u SSc.

Giacomelli i sar. su ispitivali kod 16 bolesnika sa SSc farmakološki stres, perfuziju tokom odmora i MRI srca (147). Nijedan ispitanik nije pokazivao znake i simptome srčanog oboljenja. EKG i UZ srca su bili normalni. Defekti stres perfuzije leve komore otkriveni su kod 6 od 16 bolesnika (37.5%) u dva različita oblika: subendokardni i / ili srednji miokardni. Zaključak je da je farmakološka stres perfuzija pouzdana i osetljiva tehnika za neinvazivnu procenu srčanih oboljenja kod SSc.

Promene na srcu, u našem ispitivanju, su se manifestovale subjektivno kao stezanje u grudima i dispneja pri naporu, a objektivno nenormalnostima na EKG (poremećaji ritma, atrioventrikularni blokovi različitog stepena i promene suspektne na ishemiju miokarda) i na ehokardiogramu (promene na endokardu i miokardu).

Patološke promene sistolnog TA su kod bolesnika sa SSc bile statistički značajno povezane sa zadebljanjem kože, EKG promene sa oštećenim kapilarima i smanjenom funkcijom ADDP, tahikardija sa smanjenom funkcijom ADDP i sa smanjenom pokretljivošću mišića podlaktica. Subjektivne tegobe kardiovaskularnog sistema od značaja pri proceni težine bolesti su bile statistički značajno povezane sa zadebljalom kožom, izmenjenim kapilarima, smanjenom snagom FDS i OPP i smanjenjem obima pokreta prstiju, šaka i podlaktica. (Prilozi 1-8)

**Oštećenje gastrointestinalnog trakta** je, posle kožnih promena, najčešća manifestacija SSc. Promene su u usnoj duplji, jednjaku, želucu, tankom i debelom crevu. Manifestuju se istanjenom sluzokožom, atrofijom mišićnog sloja, proliferacijom kolagena u lamini propriji, submukozi i serozi, vaskulopatijom malih krvnih sudova, ulceracijama, krvavljenjima, smanjenjem peristaltike, proširenjem, atonijom i malapsorpcijom (4, 148, 149, 150).

Zahvaćenost jednjaka je prisutna kod 75-90% bolesnika sa SSc, želuca kod 50%, tankog creva kod 40-70%, debelog creva kod 20-50%, a anorektalnog dela kod 50-70% (4, 113, 149).

Kod većine bolesnika razvija se GERD (engl. gastroesophageal reflux disease). Nastaje smanjenje snage i tonusa donjeg ezofagealnog sfinktera uz proširenje distalnog dela jednjaka što izaziva refluks (vraćanje) želudačnog sadržaja i umanjeno pražnjenje jednjaka zbog smanjene pokretljivosti u donje 2/3 jednjaka (atonija donjeg dela jednjaka) (112, 149, 151, 152).

Ekstaezofagealne manifestacije GERD uključuju promuklost, hronični kašalj i aspiracioni pneumonitis, koji mogu pogoršati ILD. Kompjuterizovanom tomografijom otkriva se dilatirani jednjak sa intraluminalnim vazduhom. Teški erozivni ezofagitis se može videti na endoskopiji i kod pacijenata sa minimalnim simptomima SSc. Hronični GERD se može komplikovati sa Barrett-ovim jednjakom što je povezano sa povećanim rizikom od adenokarcinoma (153, 154, 155).

Lepri i sar. su sprovedli ezofagealnu i anorektalnu manometriju kod 59 bolesnika sa vrlo ranom SSc (156). Podaci su poređeni sa drugim znacima bolesti. U jednjaku je nađeno statistički značajno smanjenje peristaltike i pritiska. Maksimalni i srednji pritisak donjeg ezofagealnog sfinktera su bili značajno niži kod bolesnika sa nižim  $DL_{CO}$  ( $DL_{CO} < 80\%$ ). Bolesnici sa boljim  $DL_{CO}$  ( $DL_{CO} > 80\%$ ) su pokazali samo abnormalnu peristaltiku. Analni pritisak na 4.3 cm i 2 cm od analne ivice i analnog kanala bio je statistički značajno snižen. Zaključuju da se i kod vrlo rane SSc javljaju promene u gastrointestinalnom traktu.

Lahcene i sar. su kod 194 bolesnika sa SSc uradili gastroezofagealnu endoskopiju i manometriju jednjaka (157). Poremećena motorika jednjaka je potvrđena kod 80.9 % ispitanika, manji poremećaj sfinktera manometrijski je potvrđen kod 60.8%, disfagija kod 46.9%, refluksni ezofagitis kod 37.6%. Zaključuju da su promene jednjaka u SSc česte i da je manometrija značajan pregled koji može biti u upotrebi i

kao skrining metoda. Thonhofer i sar. donose isti zaključak uz akcenat na sprovođenje rane endoskopije u cilju pravovremenog otkrivanja GIT promena u SSc (158).

Zhang i sar. su ispitivali odnos gastroezofagealnog refluksa i disfagije i ILD kod 1043 obolela od SSc (prosečne starosti 55.7 god., prosečnog trajanja bolesti 10.8 god.) (159). Plućnu fibrozu na radiografiji pluća i smanjen FVC ispod 70% imalo je 25% ispitanika. Kod svih ispitanika sa sniženim FVC bile su prisutne i tegobe u vidu otežanog gutanja i buđenja zbog osećaja davljenja, a objektivno je utvrđena post-ezofagealna dilatacija i dismotilitet jednjaka. Vrednosti topoizomeraze I nisu pokazale povezanost sa progrediranjem promena na jednjaku ili plućima. Zaključuju da je pojava poremećenog motiliteta jednjaka bila povezana sa smanjenjem FVC.

Promene na GIT su naši ispitanici osećali u vidu otežanog gutanja, bolova iza grudne kosti pri gutanju i gorušice. Objektivno su promene potvrđene kod 61.5% ispitanika kojima je rađen endoskopski pregled jednjaka. Promene su bile u vidu poremećenog motiliteta, suženja i izmenjene sluzokože.

Kod bolesnika sa SSc nije nađena statistički značajna povezanost oštećenog jednjaka sa patološkim promenama na prstima i šakama. (Prilozi 1-8)

**Oštećenje bubrega** je prisutno kod 10-15% bolesnika sa SSc, češće kod žena sa dSSc, sa antitelima na RNA polimerazu III, sa veoma brzim širenjem zadebljanja kože u prve 2-3 godine bolesti i kod bolesnika lečenih kortikosteroidima. Klinički se manifestuje kao akutna sklerodermna renalna kriza ili kao insuficijencija bubrega sa sporom progresijom (4, 160, 161).

Osnovni poremećaj je obliterirajuća vaskulopatija sa zadebljanjem intime, fibrinoidnom nekrozom i sužavanjem lumena interlobularnih arterija uključujući i glomerularni splet i sa progresivnom redukcijom renalnog protoka krvi uz zadebljanje bazalne membrane glomerula. Nastaje jukstaglomerularna hiperplazija sa povećanim lučenjem renina i aktivacijom angiotenzina što vodi daljoj renalnoj vazokonstrikciji (4, 112, 113).

Akutna SRC se lako prepoznaje teškom kliničkom slikom maligne hipertenzije sa encefalopatijom, epilepsijom i znacima popuštanja leve srčane komore. Do uvođenja u terapiju inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE), renalne krize su bile vodeći uzrok letalnog ishoda bolesnika sa SSc. Kriza je praćena smanjenjem klirensa endogenog kreatinina, oligurijom, proteinurijom, hematurijom, trombocitopenijom i

mikroangiopatskom hemolizom. Oko 10% pacijenata sa SRC imaju normalan krvni pritisak. Drugi oblik oštećenja bubrega se postepeno razvija u vidu hronične bubrežne insuficijencije (162, 163, 164, 165).

U proceni bubrežne funkcije se koristi nivo kreatinina u serumu za izračunavanje klirensa kreatinina po Cockroft-Gault jednačini (5, 67). Ozbiljna bubrežna zahvaćenost se smatra kada je nivo serumskog kreatinina preko 1.4mg/dL i klirens 24h endogenog kreatinina ispod 70 ml/min (površina tela - kože 1.73 m<sup>2</sup> kao prosek). SRC se smatra prisutnom ako postoji akutna bubrežna insuficijencija (serumski kreatinin  $\geq$  2 mg/dL), uz pojavu maligne hipertenzije, izmereno bar dvaput sa razmakom od 12 sati, a udruženo sa stalnim abnormalnostima u urinu (hematurijom, proteinurijom).

Woodworth i sar. iznose podatke da je SRC, kao komplikacija potencijalno opasna po život, prisutna u 2-15% pacijenata sa dSSc u prvih 3-5 godina od početka bolesti (166). Verovatnoća preživljavanja je 70-82% ako se SRC javi u prvoj godini bolesti, ali se smanjuje na 50-60% kod bolesnika gde je SSc prisutna već 5 godina. Pacijenti koji ne pokazuju oporavak bubrežnih funkcija uprkos dijalizi, su kandidati za transplantaciju bubrega.

Turk i sar. su na osnovu citiranih podataka u literaturi kod 5317 obolelih od SSc analizirali učestalost SRC i njihovu vremensku prevalenciju (167). Utvrdili su da nema statistički značajne razlike kod vremenske prevalencije između dSSc i ISSc (pacijenti sa dSSc 7-9% ili pacijenti sa ISSc 0,5-0,6%) i da je stopa oboljevanja stabilna tokom vremena.

U cilju identifikacije kriterijuma za definiciju SRC, Hoa i sar. su zaključili da su podaci o hipertenziji, encefalopatiji, mikroangiopatskoj hemolitičkoj anemiji i promene dobijene pri biopsiji bubrega heterogeni i da je neophodno hitno doneti konsenzus o definiciji SRC (168).

Hronično oboljenje bubrega kod SSc uprkos smanjenju glomerularne filtracije može biti praćeno normalnim vrednostima kreatinina u serumu. Gigante i sar. kao bolji pokazatelj stanja bubrežnih funkcija smatraju vrednost klirensa inulina. U praksi je, za procenu bubrežne funkcije kod SSc, najviše u upotrebi Cockroft-Gault formula (169).

Ranivoharisoa i sar. prikazuju atipičan slučaj SRC kod bolesnika bez kožnih i bez seroloških manifestacija bolesti (170). Pacijent je tretiran inhibitorima ACE i hemodijalizama. Nakon 6 meseci javljaju se digitalne ulceracije. Zaključuju da kod SRC kožne i serološke manifestacije nisu neophodno prisutne.

Suebme i sar. korišćenjem zlatnog standarda skeniranja bubrega pomoću tehnećijum-99 (Tc-99m DTPA) kod 76 bolesnika sa SSc našli su gnačajno sniženje glomerularne filtracije (prosečna vrednost  $100.1 \pm 27.6 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ) (171). Sniženje glomerularne filtracije praćeno je statistiĉki znaĉajnim povećanjem sistolnog arterijskog pritiska.

Promene na bubrezima su, merenjem klirensa kreatinina, utvrđene na 26.0% naših ispitanika. Nađena je statistiĉki znaĉajna povezanost sa zadebljalom kožom i sa smanjenom funkcijom ADDP. (Prilozi 1-8)

**Težina bolesti** je pojam koji se kod SSc odnosi na ukupni uticaj bolesti na funkciju organa zbog aktivnosti bolesti (potencijalno reverzibilne promene) i morfoloških i funkcionalnih oštećenja (ireverzibilne promene) izazvanih tokom bolesti. Najveća prepreka preciznom određivanju težine bolesti je otežano razlikovanje posledica zbog aktivne progresije SSc - aktivnosti, od trajnih oštećenja organa koja se ni posle terapije ne mogu popraviti (69, 172).

Primeri za aktivnost bolesti (potencijalno reverzibilne promene) su promene na koži, krvnim sudovima, mišićima, TFR, DU i pojava zapaljenja zglobova, kao i određene promene na srcu, plućima i digestivnom traktu. Akroosteoliza se prema Arana-Ruiz-u smatra znakom aktivnosti bolesti (173).

Primeri za ireverzibilna oštećenja su kontrakture zglobova, amputacija prstiju, kalcinoza, suženje jednjaka, ILD - fibroza i PAH. Ukupni efekat aktivnosti bolesti i oštećenja predstavlja težinu bolesti. Trenutno se radi na razvijanju indeksa oštećenja bolesti kod SSc pod pokroviteljstvom Svetske Zdravstvene Organizacije. RP nije ukljućen među pokazatelje aktivnosti bolesti, ali jeste u mnoge testove za merenje težine bolesti kroz deo koji pokazuje vaskularne komplikacije (174, 175).

Medsger je predložio kriterijume za postavljanje dijagnoze SSc praćenjem promena na različitim organskim sistemima koji učestvuju u proceni težine bolesti. Za procenu kožnih promena posmatrani su mRSS, DU, ožiljne promene ili gangrena prstiju. Za procenu muskuloskeletne zahvaćenosti mialgija, slabost mišića, artralgija ili artritis, kao i kontraktura prstiju. Zahvaćenost GIT vršena je procenom gorušice, disfagije, pseudo-okluzije ili analne inkontinencije. Zahvaćenost pluća merenjem DL<sub>CO</sub> (loš nalaz je manji od 60%) i PAH (loš nalaz je pritisak u plućnoj arteriji preko 35mmHg). Zahvaćenost srca pojavom AV bloka II ili III stepena, devijacijom osovine

na levo, pojavom umerene do značajne efuzije perikarda preko 1 cm na UZ, smanjenjem EF komora ispod 50%. Bubrežna zahvaćenost praćena je kroz vrednosti kreatinina u serumu preko 1.3 mg/dL ili vrednostima proteina u urinu preko 1+ (174, 176, 177).

Ispitivanjem stanja kože, krvnih sudova, mišića, koštanozglobnog sistema, zatim promena na unutrašnjim organima (pluća, srce, jednjak, bubrezi), dobija se uvid o rasprostranjenosti morfoloških promena na pojedinim organima i organskim sistemima i o gubitku funkcija tih organa. Na taj način i uz rezultate EScSG indeksa aktivnosti bolesti (Valentini) moguće je, u proceni težine bolesti, odrediti udeo ireverzibilnih oštećenja od potencijalno reverzibilnih aktivnih promena (178, 179).

U proceni težine bolesti i za ocenu subjektivnog doživljavanja bolesti, uglavnom su u upotrebi SySQ upitnik i TIFS upitnik.

SySQ upitnik su sastavili Ruof i sar. i on je u praksi potvrđen kao validan i pouzdan instrument u merenju težine promena u sistemske sklerozi (180). Opšte promene se prate kroz pojavu bola, ukočenosti i kožnih promena; gastrointestinalne promene kao gorušica, vraćanje progutane hrane - regurgitacija i otežano gutanje čvrste ili tečne hrane; kardiopulmonalne tegobe kao dispneja i simptomi od strane gornjih disajnih partija (kašalj, iskašljavanje i ograničen udisaj); lokomotorne promene kao smanjena snaga, kontraktura i otežana motorika. I pored nekih uočenih nedostataka ovog upitnika (komplikovan za svakodnevnu praksu, nema praćenje bubrežnih funkcija, neprecizna procena RP), smatra se da je procena težine bolesti ovakvim upitnikom sasvim zadovoljavajuća.

SySQ ocene opštih promena su u visokoj korelaciji sa socijalnim aspektima SF-36 upitnika za procenu kvaliteta života. Ocene koštano-mišićnih promena su u visokoj korelaciji sa emocionalnim aspektima SF-36 upitnika. Ocene kardiopulmonalnih promena su u visokoj korelaciji sa funkcionalnim kapacitetom na SF-36 upitniku. Jedino gastrointestinalne ocene SySQ upitnikom nisu bile statistički značajno povezane sa SF-36 upitnikom (181).

Uras i sar. su koristeći u praksi Italijansku verziju SySQ upitnika, na 115 ženskih ispitanika (68 sa ISSc, 47 sa dSSc), validirali (eksterno i interno) prevod originalne verzije i potvrdili da se ovaj upitnik kao bolest-specifični alat može koristiti u svakodnevnom radu u proceni stepena onesposobljenosti bolesnika sa SSc (182).

Upitnik za ocenu težine i funkcijske sposobnosti - TIFS je nastao od SySQ upitnika. TIFS upitnik su Ostojić i sar. registrovali kao originalno sredstvo koje



procenjuje težinu bolesti i funkcijsku sposobnost bolesnika sa SSc u celini. Upitnik je adaptiran i prilagođen našim ispitanicima za lakše korišćenje (68, 69, 70). Osetljiv je i pouzdan pokazatelj težine bolesti i funkcijske sposobnosti kao i promena težine bolesti u toku razvoja SSc. TIFS upitnik, slično SySQ upitniku, obrađuje pitanja koji se odnose na subjektivno doživljavanje promena na respiratornom, kardiovaskularnom, digestivnom i lokomotornom sistemu.

Procena težine bolesti naših ispitanika je rađena na osnovu subjektivnog doživljaja bolesti (upitnik TIFS), izmerenih ireverzibilnih oštećenja i pokazatelja trenutne aktivnosti bolesti (potencijalno reverzibilne promene).

Ispitanici su popunjavali i SySQ i TIFS upitnik za procenu težine bolesti SSc, ali su odgovori (kao i sama pitanja) bili veoma slični, pa je radi lakše statističke obrade sve objedinjeno i prikazano u vidu rezultata TIFS upitnika koji je kulturološki bio prikladniji za našu populaciju. Iz ovog upitnika posebno su obrađena pitanja vezana za poremećaj funkcije šake i prstiju. Za procenu težine bolesti obrađena su sva pitanja iz TIFS upitnika.

Najučestalije subjektivne tegobe su se odnosile na kardiovaskularni sistem (stezanje u grudima, dispneja pri naporu). Slede tegobe od strane disajnih organa (kašalj, iskašljavanje, nedostatak vazduha pri naporu...). Otežano gutanje, bolovi iza grudne kosti pri gutanju i gorušica su najčešće tegobe od strane digestivnih organa. U visokom procentu prisutne su i smetnje od strane lokomotornog sistema (držanje i ispadanje predmeta iz ruku, otežano obavljanje kućnih poslova, smanjena snaga mišića, kontrakture...).

Bol, kao još jedan subjektivni pokazatelj težine i aktivnosti bolesti, je ispitivan upitnicima za ocenu kvaliteta života (opšti bol) i za ocenu težine bolesti (bol u prstima šaka). Pokazalo se da je u preko 65% naših ispitanika bio prisutan bol umerenog ili jakog intenziteta.

Među objektivnim promenama na šakama, najveći uticaj na težinu bolesti su imali zadebljanje kože na prstima “nesraslo za dublje slojeve” i “sraslo za dublje slojeve”, promene na kapilarima, smanjenje obima pokreta i smanjenje mišićne snage.

Od promena na respiratornom sistemu, najčešće objektivne pojave od uticaja na težinu bolesti su promene otkrivene Rtg pregledom i CT-om pluća i smanjenjem  $DL_{CO}$  i FVC.

Među promenama na srcu koje utiču na težinu bolesti su poremećaji u provodnom sistemu, oštećenja koronarnih krvnih sudova i promene na endokardu i miokardu.

Hipomotilitet jednjaka je najznačajnija promena na GIT, od objektivnog uticaja na težinu bolesti.

Na težinu bolesti je od uticaja bilo i nađeno smanjenje klirensa kreatinina kao objektivni pokazatelj oslabljene funkcije bubrega.

Utvrđena je statistički značajna povezanost subjektivnih kardioloških tegoba (od značaja za ocenu težine bolesti) sa zadebljalom kožom, izmenjenim kapilarima, oslabljenim FDS i OPP i smanjenim obimom pokreta prstiju (uključujući i nalaz na HAMIS testu). Subjektivne tegobe od strane respiratornog sistema su bile statistički značajno u vezi sa slabljenjem ADDP, OPP, pojavom artritisa / artroze i osteoporoze. (Prilozi 1-8)

Sistemska skleroza je hronična, progresivna bolest cikličnog toka sa smenjivanjem perioda egzacerbacije i remisije bolesti. Promene koje nastaju u periodima **aktivacije patološkog procesa** mogu se, spontano ili pod uticajem terapije, smanjiti, potpuno nestati ili ostaviti stalne, morfološke ili funkcijske posledice (potencijalno reverzibilni period). Oštećenja prisutna u periodu remisije bolesti su ireverzibilna, nastala ranijim tokom bolesti (183).

Nekada je vrlo teško razlikovati epizode pogoršanja od perioda remisije što otežava opisivanje i precizno stepenovanje aktivnosti bolesti jer je zapaljenje vrlo blago i laboratorijski pokazatelji kao CRP ili SE su uglavnom normalnih vrednosti (posebno kod pacijenata sa ISSc koja dugo traje (181). Kod drugih reumatskih bolesti ili bolesti vezivnog tkiva (npr. sistemski eritemski lupus ili reumatoidni artritis) zapaljenje ima ključnu ulogu, a faze mirovanja ili pogoršanja se mogu lako razlikovati. To je ujedno (prema nekim autorima) i razlog nepostojanja zlatnog standarda za procenu aktivnosti bolesti u SSc.

Mogu se, ipak, definisati dva stadijuma u SSc: prvi, potencijalno reverzibilni stadijum, u kojem aktivirane ćelije direktno ili indirektno aktiviraju ili oštećuju ćelije endotela i stimulišu fibroblaste da izazovu ekspresiju komponenata ekstracelularnog matriksa, i drugi, definitivno ireverzibilni stadijum, sa pojavom vaskularne okluzije i intersticijalne fibroze.

Bolesnicima je takođe teško da prepoznaju razliku između aktivnosti bolesti i ireverzibilnih oštećenja, pa se opšta procena lekara i pacijenata mogu značajno razlikovati (181). Lekar može bodovati ozbiljnu i aktivnu zahvaćenost unutrašnjih organa kao težu komplikaciju, a bolesnik više ocenjuje ono što oseća i može ulceraciju prstiju ili otežano gutanje teže oceniti od ozbiljnih promena na unutrašnjim organima.

Kriterijume za praćenje aktivnosti SSc su dobro definisali Valentini i sar. (European Scleroderma Study Group - EScSG - indeks aktivnosti bolesti) (184), a stepen zahvaćenosti pojedinih organa baziran na objektivnim znacima oštećenja su omogućili merljivim i testirali Medsger i sar. (185). EScSG upitnik je interno i eksterno validiran, senzitivan na promenu, lako izvodljiv u praksi i potvrđen kao upitnik koju postiže svoju svrhu, jasno meri i tačno registruje trenutnu aktivnost bolesti. Nedostatak je što ne obuhvata i procenjivanje funkcije bubrega, kao i što u pogledu procene hipokomplementemije i dalje postoje neke nesuglasice (186). Valentini i sar. su 2017. god. ponovo validirali EScSG i predložili drugačiju varijantu bodovanja (71).

EScSG upitnik se, prema velikom broju mišljenja, smatra vrednim i dostupnim instrumentom i zlatnim standardom za procenu aktivnosti SSc. On je korisno pomoćno sredstvo u kliničkoj praksi i u istraživačkom radu za procenu stanja bolesnika sa SSc (71). Vrednosti indeksa su značajno više kod dSSc u odnosu na lSSc. Autori tvrde da je ovim indeksom apsolutno moguće razlikovati inaktivnu i lako aktivnu bolest od aktivne i vrlo aktivne. (187)

Iz EScSG upitnika se dobijaju podaci o stepenu i rasprostranjenosti promena na koži (mRSS) koje igraju centralnu ulogu u proceni aktivnosti bolesti.

Promene na kapilarima koje ukazuju na veću aktivnost bolesti su: pojava džinovskih kapilara, mikrohemoragija, mikrotromboza i početni gubitak kapilara sa avaskularnim zonama (188). Pojava mikrohemoragija i mikrotromboza najviše ukazuje na aktivnost bolesti. Broj džinovskih ćelija je u direktnoj pozitivnoj korelaciji sa vrednostima EScSG indeksa, a broj proširenih kapilara je u negativnoj korelaciji (smanjen broj proširenih kapilara ukazuje na povećanu aktivnost bolesti). Dilatirani kapilari su statistički značajno manje prisutni kod bolesnika sa DU, skleredemom i sniženim  $DL_{CO}$ .

Andracco i sar. su poredili promene na kapilarima sa aktivnošću bolesti tokom dve studije kod 122 i 97 obolelih od SSc (189). Rezultati su poređeni sa EScSG

indeksom aktivnosti. Zaključuju da su mikrohemoragije, mikrotromboze, džinovski kapilari i smanjenje broja kapilara dobri pokazatelji aktivne faze bolesti.

U proceni plućne funkcije EScSG upitnikom, DL<sub>CO</sub> se smatra pokazateljem vaskularnog oštećenja, a FVC pokazateljem restriktivnog oštećenja (intersticijalna fibroza). Procena srčane funkcije se prati poremećajem u provodnom sistemu impulsa (preko EKG i Holtera) i funkcionisanju miokarda (EF leve komore).

Neki aktivacioni markeri su povezani sa aktivnošću bolesti, npr. sIL-2r (solubilni interleukin-2 receptor), PIIINP (procolagen III aminoproteptid), anti-DNA topoizomeraza I, vWFAg (von Willebrand faktor proteptid). SE je značajno viša kod dSSc u odnosu na lSSc. Više vrednosti anti-topoizomeraza I antitela su nađene u vrlo aktivnoj bolesti (prema kliničkoj proceni) u odnosu na inaktivno oboljenje, a bili su u pozitivnoj korelaciji i sa vrednostima mRSS, DL<sub>CO</sub> i FVC (190).

Kayser i sar. su utvrdili da su serumska auto-antitela, usmerena na više intracelularnih antigena, prisutna kod više od 95% bolesnika i smatraju se znakom SSc. Oni su korisni biomarkeri za ranu dijagnozu SSc-a i povezani su sa kliničkim manifestacijama bolesti (191).

Fertig i sar. su utvrdili da povišenje serumskih nivoa sIL-2r, IL-6, IL-4, ET-1, vWFAg i PIIINP ima veze sa aktivnošću bolesti (192).

Hu i sar. su utvrdili da je porast titra anti-DNK topoizomeraze takođe povezan sa aktivnošću SSc (193).

Esposito i sar. su ispitivali ulogu smanjenja komponenti komplementa (C3 i C4) u proceni aktivnosti bolesti kod 1140 obolelih od SSc. Zaključuju da pad vrednosti C3 i C4 (hipokomplementemija) nije povezana sa aktivnošću bolesti kod obolelih od nepreklapajuće SSc (194). Procena svih ovih markera nije preporučljiva jer još nisu validirani i ne koriste se rutinski u većini centara što ograničava njihovu upotrebljivost kao uobičajenih parametara.

Aktivnost SSc se može meriti i preliminarnim indeksom predloženim od strane Evropske multicentrične studije: jedan indeks je merilo za celu populaciju sa SSc, drugi samo za lSSc, treći samo za dSSc, a sve je bodovano od 0 (bez aktivnosti) do 10 (maksimalna aktivnost bolesti) (71).

Kao prediktor aktivnosti bolesti kod lokalizovane forme bolesti može se koristiti i praćenje promene lokalne temperature putem infracrvene termografije (195).

Dva istraživanja su sprovedena da bi se uspostavili kriterijumi sa utvrđivanje aktivnosti SSc. U prvom, SCTC (Scleroderma Clinical Trial Consortium) komisija je koristila Delfi tehniku, tj. pojedini eksperti su predlagali kriterijume koji su se naknadno proveravali. U drugom, EScSG je prikupljala podatke o bolesnicima sa SSc i odabrala tri stručnjaka za determinisanje kriterijuma aktivne i neaktivne bolesti SSc (zlatni standard). EScSG index aktivnosti se pokazao kao pouzdaniji, uz zaključak da je važno da svi potrebni testovi moraju biti jevtini i laki za korišćenje (4, 196).

U ovom radu, za procenu aktivnosti bolesti je korišćen prvobitni oblik EScSG upitnika jer je nova predložena verzija još uvek u fazi provere u praktičnom radu.

Osim trajnih (ireverzibilnih) promena koje se nazivaju i samo oštećenja, u proceni težine bolesti je važno i trenutno aktivno stanje koje je potencijalno reverzibilno. Kod SSc kao autoimunske bolesti ne očekuje se potpuna remisija bolesti, ali povremene egzacerbacije patološkog procesa značajno utiču na težinu bolesti. U našem ispitivanju aktivna bolest je registrovana kod 44.0% ispitanika. Od subjektivnih tegoba kao pokazatelja aktivnosti bolesti zabeležene su tegobe od strane kože, respiratornog sistema i koštanozglobnog sistema. Najučestalije objektivne promene koje su ukazivale na aktivnost bolesti bile su, pored DU i pogoršanja promena na kapilarima, još i ubrzana SE, povećanje CRP i antitela ANA, anti-Scl-70 i ACA. Među promenama na kapilarima koje ukazuju na veću aktivnost bolesti registrovani su: džinovski kapilari, mikrohemoragije i mikrotromboze i početne avaskularne zone.

Kod bolesnika sa SSc je, tokom analize parametara aktivnosti bolesti, nađena statistički značajna povezanost kožnih promena sa smanjenim obimom pokreta ispitivanih mišića (uključujući i na HAMIS testu), vaskularnih promenama sa RP, akroosteolizom, oslabljenim OPP i smanjenim obimom pokreta ispitivanih prstiju. Koštanozglobne promene su bile u statistički značajnoj vezi sa slabim ADDP i akroosteolizom. Patološki nalazi laboratorijskih pretraga su bili statistički značajno povezani sa oštećenjem kapilara, slabljenjem svih testiranih mišića i smanjenim obimom pokreta ispitivanih prstiju, šaka i podlaktica na HAMIS testu. (Prilozi 1-8)

Postoje brojne definicije **kvaliteta života** koje obuhvataju različite subjektivne i objektivne pokazatelje, često međusobno dosta različite. U početku se kvalitet života svodio na društveni standard i bio predmet istraživanja ekonomskih nauka, kasnije se započinje sa istraživanjem potreba i zadovoljstava čoveka, pa se u istraživanja uključuje

i sociologija. Pravi se jasna razlika između objektivnog i subjektivnog kvaliteta života, da bi se krajem prošlog veka pojavila i treća dimenzija kvaliteta života, koja se odnosi na kvalitet životne sredine. Poslednjih nekoliko godina kao četvrta dimenzija kvaliteta života uvode se nauka i tehnološki razvoj (197).

Prema definiciji grupe WHOQoL iz 1995. god. "kvalitet života predstavlja individualnu percepciju svoje životne pozicije u kulturi i sistemu postojećih vrednosti i uspostavlja pokazatelje koji pokazuju kako bolesnici funkcionišu i koliko bolest ograničava njihove aktivnosti". WHOQoL je višedimenzionalni koncept, koji uključuje tri glavna vida kvaliteta života: telesno-pokretni, psihološki (emocionalni i kognitivni) i socijalni (198).

Na osnovu analize brojnih studija i definicija kvaliteta života, Cummins konstatuje da se u većini istraživanja javljaju sedam osnovnih područja: 1. zdravlje, 2. emocionalno blagostanje, 3. materijalno blagostanje, 4. bliski odnosi s drugim ljudima (porodica, prijatelji, partner, značajne osobe), 5. produktivnost, 6. društvena zajednica i 7. sigurnost (199).

Lane, citiran kod Christopha i Nolla 2003. zaključuje: „Kvalitet života je, i objektivan i subjektivan, u osnovi zbir sedam dimenzija: materijalnog blagostanja, zdravlja, produktivnosti, intimnosti, sigurnosti, zajedništva i emocionalnog blagostanja” (200).

Diskusija o subjektivnom i objektivnom kvalitetu života, može se podeliti na istraživanja: (a) samo subjektivne percepcije spoljašnjih uslova kvaliteta života, (b) subjektivne percepcije u odnosu prema objektivnim indikatorima, (c) subjektivne percepcije i objektivnih pokazatelja kombinovanih u okviru jedinstvenog indeksa kvaliteta života i (d) samo objektivnih indikatora uslova života (200).

Jednu od sveobuhvatnih definicija kvaliteta života iznose Felce i Perry definišući kvalitet života kao “sveukupno opšte blagostanje, koje uključuje objektivne činioce i subjektivno vrednovanje fizičkog, materijalnog, socijalnog i emotivnog blagostanja, zajedno s ličnim razvojem svrsishodnih aktivnosti, a sve vrednovano kroz skup moralnih normi sredine u kojoj žive” (201).

U većini istraživanja o kvalitetu života područje zdravlja zauzima značajno mesto. Očuvano zdravlje, u ovom slučaju, podrazumeva odsustvo duševnog bola zbog umanjenja ili gubitka radne sposobnosti, umanjenja životne aktivnosti, zbog naruženosti, kao i odsustvo fizičkog bola.

Na kvalitet života obolelih od SSc utiču težina bolesti, aktivnost bolesti, fizički bolovi, duševni bolovi, ograničenja u sposobnosti za rad, ograničenja u svakodnevnim aktivnostima i naruženost (202).

SSc je multisistemski autoimunski poremećaj bez efikasne terapije ili izlječenja i primer je bolesti gde se pojedinac mora nositi sa bolom, naruženošću, onesposobljenošću, osećajem beznađa, a koji svi mogu dovesti do smanjenog kvaliteta života i izmenjenog pogleda na sadašnjost i budućnost. Kvalitet života bolesnika sa SSc najviše zavisi od tipa SSc, opterećenosti kliničkim manifestacijama i funkcijske onesposobljenosti (203).

Bolesnici sa SSc prijavljuju značajne probleme koji utiču na njihov kvalitet života i psihološko blagostanje. Zabrinuti su zbog bolova, otežanog funkcionisanja, socijalnog pritiska i promenjenog fizičkog izgleda (204).

Kvalitet života se procenjuje upitnikom SF-36 (engl. Short Form Health Survey) koji precizno procenjuje objektivnu onesposobljenost i uticaj bolesti na fizičku aktivnost, i daje procenu subjektivne percepcije psiholoških ograničenja (43).

Upitnik se sastoji od pitanja koja se odnose na fizičku funkcionalnost, fizičku sposobnost, mentalnu sposobnost, vitalnost, mentalno zdravlje, socijalnu funkcionalnost, fizičke bolove i opšte zdravlje.

Fizičko funkcionisanje je ocenjeno kroz analizu pitanja koja se bave svakodnevnim aktivnostima i sposobnošću njihovog izvođenja (trčanje, podizanje težeg ili lakšeg tereta, uobičajeni kućni poslovi, sprovođenje lične higijene, hodanje na kraćim, srednjim i dužim relacijama, kao i penjanje po stepenicama). Druga grupa pitanja procenjuje ograničenja na poslu zbog oštećenog fizičkog zdravlja (da li je bilo razloga da se skрати vreme provedeno na radu ili izostave neke vrste aktivnosti, kao i da li je bilo potrebe za ulaganjem dodatnog napora u sprovođenju tih aktivnosti ili je došlo do smanjenog učinka). Treća grupa pitanja procenjuje ograničenja na poslu ili u životu zbog emotivnih problema (da li je bilo potrebe za skraćanjem vremena provedenog na radu ili smanjenog učinka, ili posao nije pažljivo sproveden). Četvrta grupa pitanja procenjuje subjektivni osećaj prevladavanja energije (elana) ili umora (iscrpljenosti). Peta grupa pitanja obradjuje emocije: pozitivne (sreća i smirenost) ili negativne (nervoza, depresivnost i potištenost). Šesta grupa pitanja procenjuje uticaj i fizičkog i emotivnog oštećenja zdravlja na uobičajene socijalne aktivnosti sa porodicom ili prijateljima. Sedma grupa pitanja ispituje postojanje fizičkog bola i njegov uticaj na

svakodnevnne poslove. Osmu grupu pitanja procenjuje opšte zdravlje subjektivnom procenom ispitanika koja pokazuje kako on / ona doživljava svoju bolest. Deveta grupa je ocena samo jednog pitanja koje ne ulazi u SF-36 skor, a odnosi se na subjektivnu procenu bolesnika o promeni njegovog opšteg zdravlja u proteklih godinu dana.

Procenom kvaliteta života ovim upitnikom utvrđeno je da su vrednosti mentalnih pokazatelja bile značajno više povećane za dSSc nego za ISSc (205). Bolesnici sa dSSc koji imaju ozbiljne i onesposobljavajuće promene paradoksalno veštije rešavaju životne probleme nego oni sa ISSc. Kod bolesnika sa ISSc vrednosti SF-36 upitnika pokazuju da oni osećaju ne samo fizičke probleme nego i otežano socijalno funkcionisanje i probleme u opštem mentalnom zdravlju. Bolesnici sa dSSc imaju niže vrednosti za fizičko funkcionisanje, telesni bol i opšte mentalno zdravlje, odnosno osećaju onesposobljenost i u fizičkom i u mentalnom pogledu, ali pokazuju povišenu vitalnost.

Na osnovu podataka drugih autora iz literature, Hudson i sar. su analizirali kvalitet života kod 1127 bolesnika sa SSc. Prikupljeni podaci sa upitnika SF-36 pokazuju vrednosti znatno niže od onih kod opšte populacije i za fizičku i za mentalnu komponentu (206). Rezultati za fizičku komponentu su znatno niži kod pacijentata sa dSSc u odnosu na ISSc. Zaključuju da postoje ozbiljni i validni pokazatelji o prisustvu i stepenu oštećenja kvaliteta života kod bolesnika sa SSc.

Ispitujući kvalitet života upitnikom SF-36 kod 82 bolesnika sa SSc (41 difuzni oblik, 31 limitirani, 10 nediferencirani), Brettenklicber i sar. su utvrdili bolje rezultate u svih 8 oblasti ocenjivanja kod najvećeg broja bolesnika u odnosu na bolesnike sa SSc u drugim studijama, kao i slabije rezultate u odnosu na zdravu populaciju (207). Zaključuju da se bolesnici sa SSc dobro adaptiraju na postepen razvoj bolesti i da društveni faktori i pravovremena borba protiv SSc mogu da doprinesu boljem i fizičkom i mentalnom zdravlju

De Angelis i sar. su ispitivali kvalitet života bolesnika sa SSc, osoba sa primarnim RP i zdravih osoba. Analizom su obuhvatili 187 ispitanika (208). Zaključuju da je kvalitet života značajno smanjen kod bolesnika sa SSc u odnosu na osobe sa primarnim RP i na zdrave osobe (za fizički i mentalni skor). Bolesnici sa dSSc imaju lošije odgovore na sva pitanja upitnika SF-36 posebno za bolove, socijalne funkcije, fizičke funkcije i emocionalnu ulogu u mentalnom zdravlju u odnosu na bolesnike sa ISSc



Mouthon i sar. su ispitivali uticaj DU na kvalitet života kod 213 bolesnika sa SSc (209). U vreme ispitivanja 31.4% ispitanika je imalo bar jedan digitalni ulkus. Našli su da bolesnici sa DU pokazuju značajno više ožiljnih promena vrhova prstiju i kalcinoza od ostalih, značajno više vrednosti ocenjenih predrasuda o estetskim promenama i značajno umanjenu pokretljivost ručja. Prisutnost DU nije značajno uticala na fizička oštećenja, ali jeste na mentalne poremećaje. Zaključuju da oboleli od SSc sa DU imaju povećan opšti i invaliditet ruku i smanjen kvalitet života (mentalne komponente).

Frantz i sar. su utvrdili da oboleli sa dSSc imaju lošiji kvalitet života (za fizičke i mentalne pokazatelje) i negativnu percepciju bolesti u odnosu na one sa ISSc (210). Percepcija o bolesti ima tendenciju poboljšanja tokom dužeg trajanja SSc što ukazuje da su oboleli našli efikasnu strategiju prevladavanja problema.

Lima i sar. su utvrdili opštu slabost mišića kod 80% obolelih od SSc, smanjenu snagu respiratorne muskulature, ubrzano zamaranje i slabost m. quadriceps-a (211). Potvrđena je veza izmedju smanjene mišićne snage i lošijeg kvaliteta života (umanjani pokazatelji i fizičke i mentalne sposobnosti).

Baron je pratio oralne manifestacije SSc (koje se ne ispituju kroz SF-36 upitnik za kvalitet života): otežano otvaranje usta - microstomia, suva usta - xerostomia, povlačenje desni, karijes, gubitak zuba, resorpcija mandibularne kosti sa ponekad prisutnim prelomom i periodontalnu bolest (212). Konstatuje da nabrojane oralne promene utiču negativno na kvalitet života kroz smanjenje socijalnih interakcija, gubitak posla, poremećen porodični život i izmenjenu ishranu.

Sampaio-Barros i sar. su poredili nivo vitamina D u serumu sa kapilaroskopskim nalazom i rezultatima upitnika SF-36. Vrednosti 25-OHD  $\leq 30$  ng/ml su smatrali kao umereno smanjene, a vrednosti  $\leq 10$  ng/ml kao izražen deficit. Utvrdili su da nizak nivo 25-OHD ima značajno negativan uticaj i na fizičke i na emocionalne aspekte kvaliteta života kod dSSc, da je češće registrovan kod anti-Scl-70 pozitivnih bolesnika i da je povezan sa lošijim kapilaroskopskim nalazom (difuzna devaskularizacija i avaskularne zone). Deformiteti šaka, kao najznačajniji za pojavu smanjenja kvaliteta života i na pojavu onesposobljenosti, su u direktnoj pozitivnoj povezanosti sa pojavom anti-Scl-70 antitela kod bolesnika sa SSc (213).

Van Lankveld i sar. su utvrdili da zamor, funkcionalna ograničenja, deformiteti kože i unakaženost predstavljaju najuznemirujuće poremećaje u SSc (214), dok su Suarez-Almazor i sar. identifikovali fizički bol, nedovoljno snalaženje, socijalne aspekte

života, fizički izgled i odnos lekar-bolesnik kao posebno važne bolesnicima sa SSc (215).

Racine i sar. su ispitivali uticaj bola i svraba na simptome depresije, ukupnu invalidnost, umor, poremećaj sna i kvalitet života kod 964 pacijenata sa SSc (216). Utvrdili su značajnu povezanost između bola i svraba i simptoma depresije, kao i poremećenog sna, ukupnog invaliditeta i umora sa lošijim kvalitetom života.

Bassel i sar. su analizirali odgovore 464 bolesnika sa SSc u vezi sa obavljanjem svakodnevnih aktivnosti (217). Umeren ili jak uticaj na dnevne aktivnosti imali su zamor kod 72% ispitanika, RP kod 67%, ukočenost ruku kod 59%, bol u zglobovima kod 64% i teškoće pri spavanju kod 9%. Sličan uticaj na svakodnevne aktivnosti imali su teškoće pri formiranju pesnica i bolovi u mišićima i zglobovima. Zaključuju da glavni uticaj na kvalitet života kod bolesnika sa SSc imaju bol, umor i ograničena pokretljivost ruku. Ističu posebno da i poremećaj sna ima značajan uticaj na kvalitet života.

Upoređujući kvalitet života bolesnika sa ranom SSc (n=31), sa nediferentovanom bolešću vezivnog tkiva (n=35) i sa kontrolnom grupom (n=40), Iudici i sar. konstatuju da su rezultati upitnika SF-36 značajno niži u obe grupe bolesnika u odnosu na kontrolnu grupu u domenu fizičke komponente, mentalne komponente i fizičkog funkcionisanja (72).

U kasnim stadijumima bolesti oboleli uglavnom doživljavaju svoju bolest kao težu za kontrolisanje i sa više posledica, ali je bolje prihvataju i manje negativno osećaju. Uprkos sve težoj pokretljivosti zglobova oni zadivljujuće dobro uspevaju da sprovedu aktivnosti dnevnog života. Moguće objašnjenje ove pojave je sporo napredovanje same SSc, neprekidna borba za očuvanje preostalih pokreta, lečenje (medikamentozno i fizikalnim terapijama) i percepcija o bolesti koja teži poboljšanju sa trajanjem bolesti. Takvi bolesnici menjaju svoje navike, adaptiraju pogled na bolest i prisutne funkcionalne poremećaje, što doprinosi da nivo invaliditeta ostane nizak. Oni su više nezadovoljni zdravstvenom negom nego hronično oboleli od drugih bolesti i zato što SSc uzrokuje promene i oštećenja koja su više vidljiva i vremenom se pogoršavaju dovodeći do visokog psihološkog morbiditeta (anksioznost i depresivnost) (218).

U ovom radu je kvalitet života, pored podataka dobijenih upitnikom SF-36, procenjivan i na osnovu rezultata dobijenih ispitivanjem morfoloških i funkcijskih

promena na šakama i unutrašnjim organima, umanjena ili gubitka radne sposobnosti, svakodnevnih životnih aktivnosti, težine i aktivnosti bolesti, fizičkih bolova i promena estetskog izgleda.

Podaci dobijeni upitnikom SF-36 ukazuju da najveći uticaj na smanjen kvalitet života u našoj ispitivanoj grupi imaju ograničenja zbog fizički narušenog zdravlja. Pojam fizičko narušavanje zdravlja obuhvata sve nađene morfološke promene na šakama i prstima (zadebljanje kože, promene na kapilarima, muskuloskeletne promene) koje zbog ograničavanja pokretljivosti limitiraju brojne svakodnevne životne aktivnosti i umanjuju radnu sposobnost obolelih. Sledi subjektivna procena ispitanika da se zdravlje pogoršalo u poslednjih godinu dana, zatim subjektivna procena trenutnog stanja sopstvenog zdravlja u celini. Najređi razlog za smanjenje kvaliteta života je bilo ograničenje zbog emotivnih problema. Prosečna vrednost skora SF-36 iznosila je 54.23.

Smanjen kvalitet života bolesnika sa SSc za kategoriju koja obrađuje ograničenja zbog fizički narušenog zdravlja, pokazuje statistički visoko značajnu povezanost sa oštećenjem kapilara, slabljenjem svih testiranih mišića šaka (visoka značajnost za ADDP i OPP), artrozom i akroosteolizom (visoka značajnost) i smanjenjem obima pokreta na HAMIS testu (visoka značajnost). Za kategoriju narušenog kvaliteta života zbog emotivnih tegoba, utvrđena je statistički značajna povezanost sa zadebljanjem kože, oštećenjem kapilara, slabljenjem OPP, akroosteolizom (visoka značajnost) i smanjenjem obima pokreta na HAMIS testu. Za kategoriju koja obrađuje subjektivni osećaj prevladavanja energije ili umora, nađena je statistički značajna povezanost sa oštećenjem kapilara (visoka značajnost), smanjenom snagom OPP, akroosteolizom i smanjenjem obima pokreta na HAMIS testu. Za kategoriju kvaliteta života koja obrađuje pozitivne i negativne emocije, nađena je statistički značajna povezanost sa oštećenjem kapilara, oslabljenim OPP, akroosteolizom i smanjenjem obima pokreta na HAMIS testu. Za kategoriju koja ocenjuje subjektivni doživljaj sopstvene bolesti, nađena je statistički visoko značajna povezanost sa oštećenjem kapilara i osteoporozom, a značajna za smanjenje obima pokreta na HAMIS testu. (Prilozi 1-8)

**Radna sposobnost** podrazumeva odgovarajuće anatomsko i funkcionalno stanje organa i organskih sistema koje zaposlenom omogućava da u potpunosti ispunjava sve uslove i zahteve na konkretnom radnom mestu tj. da izvršava sve radne operacije i

zadatke u vezi s opisom poslova radnog mesta, sadržajem i trajanjem rada. Takođe podrazumeva sposobnost organizma da u toku rada održi unutrašnju fiziološku ravnotežu i da po prestanku rada brzo i u potpunosti uspostavi sve oblike ravnoteže koje su odstupale od fizioloških vrednosti (219, 220, 221).

Radna sposobnost je multifaktorski fenomen koji zavisi od individualnih osobina, potreba radnog mesta i faktora spoljašnjeg okruženja. Radna sposobnost je mogućnost radnika da sprovodi radne obaveze uzimajući u obzir individualne faktore kao što su fizički i mentalni kapacitet, specifične potrebe posla i faktore van radnog okruženja (222). Obuhvata i motivisanost za rad, bezvoljnost, neobučenost, ali i druge faktore koji utiču na rad kao što su stav poslodavca, ergonomija radnog mesta, autonomija posla, faktori okoline i socijalno stanje (64, 223).

Radna sposobnost bolesnog čoveka za određeno radno mesto zavisi od vrste i lokalizacije oboljenja, funkcijske sposobnosti obolelog organskog sistema i njegovog uticaja na preostali deo organizma, kao i stava bolesnika prema bolesti i prema radu, uzimajući u obzir i uslove, rizike i zahteve radnog mesta. Ocenjivanje radne sposobnosti je procena usklađenosti svih psihofizičkih karakteristika radnika sa svim karakteristikama radnog mesta (uslovi, zahtevi i rizici) (224, 225).

U fazama aktivnog patološkog procesa postoji privremeni gubitak radne sposobnosti (bolovanje). Kod hroničnih bolesnika, kada se patološki proces smiri ili uspori progresija bolesti, radna sposobnost se procenjuje na osnovu stanja funkcija obolelog organa ili sistema. Funkcijska sposobnost obolelog najvažniji je kriterijum ocene radne sposobnosti organizma kao celine. Radna sposobnost zavisi i od uticaja oboljenja na psihi bolesnika, što se ispoljava stavom bolesnika prema bolesti i stavom prema radu.

Promene na šakama, prisutne već u prvim godinama razvoja SSc, odgovorne su za upadljivu onesposobljenost. U lakše poremećaje, prisutne u početku bolesti, mogu se uvrstiti povremeni i kratkotrajni spazmi krvnih sudova, lako zadebljanje kože, artralgije i povremeni bolovi lakšeg do umerenog intenziteta. U toj fazi bolesti postoji ograničena radna sposobnost, posebno za manuelne poslove.

Sa progresijom bolesti nastaju teži poremećaji u koje spadaju češći spazmi krvnih sudova sa dužim trajanjem, ulceracije vrhova prstiju, izraženo zadebljanje kože, akroosteoliza, ankiloza i deformacija zglobova, kalcinoza, kontrakture i učestali bolovi

srednjeg i jakog intenziteta. Udruženi sa oštećenjima unutrašnjih organa ovi poremećaju vode ka potpunom gubitku radne sposobnosti.

Za procenu radne sposobnosti uglavnom se koristi prvobitna verzija indexa radne sposobnosti (WAI- engl. Work Ability Index) koji su krajem prošlog veka koristili finski istražitelji Juhani Ilmarinen i Kaija Tuomi (226). On se danas koristi u Finskoj kao standardizovani upitnik Finskog instituta za medicinu rada (FIOH - Finish Institut for Occupational Health), a i u svetu je u preko 25 zemalja prihvaćen kao upitnik za samostalnu procenu radne sposobnosti koji uzima u obzir i fizičke i psihološke kapacitete ispitivane osobe (227, 228, 229).

Ne postoje studije koje koriste validne instrumente za određivanje prediktora smanjene produktivnosti obolelih od SSc, ali postojeće studije pokazuju da SSc, posebno dSSc, ima veliki (loš) uticaj na produktivnost u kući i na poslu (224).

Većina istraživača se slaže da najveći uticaj na aktivnosti svakodnevnog života i radnu sposobnost obolelih od SSc imaju opšti bol, zamor, RP, ukočeni prsti, bolovi u zglobovima i nesаница (230, 231).

Sandqvist i sar. su ispitivali WAI indeks kod 48 bolesnika sa SSc (223). Trinaest ispitanika je imalo dobar ili odličan WAI, 15 je imalo osrednji i 20 je imalo loš WAI. Pacijenti sa dobrim WAI su imali manje izražene simptome (bol, umor, oštećene funkcije ruku), bolju sposobnost adaptacije na zadatke i potrebe radnog mesta u odnosu na obolele sa lošijim vrednostima WAI indexa. Umor i umanjena funkcionalnost šake su imali najveći uticaj na rezultate WAI upitnika.

Sharif i sar. su našli da su kontrakture u malim zglobovima prstiju šaka i niske vrednosti  $DL_{CO}$  značajni klinički prognostički pokazatelji da će na duži rok doći do radne onesposobljenosti (64). Za razliku od njih, kožne promene potvrđene kroz mRSS, poremećena bubrežna funkcija, srčane tegobe i serološki nalazi karakteristični za SSc nisu pokazali značajnu prognostičku vrednost za pojavu radne onesposobljenosti.

Sandquist i sar. konstatuju da je veća radna sposobnost povezana sa većim kapacitetom za sprovođenje ADL, većim zadovoljstvom svojim poslom - zanimanjem, većim opštim životnim zadovoljstvom i boljim zdravljem (232). Smatraju da je kraće izostajanje sa posla (u satima ili danima) povezano sa manje fizički zahtevnim poslovima, manje aktivnom bolesti, boljim mogućnostima za obavljanje ADL, većim zadovoljstvom koje pružaju te aktivnosti i pozitivnim pogledom na život. Zaključuju da

modifikovanje rutinskih poslova i češće pauze mogu doprineti da se smanje odlasci na bolovanja.

Schouffoer i sar. su dokazali da postoji umerena povezanost veće funkcijske onesposobljenosti, većih specifičnih simptoma SSc i lošijeg kvaliteta života sa prisutnom radnom nesposobnošću (233). Na radnu onesposobljenost utiču mnogi faktori: lični faktori (obrazovanje, snalažljivost), uticaj okoline (finansijska sredstva, socijalno osiguranje), osobine samog posla (fizički napor, fleksibilno radno vreme). Takođe su i niži nivo obrazovanja, manja socijalna podrška, duže trajanje bolesti i slabija funkcijska sposobnost povezani sa radnom onesposobljenošću.

Jaeger i sar. su izučavali faktore povezane sa invaliditetom kod 944 bolesnika sa SSc (234). Zaključuju da su dispneja, bolovi, DU, mišićna slabost i gastrointestinalne manifestacije glavni faktori koji utiču na pojavu invalidnosti.

Poole i sar. su ispitali uticaj potencijalnih barijera pri radu na radnu sposobnost i životnu aktivnost 33 bolesnika sa SSc. (uključujući fizičke, kognitivne i socijalne aktivnosti) (235). Svi ispitanici su naveli postojanje najmanje jedne barijere - problema, a prosečno je bilo čak 18 barijera po ispitaniku. Preko 3/4 ispitanika je kao problem navelo uticaj spoljne temperature (82%), niske temperature unutar radnog mesta (76%), otežano sprovođenje kućnih poslova (76%), potrebu da se koriste obe šake (64%), neučestvovanje u socijalnim aktivnostima (64%), nemogućnost da se samostalno o sebi staraju (61%) i rad u punom trajanju od 8 sati (58%). Autori zaključuju da je potrebno prepoznati moguće barijere svakog radnog mesta i stvoriti prilagodjene uslove da bi se oboleli od SSc adaptirali i nastavili svoj rad.

Morrisroe i sar. su procenjivali produktivnost na radu i kvalitet života u vezi sa zdravljem kod 476 obolelih od SSc (236). Faktori koji su nezavisno povezani sa smanjenom produktivnošću na radu bili su prisustvo sinovitisa i srčanih tegoba. Zaključuju da je SSc povezana sa značajnom nezaposlenošću, smanjenom produktivnošću i sa značajnim ekonomskim opterećenjem. Podizanje svesti i identifikovanje modifikovanih faktora su mogući načini rešavanja ovih problema.

Procenom radne sposobnosti WAI upitnikom u našem ispitivanju je utvrđeno da je radna sposobnost umanjena kod 72.0% ispitanika. U grupi najtežih slučajeva, kategoriji „loše“, tj. ispitanika gde je izraženo umanjena radna sposobnost, bila su 2 ispitanika; u grupi koja pripada kategoriji „osrednje“ bilo je 40.0% ispitanika i u grupi

sa najmanje umanjenom radnom sposobnošću (kategorija „dobro“) 28.0% ispitanika (koliko je bilo i u grupi „odlično“).

Umanjena radna sposobnost se manifestovala i problemima tokom rada: potrebom da se skрати vreme provedeno na radu (kod 56.0%), smanjenim učinkom u odnosu na onaj pre bolesti (62.0%), potrebom da se izostave neke vrste aktivnosti (76.0%) i ulaganjem dodatnih napora u sprovođenju radnih zadataka (82.0%).

Kod bolesnika sa SSc koji su bili prinuđeni da skrate vreme provedeno na radu utvrđena je statistički značajna povezanost sa promenama na kapilarima, sa smanjenom snagom FDS i OPP i smanjenom pokretljivošću zglobova na HAMIS testu. Kod osoba koje su postigle manji učinak, postoji statistički značajna povezanost sa oštećenim kapilarima, smanjenom snagom FDS i ADDP, akroosteolizom i smanjenom pokretljivošću zglobova na HAMIS testu. Kod bolesnika koji su bili primorani da izostave neke aktivnosti postojala je statistički značajna povezanost sa oštećenjem kapilara, slabljenjem ADDP i akroosteolizom, dok su oni koji ulažu dodatni napor pri radu bili u statistički značajnoj vezi sa oštećenim kapilarima i slabljenjem FDS i ADDP. Patološki nalazi na WAI upitniku su bili statistički značajno povezani sa oštećenjem kapilara i akroosteolizom. (Prilozi 1-8)

**Opšta životna aktivnost (OŽA)**, životne aktivnosti (ŽA), aktivnosti dnevnog života (ADŽ) (ADL, engl. Activities of Daily Living) su pojmovi pod kojim se podrazumevaju sposobnosti obavljanja osnovnih, elementarnih životnih radnji (oblačenje, kretanje, hranjenje itd.), kao i onih ADL koje pričinjavaju radost i zadovoljstvo (uobičajeni kontakt sa okolinom, obavljanje hobi poslova i drugih radnji koje nisu vezane za sticanje zarade) (237).

U procenjivanju umanjenja određenih životnih aktivnosti, razlikuju se četiri stepena (237):

- potpuni gubitak određenih životnih aktivnosti (potpuni gubitak mentalnih i / ili fizičkih potencijala za obavljanje određenih aktivnosti);

- bitno umanjenje određenih životnih aktivnosti (veoma otežano korišćenje mentalnih i / ili fizičkih potencijala i ulaganje izrazitog napora za obavljanje određenih aktivnosti);

- srednje umanjene određenih životnih aktivnosti (umereno otežano korišćenje mentalnih i / ili fizičkih potencijala i ulaganje srednje teškog napora za obavljanje određenih aktivnosti);

- lako umanjene određenih životnih aktivnosti (lako otežano korišćenje mentalnih i / ili fizičkih potencijala i lako pojačan napor pri obavljanju određenih aktivnosti).

Kod bolesnika sa SSc na ADL utiču oštećenja krvnih sudova, neuromuskularni poremećaji i oštećenja koštanozglobnog sistema. Poremećaji u vaskularizaciji tkiva sa poremećajima u senzibilitetu i motorici ograničavaju životne aktivnosti koje zahtevaju spretnost, preciznost, brzinu pokreta, ručni rad, obavljanje osnovnih poslova u domaćinstvu, rad na niskim temperaturama i kontakt sa hladnim predmetima. Bolovi u kostima, zglobovima i mišićima, koji se pojačavaju pri pokretima, bitno smanjuju svakodnevne fizičke aktivnosti. DU dovode do značajnih funkcijskih oštećenja, onesposobljenosti, smanjenog kvaliteta života i težeg sprovođenja svakodневnih aktivnosti. Deformiteti šaka i kontrakture prstiju dovode do ograničene i fleksije i ekstenzije, smanjene abdukcija palca, posledične hipotrofije miškulature i otežanog sprovođenja svakodnevних životnih aktivnosti (238, 239).

Zahvatanjem pluća i srca, aktivnosti vezane za fizičke napore više nisu moguće. Znatno umanjene opšte životne aktivnosti javlja se pri oštećenju plućnih funkcija teškog stepena sa znacima hipoksemije (u stanju mirovanja ili pri lakom fizičkom naporu) ili sa pojavom hroničnog plućnog srca. U terminalnom stadijumu bolesti, kada je oboleli veći deo vremena ili stalno vezan za postelju, opšta životna aktivnosti je jako ili veoma jako umanjena (239, 240).

Bérezné i sar. su ispitivali uticaj SSc i DU na svakodnevnu životnu i profesionalnu aktivnost kod 189 bolesnika sa SSc (111 sa ISSc i 78 sa dSSc) (241). Kod obolelih sa DU je bilo značajno lošije stanje pri proceni funkcije šake, testova za pojavu anksioznih poremećaja, testova za ukupnu onesposobljenost ili samo onesposobljenost šaka. Većina obolelih od SSc je prijavila ograničenu sposobnost u izvršavanju svakodnevних aktivnosti kao i povećanu potrebu za pomaganjem kod kuće. Zaključuju da SSc ima značajan negativan uticaj na ADL i na radnu sposobnost bolesnika. Oboleli sa DU češće postaju osobe sa invaliditetom uz potrebu da im se obezbedi pomoć u kući.

Cinar i sar. su kod 19 bolesnika sa SSc ispitivali svakodnevnu životnu aktivnost (242). Najviše teškoća se odnosilo na uzimanje hrane, otvaranje boca kružnim



pokretima i ručno pranje i ceđenje odevnih predmeta. Rešenja su nalazili u posebnim otvaračima, mašinama za pranje i pomoći drugih osoba.

Poole i sar. su kod 69 osoba sa SSc utvrdili smanjenu snagu u donjim ekstremitetima, otežanu spoljnu rotaciju kukova i smanjenu pokretljivost nogu, što znatno smanjuje svakodnevne aktivnosti (243).

Zanatta i sar. su ispitivali uticaj radne terapije na dnevnu aktivnost 20 obolelih žena od SSc (244). Nakon dvadeset četiri nedelje konstatuju da je svakodnevna aktivnost (ispitivana upitnikom za procenu zdravstvene zaštite i upitnikom za dnevne aktivnosti) značajno poboljšana u odnosu na kontrolu.

Za procenu umanjena životne aktivnosti ne postoje opšte prihvaćeni kriterijumi. Promene koje limitiraju radnu sposobnost obolelih istovremeno su uzroci ograničenja ADL. Smatra se da će umanjene lakog stepena oboleli uz ulaganje pojedinačnih napora zadovoljiti sve životne potrebe. Smanjenje srednjeg stepena zahteva da organizam aktivira kompenzatorne mehanizme da bi uspostavio zadovoljavajuću životnu aktivnost. Smanjenje težeg stepena čini da oboleli ni uz kompenzatorne mehanizme nije u mogućnosti da obavlja većinu dnevnih aktivnosti. Takvoj osobi je potrebna povremena tuđa pomoć za normalno funkcionisanje. Pri veoma jakom smanjenju životne aktivnosti, obolela osoba je sposobna da samo delimično samostalno obavlja osnovne životne potrebe i postoji potreba za svakodnevnom tuđom pomoći.

Prema različitim upitnicima, pet najvećih problema koji utiču na ADL su zamor, RP, ukočenost prstiju i šaka, bol u zglobovima i otežano spavanje. Često su navedeni i problemi zbog umanjene funkcije šake, stiska pesnice, snage hvata, držanja predmeta i bola u mišićima. Sve to je potvrđeno i kroz HAMIS upitnik i povezano sa ADL.

**Fizički bolovi** (površinski i dubinski) kod obolelih od SSc su prisutni kod svih obolelih u različitim fazama bolesti. Prve bolne senzacije nastaju usled vazokonstrikcije malih arterija i arteriola prstiju ruku i manifestuju se kao RP. Bolovi se javljaju povremeno, u napadima, srednjeg su intenziteta i traju do pola sata, nekada i duže. Pridružuju im se bolovi zbog DU, mišićnih i koštanozglobnih promena kao i zbog promena na senzitivnim nervima, najčešće u predelu ručja, u mirovanju ili pri pokretima, nekada noću za vreme odmora. Traju različito dugo, po nekoliko sati i srednjeg su ili jakog intenziteta. Kasnije, sa evolucijom bolesti, uzrok bolova su i promene na unutrašnjim organima (zbog zamora respiratorne muskulature pri kašlju i

fizičkom naporu, usled zahvatanja pleure, perikarda i koronarnih krvnih sudova i dr.). Traju od nekoliko minuta do nekoliko sati dnevno, tokom više godina, sa postepenim pogoršanjem (216, 245).

Prisustvo fizičkih bolova kod obolelih od SSc može biti razlog za ograničavanja ili onemogućavanja ADL, aktivnosti vezanih za posao, za ostvarivanje socijalnih kontakata sa porodicom i prijateljima. Jedan su od karakteristika težine i aktivnosti bolesti, razlog za emocionalnu nestabilnost i pojavu i anksioznosti i depresivnosti. Značajno utiču na kvalitet života bolesnika sa SSc (216, 246).

Ispitujući učestalost, intenzitet i vrstu bola kod bolesnika sa SSc, Ostojić i sar. zaključuju da je bol prisutan kod 92.9% bolesnika, podjednako često kod ISSc i dSSc (247). Najčešće je tipa artralgijska, zatim tokom napada RP, u vidu bola u leđima, glavi, grudima i bolne ishemijske ulceracije. Bol izazvan ishemijskim ulceracijama je prijavljen kao najteži. Sve vrste bola imaju uticaj na kvalitet života i razvoj depresivnih simptoma.

Merz i sar. su pratili pojavu bola kod 316 obolelih od SSc tokom 3 godine u odnosu na vrstu bolesti, emocionalno zdravlje, percepciju fizičkog zdravlja, zdravstvene brige i socijalnu podršku (248). Zaključuju da emocionalno zdravlje, percepcija fizičkog zdravlja i socijalna podrška više utiču na dugotrajno prisustvo bolova nego sama težina bolesti, podjednako i kod ISSc i dSSc.

Stisi i sar. su proučavali učestalost bola (zbog oštećenja muskuloskeletnog sistema) kod 242 bolesnika sa SSc i utvrdili da je bol umerenog intenziteta prisutan kod 83% ispitanika i da je nastao zbog aktivnosti bolesti ili zbog prethodno oštećenog tkiva. Bolovi zbog tendinitisa i TFR prisutni su kod 23-65%, zbog poliartritisisa kod 36-80%, zbog fibromialgije kod 48% ispitanika (249). Nije bilo korelacije između rasprostranjenosti bola i stepena promena na koži otkrivenih putem mRSS testa, ali je bilo korelacija sa starijim godinama. Simptomi depresije i anksioznosti su česti i tesno povezani sa percepcijom bola.

Clements i sar. nalaze da je bol zbog promena na lokomotornom sistemu prisutan u 40-80% bolesnika sa SSc naročito u početnoj fazi dSSc (42). Bol je izazvan tendinitisom, poliartritisom (destruktivna erozija ili resorptivna artropatija i artritis mutilans), fibromialgijom, sindromom karpalnog tunela i upalom abduktora palca šake.

Bolovi u šakama, prstima i ostalim delovima organizma nisu posebno analizirani u ovom radu, ali su registrovani kroz upitnike SF-36 i TIFS. Prisutni su kod svih

ispitanika, a njihova vrsta, intenzitet i trajanje su promenljivi i zavise od oblika i težine bolesti. Uzrokovani su promenama na krvnim sudovima, senzitivnim nervima, mišićnim i koštanozglobnim promenama. Ograničavaju radnu sposobnost, životnu aktivnost, negativno utiču na aktivnost i težinu bolesti i umanjuju kvalitet života.

Pod **narušavanjem estetskog izgleda** se podrazumeva naruženost (unakaženost, nagrđenost, kozmetički defekt) tj. promena spoljašnjeg izgleda i sklada tela, dela tela ili neke telesne funkcije tako da izaziva u okolini odvratnost, gađenje, sažaljenje, zgražavanje ili druge negativne reakcije.

U SSc promene na otkrivenim delovima tela (ruke, lice) mogu narušiti estetski izgled obolelih. U njih spadaju depigmentacija, mrljasta ili difuzna hiperpigmentacija, telangiektazije, edematozna ili atrofična, suva i hrapava koža, digitalne ulceracije, ožiljci, resorpcija falangi i skraćivanje prstiju, kontrakture, kalcinoza. Lice je ukočeno, bez mimike, nos je tanak i zašiljen, usne su stanjene i skupljene u radijalne brazde, usne se ne mogu sastaviti, usni otvor je sužen, ušne školjke su stanjene, obrve skraćene i oči se ne mogu potpuno zatvoriti.

Uobičajena je klasifikacija naruženosti u tri grupe: naruženost jakog stepena (unakaženost), naruženost srednjeg stepena (nagrđenost) i naruženost lakog stepena (kozmetički defekt).

Pod unakaženošću se podrazumeva izobličenje izražajnijih delova tela teškog stepena koje kod okoline izaziva gađenje, odvratnost i zgražavanje i ometa lični život oštećenog (školovanje, zapošljavanje, napredovanje u službi, izbor bračnog druga, izbor prijatelja, učestvovanje u društvenim i sportskim aktivnostima i sl.).

Pod naruženošću srednjeg stepena podrazumeva se izmena estetskog izgleda koja izaziva ljubopitljivost posmatrača u pogledu njenog porekla i njene prirode, čime se kod obolelog podstiču i oživljavaju potisnuti nemili događaji i izazivaju duševne patnje i trpljenje.

Promene pri naruženosti lakog stepena po svojoj površinskoj i dubinskoj rasprostranjenosti su minorne, mogu se kozmetičkim sredstvima učiniti neprimetnim ili skoro neprimetnim i bez uticaja su na okolinu i na oštećenog.

Navedene promene estetskog izgleda stvaraju neprijatnost kod obolelog i osećaj niže vrednosti praćen hroničnom anksioznošću i depresijom različitog stepena. Sve to dovodi do povlačenja u sebe, izbegavanja socijalnog kontakta i bitno utiče na smanjenje kvaliteta života.

U ovom radu je primećeno da su oticanje i promena boje kože na prstima i šakama, DU, ožiljci, kalcinoza, skraćenje prstiju i deformiteti prstiju i šaka najčešće navedeni kao faktori koji bitno narušavaju estetski izgled obolelih od SSc i koji doprinose pojavi anksioznosti, depresivnosti i smanjenog kvaliteta života.

Upitnici korišćeni u ovom radu su jasnim odgovorima omogućili preciznu procenu patoloških promena na rukama i visceralnim organima, trenutno aktivnog stanja SSc i kvantifikaciju težine bolesti, kao i kvaliteta života i radne sposobnosti. Statističkom obradom dobijenih odgovora utvrđena je značajna povezanost oštećenja na prstima i šakama sa promenama na unutrašnjim organima i sa drugim parametrima u vezi sa SSc. Upitnik TIFS za procenu težine bolesti i upitnik EscSG za procenu aktivnosti bolesti daju mogućnost da se rano postavi dijagnoza sistemske skleroze, utvrdi težina i obim oštećenja i odredi odgovarajuća terapija. Upitnik SF-36 za procenu kvaliteta života i upitnik WAI za procenu radne sposobnosti precizno definišu uzroke i stepen ograničenja u svakodnevnim životnim i radnim aktivnostima u cilju većeg korišćenja očuvanih funkcija.

Dobijeni rezultati korišćenjem navedenih upitnika potvrđuju njihovu vrednost u svakodnevnom radu reumatologa i drugih stručnjaka koji učestvuju u timu koji se bavi rešavanjem problema obolelih od SSc.

\*\*\*

Na osnovu rezultata dobijenih ispitivanjem bolesnika sa SSc može se konstatovati:

- da na šakama i prstima ruku postoje zadebljanje kože, promene na kapilarima prstiju, ulceracije vrhova prstiju, RP, smanjena mišićna snaga, smanjena pokretljivost zglobova prstiju i promene na koštanozglobnom sistemu;

- da su na respiratornom sistemu obolelih registrovane fibrozne promene na plućima i sniženja FVC i DL<sub>CO</sub>;

- da su na srcu registrovani poremećaji u provodnom sistemu, suspektni znaci ishemije i promene na ehokardiografiji;
- da su na jednjaku registrovane promene mukoze i produžena pasaža;
- da ni kod jednog bolesnika nisu dobijeni podaci o renalnim krizama, ali jeste registrovana smanjena funkcija bubrega;
- da su na trenutnu aktivnost bolesti najviše ukazivali povišena SE, niži DL<sub>CO</sub> i pogoršanje vaskularnih promena;
- da su u na težinu bolesti najveći uticaj imale tegobe od strane respiratornog sistema;
- da su na kvalitet života uticala ograničenja zbog narušenog mentalnog zdravlja, opšteg zdravlja i umora (manje vitalnosti);
- da je fizički narušeno zdravlje najviše uticalo na pad kvaliteta života;
- da su ispitanici bili prinuđeni da probleme pri radu rešavaju skraćivanjem vremena provedenog na poslu, izostavljanjem nekih aktivnosti, smanjenjem učinka i ulaganjem dodatnog napora tokom rada;
- da je radna sposobnost bila umanjena (procenom WAI upitnikom) i da pripada kategoriji „dobra“ ili „osrednja“;
- da ni kod jednog ispitanika nije utvrđen potpuni gubitak radne sposobnosti.

Analiza povezanosti oštećenih funkcija šaka sa promenama na unutrašnjim organima i drugim patološkim pojavama koje prate SSc pokazuje da postoji statistički značajna povezanost:

- promena u vidu zadebljanja kože sa težinom bolesti i sa lošijim kvalitetom života zbog emotivnih problema;
- patoloških promena na kapilarima sa patološkim promenama na EKG, težinom bolesti, lošijim kvalitetom života i smanjenom radnom sposobnošću;
- smanjene funkcije FDS, ADDP i OPP sa težinom bolesti, lošijim kvalitetom života i smanjenom radnom sposobnošću;
- degenerativnih promena tipa artroze / artritisa na šakama sa težinom bolesti i lošijim kvalitetom života;
- pojave akroosteolize sa težinom bolesti, lošijim kvalitetom života i smanjenom radnom sposobnošću;

- smanjenog obima pokreta palca, kažiprsta i srednjeg prsta sa težinom bolesti, lošijim kvalitetom života i smanjenom radnom sposobnošću.

#### 4. ZAKLJUČCI

Ispitujući povezanost izmenjene funkcije šake obolelih od SSc sa aktivnošću i težinom bolesti, promenama na unutrašnjim organima, kvalitetom života i radnom sposobnošću, dobijeni su rezultati na osnovu kojih su doneti sledeći zaključci:

- 1) Utvrđeno je da na šakama obolelih od SSc postoji zadebljanje kože, oštećenje kapilara i promene na koštanozglobnom sistemu.
- 2) Utvrđena je izmenjena funkcija šaka koja obuhvata smanjenu snagu mišića šaka, ograničenu pokretljivost zglobova prstiju i kontrakture.
- 3) Izmenjena funkcija šaka je značajno povezana sa oštećenjima unutrašnjih organa.
- 4) Izmenjena funkcija šaka je značajno povezana sa aktivnošću bolesti.
- 5) Izmenjena funkcija šaka je značajno povezana sa težinom bolesti.
- 6) Izmenjena funkcija šaka je značajno povezana sa smanjenim kvalitetom života.
- 7) Izmenjena funkcija šaka je značajno povezana sa umanjnjem radne sposobnosti.

## 7. LITERATURA\*

1. Schwarzwald M. Sklerodermija. U: Medicinska enciklopedija. Zagreb: Jugoslovenski leksikografski zavod; MCMLXIV:71-5.
2. Međunarodna klasifikacija bolesti MKB-10. Deseta revizija. Beograd: Savremena administracija; 1996:568.
3. Bruce CG. Sistemska skleroza (sclerodermia). U: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Larry J, urednici. Harisonova načela interne medicine - Knjiga II, 15.izdanje. Beograd: Bard-Fin; 2004:1937-47.
4. Varga J. Systemic Sclerosis (Scleroderma) and Related Disorders. In: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo JL, editors. Harrison's principles of internal medicine, 19<sup>th</sup> Edition. New York: McGraw-Hill Education; 2015:2154-66.
5. Takehara K, Fujimoto M, Kuwana M. Systemic Sclerosis. Tokyo: Springer; 2016.
6. Damjanov N. Systemic sclerosis: clinical types and early diagnostic of the disease. Acta Rheum Belgrad. 2005;(Suppl 2):45-50.
7. Furue M, Mitoma C, Mitoma H, Tsuji G, Chiba T, Nakahara T, et al. Pathogenesis of systemic sclerosis - current concept and emerging treatments. Immunol Res. 2017:790-97.
8. Trojanowska M, Varga J. Pathophysiology of Fibrosis in Systemic Sclerosis. In: Varga J, Denton C, Wigley F, Allanore Y, Kuwana M, editors. Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management. New York: Springer; 2017:261-80.
9. Young A, Namas R, Dodge C, Khana D. Hand Impairment in Systemic Sclerosis: Various Manifestations and Currently Available Treatment. Curr Treat Options in Rheum. 2016;2:252-69.
10. Del Rosso A, Maddali-Bongi S, Matucci-Cerinic M. Hand Function in Scleroderma. In: Duruoz MT, editor. Hand Function: A Practical Guide to Assessment. New York: Springer; 2014:71-89.
11. Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's Phenomenon. N Engl J Med. 2016;375:556-65.

\* Literatura je navedena prema Vankuerskom stilu- Western Sydney University, od 05/4/2017 godine.



12. Hughes M, Herrick AL. Raynaud's phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30:112-32.
13. Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R, Lubatti C. Prognostic model based on nailfold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder: PRINCE (Prognostic Index for Nailfold Capillaroscopic Examination). *Arthritis Rheumatol*. 2008;58(7):2174-82.
14. Bissell LA, Abignano G, Emery P, Del Galdo F, Buch MH. Absence of Scleroderma pattern at nailfold capillaroscopy valuable in the exclusion of Scleroderma in unselected patients with Raynaud's Phenomenon. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:342-6.
15. Dobrota R, Maurer B, Graf N, Jordan S, Mihai C, Kowal-Bielecka O, et al. Prediction of improvement in skin fibrosis in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a EUSTAR analysis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1743-8.
16. Silva I, Almeida J, Vasconcelos C. A PRISMA-driven systematic review for predictive risk factors of digital ulcers in systemic sclerosis patients. *Autoimmun Rev*. 2015;14(2):140-52.
17. Mouthon L, Carpentier PH, Lok C, Clerson P, Gressin V, Hachulla E, et al. Ischemic digital ulcers affect hand disability and pain in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2014;41(7):1317-23.
18. Garcia de la Pena Lefebvre P, Nishishinya MB, Pereda CA, Loza E, Sifuentes Giraldo WA, Roman Ivorra JA, et al. Efficacy of Raynaud's phenomenon and digital ulcer pharmacological treatment in systemic sclerosis patients: a systematic literature review. *Rheumatol Int*. 2015;35(9):1447-59.
19. Hughes M, Ariane L, Herrick AL. Digital ulcers in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2017;56:14-25.
20. Matucci-Cerinic M, Krieg T, Guillevin L, Schwierin B, Rosenberg D, Cornelisse P, et al. Elucidating the burden of recurrent and chronic digital ulcers in systemic sclerosis: long-term results from the DUO Registry. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(10):1770-6
21. Clements PJ, Furst DE. *Systemic sclerosis*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

22. Cruz-Dominguez MP, Garcia-Collinot G, Saavedra MA, Medina G, Carranza-Muleiro RA, Vera-Lastra OL, et al. Clinical, biochemical and radiological characterization of the calcinosis in a cohort of Mexican patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2017;36:111-7.
23. Valenzuela A, Chung L. Calcinosis. In: Varga J, Denton CP, Wigley FM, Allanore Y, Kuwana M, editors. *Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management.* New York: Springer; 2017:461-73.
24. Garsia-Romero MT, Laxer R, Pope E. Localized Sclerodermia: Symptoms, Diagnosis and Treatment. In: De Winter R. *Scleroderma: Symptoms, Diagnosis and Treatment.* New York: Nova Biomedical; 2013:87-103.
25. Pizzorni C, Giampetruzzi AR, Mondino CM, Facchiano A, Abeni D, Paolino S, et al. Nailfold capillaroscopic parameters and skin telangiectasia patterns in patients with systemic sclerosis. *Microvasc Res.* 2017;111:20-4.
26. Rooper LM, Askin FB. Pathology of Systemic Sclerosis. In: Varga J, Denton C, Wigley F, Allanore Y, Kuwana M, editors. *Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management.* New York: Springer; 2017:141-60.
27. Jose do Rosario e Souza E, Kayser C. Nailfold capillaroscopy: relevance to the practice of rheumatology. *Rev Bras Reumatol;* 2015:264-71.
28. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov N, Vujasinovic Stupar NZ, Baltic S, Babic DD. The value of pattern capillary changes and antibodies to predict the development of systemic sclerosis in patients with primary Raynaud's phenomenon. *Rheumatol Int.* 2013;33:2967-73.
29. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov N, Stojanovic RM, Vujasinovic Stupar NZ, Stanisavljevic DM. Scleroderma pattern of nailfold capillary changes as predictive value for the development of a connective tissue disease: a follow-up study of 3,029 patients with primary Raynaud's phenomenon. *Rheumatol Int.* 2012;32:3039-45.
30. Cutolo M, Herrick AL, Distler O, Becker MO, Beltran E, Carpentier P, et al. Nailfold Videocapillaroscopic Features and Other Clinical Risk Factors for Digital Ulcers in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2016;68(10):2527-39.
31. Avouac J, Lepri G, Smith V, Toniolo E, Hurabielle C, Vallet A, et al. Sequential nailfold videocapillaroscopy examinations have responsiveness to detect organ progression in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(1):86-94.

32. Shenavandeh S, Mahyar-Haghighi MY, Nazarinia MA. Nailfold digital capillaroscopic findings in patients with diffuse and limited cutaneous systemic sclerosis. *Reumatologia*. 2017;55(1):15-23.
33. Jouanny P, Schmidt C, Feldmann L, Schmidt J. Peri-ungual capillaroscopy. Value in the diagnosis of systemic diseases. *Presse Med*. 1993;22(27):1256-60.
34. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2000;27:155-60.
35. Maricq HR, LeRoy EC. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by 'widefield' microscopy. *Arthritis Rheum*. 1973;16:619-28.
36. Manetti M, Guiducci S, Matucci-Cerinic M. The crowded crossroad to angiogenesis in systemic sclerosis: where is the key to the problem? *Arthritis Res Ther*. 2016;18:36-9.
37. Matucci-Cerinic M, Manetti M, Bruni C, Chora I, Bellando-Randone S, Lepri G, et al. The "myth" of loss of angiogenesis in systemic sclerosis: a pivotal early pathogenetic process or just a late unavoidable event? *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):162-5.
38. Distler JHW, Gay S, Distler O. Angiogenesis and vasculogenesis in systemic sclerosis. *Rheumatol*. 2006;45(Suppl 3):26-7.
39. Mammen AL. Skelet Muscle Involvement. In: Varga J, Denton CP, Wigley FM, Allanore Y, Kuwana M, editors. *Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management*. New York: Springer; 2017;499-507.
40. Lorand V, Czirjak L, Minier T. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med*. 2014;43:e315-28.
41. Morrisroe KB, Nikpour M, Proudman SM. Musculoskeletal manifestations of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(3):507-18.
42. Clements P. *Management of Musculoskeletal Involvement in Systemic Sclerosis*. Springer International Publishing. 2016;2:61-8.
43. Pelrine ER, Ah-Kioon MD, Zhang M, Franck J, Barrat FJ, Robert F, et al. Musculoskeletal Involvement in Systemic Sclerosis is Associated with Worse Scores on Short Form-36 and Scleroderma Health Assessment Questionnaire and Lower Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Gene Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells. *HSS Jnl*. 2016;12:255-60.

44. Avouac J, Buch MH, Allanore Y. Tendons, Joints and Bone. In: Varga J, Denton CP, Wigley FM, Allanore Y, Kuwana M, editors. *Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management*. New York: Springer; 2017:507-25.
45. Avouac J, Walker UA, Hachulla E, Riemekasten G, Cuomo G, Carreira PE, et al. Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):103-9.
46. Khanna PP, Furst DE, Clements PJ, Maranian P, Indulkar L, Khanna D, et al. Tendon friction rubs in early diffuse systemic sclerosis: prevalence, characteristics and longitudinal changes in a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:955-9.
47. Dore A, Lucas M, Ivanco D, Medsger TA Jr, Domsic RT. Significance of palpable tendon friction rubs in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:1385-9.
48. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Wafki F, Znat F, Hajjaj-Hassouni N. Bone mineral density in Moroccan women with systemic scleroderma and its relationship with disease-related parameters and vitamin D status. *Rheumatol Int*. 2012;32:3143-8.
49. Yuen SY, Rochweg B, Ouimet J, Pope JE. Patients with scleroderma may have increased risk of osteoporosis. A comparison to rheumatoid arthritis and noninflammatory musculoskeletal conditions. *J Rheumatol*. 2008;35:1073-8.
50. Avouac J, Koumakis E, Toth E, Meunier M, Maury E, Kahan A, et al. Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1871-8.
51. Loucks J, Pope JE. Osteoporosis in scleroderma. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;34:678-82.
52. Johnstone EM, Hutchinson CE, Vail A, Chevance A, Herrick AL. Acroosteolysis in systemic sclerosis is associated with digital ischemia and severe calcinosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(12):2234-8.
53. Omair MA, Pagnoux C, McDonald-Blumer H, Johnson SR. Low bone density in systemic sclerosis. A systematic review. *J Rheumatol*. 2013;40:1881-90.
54. Shahin AA, Zayed HS, Sayed S, Goma W. Bone mineral density in patients with systemic sclerosis and its association with hand involvement. *Egypt Rheumatol*. 2013;35:233-8.

55. Schouffoer AA, van der Giesen FJ, Beart-van de Voorde LJJ, Wolterbeek R, Huizinga TWJ, Vliet Vlieland TPM. Validity and responsiveness of the Michigan Hand Questionnaire in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2016;55(8):1386-93.
56. Sakata K, Kaneko Y, Yasuoka H, Yamaoka K, Takeuchi T. AB0609 Radiographic Findings in Hand X-Ray in Patients with Systemic Sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75 (Suppl 2):1112-3.
57. Avouac J, Mogavero G, Guerini H, Drape JL, Mathieu A, Kahan A, et al. Predictive factors of the hand radiographic lesions in systemic sclerosis: a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:630-3.
58. Koutaissoff S, Vanthuyne M, Smith V, De Langhe E, Depresseux G, Westhovens R, et al. Hand radiological damage in systemic sclerosis: comparison with a control group and clinical and functional correlations. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40:455-60.
59. Erre GL, Marongiu A, Fenu P, Faedda R, Masala A, Sanna M, et al. The "sclerodermic hand": a radiological and clinical study. *Jt Bone Spine*. 2008;75:426-31.
60. Balint Z, Farkas H, Farkas N, Minier T, Kumanovics G, Horvath K, et al. A three-year follow-up study of the development of joint contractures in 131 patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(6 Suppl 86):S68-74.
61. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2017;2(1):11-8.
62. Zlatanović M. Izmenjen Rodnanov Kožni Indeks. *Acta Rheum Belgrad*. 2005;(Suppl 2):54-6.
63. Zec Ž. Osnovi kineziologije. Beograd: Institut za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju; 1969.
64. Sharif R, Mayes MD, Nicassio PM, Gonzales EB, Draeger H, McNearney TA, et al. Determinants of Work Disability in Patients with Systemic Sclerosis: A Longitudinal Study of the GENISOS Cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(1):38-47.
65. Ciesla N, Dinglas V, Fan E, Kho M, Kuramoto J, Needham D. Manual Muscle Testing: A Method of Measuring Extremity Muscle Strength Applied to Critically Ill Patients. *J Vis Exp*. 2011;(50):26-32.
66. Sandquist G, Nilsson JA, Wuttge DM, Hesselstrand R. Development of a modified hand mobility in scleroderma (HAMIS) test and its potential as an outcome measure in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2014;41(11):2186-92.

67. Gordeev AV, Zakharova AY, Mutovina ZY, Ananyeva LP. Current view on the heterogeneity of renal involvements in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):434-45.
68. Ostojic P. Ocena težine bolesti i funkcijske sposobnosti bolesnika sa sistemskom sklerozom (magistarska teza). Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2003.
69. Ostojic P, Damjanov N. The Scleroderma Assessment Questionnaire (SAQ): a new self-assessment questionnaire for evaluation of disease status in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2006;65:168-75.
70. Ostojic P, Damjanov N. Indices of the Scleroderma Assessment Questionnaire (SAQ) can be used to demonstrate change in patients with systemic sclerosis over time. *Joint Bone Spine*. 2008;75(3):286-90.
71. Valentini G, Iudici M, Walker UA, Jaeger VK, Baron M, Carreira P, et al. The European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) task force for the development of revised activity criteria for systemic sclerosis: derivation and validation of a preliminarily revised EUSTAR activity index. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:270-6.
72. Iudici M, Cuomo G, Vettori S, Avellino M, Valentini G. Quality of life as measured by the short form 36 (SF-36) questionnaire in patients with early systemic sclerosis and undifferentiated connective tissue disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:23-8.
73. de Zwart B, Frings-Dresen M. Test-retest reliability of the Work Ability Index questionnaire. *Occup Med (Lond)*. 2002;52:177-81.
74. Radkiewich P, Widerszal-Bazyl M. Psychometric Properties of Work Ability Index in the Light of Comparative Survey Study. *International Congress Series 1280*. The Netherlands: Elsevier; 2005:304-9.
75. El Fassi M, Bocquet V, Majery N, Lair ML, Couffignal S, Mairiaux P. Work ability assessment in a worker population: comparison and determinants of Work Ability Index and Work Ability Score. *BMC Public Health*. 2013;13:305-14.
76. Sawy NE, Suliman I, Nouh M, Naguib A. Hand function in systemic sclerosis: A clinical and ultrasonographic study. *The Egyptian Rheumatologist*. 2012;34:167-78.
77. Hesselstrand R, Carlestam J, Wildt M, Sandquist G, Andréasson K. High frequency ultrasound of skin involvement in systemic sclerosis - a follow-up study. *Arthritis Res Ther*. 2015;19;17:329-34.

78. Sandquist G, Wuttge DM, Hesselstrand R. The Modified Hand Mobility in Scleroderma Test and Skin Involvement - A Follow-up Study. *J Rheumatol*. 2016;43(7):1356-62.
79. Ziemek J, Man A, Hinchcliff M, Varga J, Simms RW, Lafyatis R. The relationship between skin symptoms and the scleroderma modification of the health assessment questionnaire, the modified Rodnan skin score and skin pathology in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2016;55(5):911-7.
80. Cottrell TR, Wise RA, Fredrick M, Wigley FM, Boin F. The Degree of Skin Involvement Identifies Distinct Lung Disease Outcomes and Survival in Systemic Sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2016:1060-6.
81. Wiese AB, Berrocal VJ, Furst DE, Seibold JR, Merkel PA, Mayes MD, et al. Correlates and Responsiveness to Change of Measures of Skin and Musculoskeletal Disease in Early Diffuse Systemic Sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(11):1731-9.
82. Moon KW, Song R, Kim JH, Lee EY, Lee EB, Song YW. The correlation between durometer score and modified Rodnan skin score in systemic sclerosis. *Rheumatol Int*. 2012;32(8):2465-70.
83. Matucci-Cerinic M, Del Rosso A, Federico P, Livi R, Fiori G, Bartoli F, et al. Therapeutic challenges for systemic sclerosis: facts and future targets. *Ann NY Acad Sci*. 2007;1110:448-54.
84. Souza EJ, Kayser C. Nailfold capillaroscopy: relevance to the practice of rheumatology. *Rev Bras Reumatol*. 2015;55(3):264-71.
85. Pavlov-Dolijanović S, Damjanov N. Značaj kapilaroskopije u ranom otkrivanju sistemske skleroze. *Acta Rheum Belgrad*. 2005;(Suppl 2):50-4.
86. Avouac J, Lepri G, Smith V, Toniolo E, Hurabielle C, Vallet A, et al. Sequential nailfold videocapillaroscopy examinations have responsiveness to detect organ progression in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(1):86-94.
87. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, et al. Autoantibodies and Microvascular Damage are Independent Predictive Factors for the Progression of Raynaud's Phenomenon to Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3902-12.
88. Marie I, Gremain V, Nasseradjji K, Richard L, Joly P, Menard JF, et al. Nail involvement in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(6):1115-23.

89. Soulaïdopoulos S, Triantafyllidou E, Garyfallos A, Kitis GK, Dimitroulas T. The role of nailfold capillaroscopy in the assessment of internal organ involvement in systemic sclerosis: A critical review. *Autoimmunity Reviews*. 2017;16(8):787-95.
90. de la Pena G, Lefebvre P, Nishishinya MB, Pereda CA, Loza E, Sifuentes Giraldo WA, et al. Efficacy of Raynaud's phenomenon and digital ulcer pharmacological treatment in systemic sclerosis patients: a systematic literature review. *Rheumatol Int*. 2015;35(9):1447-59.
91. Khimidas S, Harding S, Bonner A, Zummer B, Baron M, Pope J. Associations with digital ulcers in a large cohort of systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group registry. *Arthritis Care Res*. 2011;63(1):142-9.
92. Matucci-Cerinic M, Khaleh B, Wigley FM. Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. *Arthritis Rheum*. 2013;65(8):1953-62.
93. Mouthon L, Carpentier PH, Lok C, Clerson P, Gressin V, Hachulla E, et al. Controlling the digital ulcerative disease in systemic sclerosis is associated with improved hand function. *Semin Arthritis Rheum*. 2017:759-66.
94. Doran JP, Veale DJ. Biomarkers in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2008; 47(Suppl 5):v36-8.
95. Jacan CR, Bedereag SI, Sinescu RD, Grigorean VT, Cozma CN, Bordianu A, et al. A case of a generalized symptomatic calcinosis in systemic sclerosis. *Rom J Morphol Embryol*. 2016;57(2):865-9.
96. Zec Ž, Konforti N. Ispitivanje snage mišića: manuelna metoda. Beograd: Naučna KMD; 2007.
97. Ciesla N, Dinglas V, Fan E, Kho M, Kuramoto J, Needham D. Manual Muscle Testing: A Method of Measuring Extremity Muscle Strength Applied to Critically III Patients. *J Vis Exp*. 2011;(50):26-32.
98. Justo AC, Guimarães FS, Sá Ferreira A, Soares MS, Bunn PS, Lopes AJ. Muscle function in women with systemic sclerosis: Association with fatigue and general physical function. *Clinical Biomechanics*. 2017;47:33-9.
99. Aggarwal R, Lucas M, Fertig N, Oddis CV, Medsger TA. Anti-U3 RNP autoantibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):1112-8.
100. Meier FM, Frommer KW, Dinser R, Walker UA, Czirjak L, Denton CP, et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1355-60.



101. Au K, Mayes MD, Maranian P, Clements PJ, Khanna D, Steen V, et al. Course of dermal ulcers and musculoskeletal involvement in systemic sclerosis patients in the scleroderma lung study. *Arthritis Care Res.* 2010; 62:1772-8.
102. Avouac J, Walker U, Tyndall A, Kahan A, Matucci-Cerinic M, Allanore Y, et al. Characteristics of joint involvement and relationships with systemic inflammation in systemic sclerosis: results from the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) database. *J Rheumatol.* 2010;37:1488-501.
103. Freire V, Bazeli R, Elhai M, Campagna R, Pessis E, Avouac J, et al. Hand and wrist involvement in systemic sclerosis: US features. *Radiology.* 2013;269:824-30.
104. Gohar N, Ezzat Y, Nahla N, El Shazly R. A comparative study between ultrasonographic hand features in systemic sclerosis and rheumatoid arthritis patients: Relation to disease activity, clinical and radiological findings. *The Egyptian Rheumatologist.* 2015;37:177-84.
105. Stoenoiu MS, Houssiau FA, Lecouvet FE. Tendon friction rubs in systemic sclerosis: a possible explanation- an ultrasound and magnetic resonance imaging study. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(3):529-33.
106. Cuomo G, Zappia M, Abignano G, Iudici M, Rotondo A, Valentini G. Ultrasonographic features of the hand and wrist in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(11):1414-7.
107. Marot M, Valéry A, Esteve E, Bens G, Müller A, Rist S, et al. Prevalence and predictive factors of osteoporosis in systemic sclerosis patients: a case-control study. *Oncotarget.* 2015;20;6(17):14865-73.
108. Lai CC, Wang SH, Chen WS, Liu CJ, Chen TJ, Lee PC, et al. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with systemic sclerosis: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(7):1347-52.
109. Balint Z, Farkas H, Farkas N, Minier T, Kumanovics G, Horvath K, et al. A three-year follow-up study of the development of joint contractures in 131 patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(6 Suppl 86):S68-74.
110. Sandquist G, Eklund M. Hand Mobility in Scleroderma (HAMIS) test: the reliability of a novel hand function test. *Arthritis Care Res.* 2000;13(6):369-74.
111. Del Rosso A, Maddali-Bongi S, Matucci-Cerinic M. Hand Function in Scleroderma. In: Duruoz MT, editor. *Hand Function: A Practical Guide to Assessment.* New York: Springer; 2014:71-89.

112. Denton CP, Khanna D. Systemic Sclerosis. *Lancet*; 2017;390:1685-99.
113. Desbois AC, Cacoub P. Systemic sclerosis: An update in 2016. *Autoimmunity Rev.* 2016;15:417-26.
114. Tuder RM, Ponticos M, Holmes A. Pathogenesis of Pulmonary Arterial Hypertension. In: Varga J, Denton CP, Wigley FM, Allanore MK, editors. *Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management*. New York: Springer; 2017:385-403.
115. Trojanowska M, Varga J. Pathophysiology of Fibrosis in Systemic Sclerosis. In: Varga J, Denton CP, Wigley FM, Allanore MK, editors. *Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management*. New York: Springer; 2017:261-81.
116. Keir GJ, Silver RM, Wellis AU. Clinical Assessment of Lung Disease. In: Varga J, Denton CP, Wigley FM, Allanore MK, editors. *Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management*. New York: Springer; 2017:363-75.
117. Warber H, Humbert M. Clinical Assessment of Pulmonary Hypertension. In: Varga J, Denton CP, Wigley FM, Allanore MK, editors. *Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management*. New York: Springer; 2017:403-11.
118. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1340-9.
119. Mathai SC, Galie N. Management of Pulmonary Arterial Hypertension in Setting of Systemic Sclerosis. In: Varga J, Denton CP, Wigley FM, Allanore MK, editors. *Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management*. New York: Springer; 2017:385-403.
120. Giacomelli R, Liakouli V, Berardicurti O, Ruscitti P, Di Benedetto P, Carubbi F, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: current and future treatment. *Rheumatol Int.* 2017;37:853-63.
121. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by: Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015;46:903-75.

122. Le Gouellec N, Duhamel A, Perez T, Hachulla A-L, Sobanski V, Faivre J-B, et al. Predictors of lung function test severity and outcome in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *PLoS ONE*. 2017;12(8) Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181692>
123. Tashkin DP, Volkmann ER, Tseng CH, Kim HJ, Goldin J, Clements P, et al. Relationship between quantitative radiographic assessment of interstitial lung disease and physiological and clinical features of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:374-81.
124. Frauenfelder T, Winklehner A, Nguyen TDL, Dobrota R, Baumuehler S, Maurer B, et al. Screening for interstitial lung disease in systemic sclerosis: performance of high-resolution CT with limited number of slices: a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:2069-73.
125. Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev*. 2013; 22(127):6-19.
126. Methia N, Latreche S, Ait Mokhtar O, Monsuez JJ. Assessment for Pulmonary Artery Hypertension Using Clinical and Echocardiographic Criteria in Patients with Systemic Sclerosis. *Am J Med Sci*. 2016;352(4):343-7.
127. Dumitrescu D, Nagel C, Kovacs G, Bollmann T, Halank M, Winkler J. Cardiopulmonary exercise testing for detecting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *BMJ Journals*. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309981>
128. Michelfelder M, Becker M, Riedlinger A, Siegert E, Drömann D, Yu X, et al. Interstitial lung disease increases mortality in systemic sclerosis patients with pulmonary arterial hypertension without affecting hemodynamics and exercise capacity. *Clin Rheumatol*. 2017;36:381-90.
129. Duarte AC, Cordeiro I, Sousa S, Teixeira L, Cordeiro A, Santos M, et al. Cardiac Involvement in Systemic Sclerosis - A Portuguese Reality. *Ann Rheum Dis*. 2016. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-eular.2703>
130. Zhu WW, Li YD, Li H, Lu XZ, Kong LY, Ye XG, et al. Integrative Cardiopulmonary Ultrasound for Interstitial Lung Disease Assessment: Correlation between Lung Ultrasound Performance and Cardiac Involvement. *Ultrasound Med Biol*. 2017;43(4):744-52.

131. Salaffi F, Carotti M, Di Donato E, Di Carlo M, Ceccarelli L, Giuseppetti G, et al. Computer-Aided Tomographic Analysis of Interstitial Lung Disease (ILD) in Patients with Systemic Sclerosis (SSc). Correlation with Pulmonary Physiologic Tests and Patient-Centered Measures of Perceived Dyspnea and functional Disability. *PloS ONE*. 2016;11(3):1-13.
132. Markusse IM, Meijs J, de Boer B, Bakker JA, Schippers HPC, Schouffoer AA, et al. Predicting cardiopulmonary involvement in patients with systemic sclerosis: complementary value of nailfold videocapillaroscopy patterns and disease-specific autoantibodies. *Rheumatology*. 2017;56(7):1081-8.
133. Bečvář R, Tomcik M, Skacelova S, Stork J, Slovakova A. Association between Interstitial Pulmonary Involvement and Microvasculature Changes in Systemic Sclerosis. *Ann Rheum Dis*. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-eular.2336>
134. Castellví I, Simeón-Aznar CP, Sarmiento M, Fortuna A, Mayos M, Geli C, et al. Association between nailfold capillaroscopy findings and pulmonary function tests in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2015;42(2):222-7.
135. Pettersson H, Åkerström A, Nordin A, Svenungsson E, Alexanderson H, Boström C. Self-reported physical capacity and activity in patients with systemic sclerosis and matched controls. *Scand J Rheumatol*. 2017:490-5.
136. Lumetti F, Barone L, Alfieri C, Silva M, Serra V, Delsante G, et al. Quality of life and functional disability in patients with interstitial lung disease related to Systemic Sclerosis. *Acta Biomed*. 2015;14(2):142-8.
137. Shah SJ, Mahmood A, Coghlan JG. Cardiac Involvement: Evaluation Management. In: Varga J, Denton CP, Wigley FM, Allanore MK, editors. *Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management*. New York: Springer; 2017:331-59.
138. Lambova S. Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *World J Cardiol*. 2014;6(9):993-1005.
139. Papagoras C, Achenbach K, Tsifetaki N, Tsiouris S, Fotopoulos A, Drosos AA. Heart involvement in systemic sclerosis: a combined echocardiographic and scintigraphic study. *Clin Rheumatol*. 2014;33:1105-11.
140. Karakulak UN, Okutucu S, Sahiner L, Maharjan N, Aladag E, Akdogan A, et al. Assessment of Cardiac Autonomic Nervous System Involvement in Systemic Sclerosis via Exercise Heart Rate Recovery. *Med Princ Pract*. 2015;24:17-22.

141. Vacca A, Meune C, Gordon J, Chung L, Proudman S, Assassi S, et al. Cardiac arrhythmias and conduction defects in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2014;53:1172-7.
142. Fernández A, Simeón-Aznar CP, Pinal-Fernandez I, Rodríguez-Palomares J, Nazarena Pizzi M, Hidalgo CE, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis: differences between clinical subsets and influence on survival. *Rheumatol Int*. 2017;37:75-84.
143. Methia N, Latreche S, Djohri M, Benkhedda S. Prognostic value of heart rhythmic events in systemic sclerosis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016;(Suppl 8):66-79.
144. Meune C, Khanna D, Aboulhosn J, Avouac J, Kahan A, Furst DE, et al. A right ventricular diastolic impairment is common in systemic sclerosis and is associated with other target-organ damage. *Arthritis Rheum*. 2016;45(4):439-45.
145. Riccardi A, D'Alto M, Argiento P, Romeo E, Di Stefano I, Fasa S, et al. FRI0378 Cardiac involvement in undifferentiated connective tissue disease at risk for systemic sclerosis. A tissue doppler imaging study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:630-1.
146. Soulaïdopoulos S, Triantafyllidou E, Garyfallos A, Kitas GD, Dimitroulas T. The role of nailfold capillaroscopy in the assessment of internal organ involvement in systemic sclerosis: a critical review. *Autoimmun Rev*. 2017;16(8):787-95.
147. Giacomelli R, Di Cesare E, Cipriani P, Ruscitti P, Di Sibio A, Liakouli V. Pharmacological stress, rest perfusion and delayed enhancement cardiac magnetic resonance identifies a very early cardiac involvement in systemic sclerosis patients of recent onset. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(9):1247-60.
148. Denton CP. Overview of Gastrointestinal Tract Involvement. In: Varga J, Denton CP, Wigley FM, Allanore MK, editors. *Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management*. New York: Springer; 2017:423-27.
149. Clarke JO, Pandolfino JE. Upper Gastrointestinal Tract: Manifestations of Systemic Sclerosis. In: Varga J, Denton CP, Wigley FM, Allanore MK, editors. *Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management*. New York: Springer; 2017:427-43.
150. Zekovic A, Damjanov N. Validation of Serbian version of UCLA Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract Instrument in 104 patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int*. 2017;37:735-41.

151. Shreiner AB, Murray C, Denton C, Khanna D. Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2016;1:247-56.
152. Savarino E, Mei F, Parodi A, Ghio M, Furnari M, Gentile A, et al. Gastrointestinal motility disorder assessment in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2013;52:1095-100.
153. Luciano L, Granel B, Bernit E, Harle JR, Baumstarck K, Grimaud JC, et al. Esophageal and anorectal involvement in systemic sclerosis: a systematic assessment with high resolution manometry. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;100:63-9.
154. Nagaraja V, McMahan ZH, Getzug T, Khanna D. Management of gastrointestinal involvement in scleroderma. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2015;1(1):82-105.
155. Savarino E, Furnari M, De Bortoli N, Martinucci I, Bodini G, Ghio M, et al. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med*. 2014;43:279-91.
156. Lepri G, Guiducci S, Bellando-Randone S, Giani I, Bruni C, Blagojevic J, et al. Evidence for esophageal and anorectal involvement in very early systemic sclerosis (VEDOSS): report from a single VEDOSS/EUSTAR centre. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):124-8.
157. Lahcene M, Oumnia N, Matougui N, Boudjella M, Tebaibia A, Touchene B. Esophageal Involvement in Scleroderma: Clinical, Endoscopic and Manometric Features. *ISRN Rheumatol*. 2011. DOI: 10.5402/2011/325826
158. Thonhofer R, Siegel C, Trummer M, Graninger W. Early endoscopy in systemic sclerosis without gastrointestinal symptoms. *Rheumatol Int*. 2012;32:165-8.
159. Zhang XJ, Bonner A, Hudson M, Baron M, Pope J. Association of Gastroesophageal Factors and Worsening of Forced Vital Capacity in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol*. 2013;40(6):850-8.
160. Stem EP, Denton CP. Scleroderma Renal Crisis. In: Varga J, Denton CP, Wigley FM, Allanore MK, editors. *Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management*. New York: Springer; 2017:679-83.
161. Denton CP, Hudson M. Renal Crisis and Other Renal Manifestations of Scleroderma. In: Varga J, Denton CP, Wigley FM, Allanore MK, editors. *Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management*. New York: Springer; 2017:317-31.
162. Mouthon L, Bussone G, Berezné A, Noël L-H, Guillevin L. Scleroderma renal crisis. *J Rheumatol*. 2014;41:1040-8.
163. Stern EP, Steen VD, Denton CP. Management of Renal Involvement in

- Scleroderma. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2015;1:106-18.
164. Steen VD. Kidney involvement in systemic sclerosis. *Presse Med*. 2014; 43:305-14.
165. Gordeev AV, Zakharova AY, Mutovina ZY, Ananyeva LP. Current view on the heterogeneity of renal involvements in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):434-45.
166. Woodworth TG, Suliman YA, Daniel E, Furst DE, Clements P. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. *Nature Reviews Nephrology*. 2016;12:678-91.
167. Turk M, Pope JE. The Frequency of Scleroderma Renal Crisis over Time: A Meta Analysis. *J Rheumatol*. 2016;43(7):1350-5.
168. Hoa S, Stern EP, Denton CP, Hudson M, Baron M, Frech T, et al. Towards developing criteria for scleroderma renal crisis: A scoping review. *Autoimmunity Reviews*. 2017;16(4):507-15.
169. Gigante A, Rosato E, Massa R, Rossi C, Barbano B, Cianci R, et al. Evaluation of Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation to estimate glomerular filtration rate in scleroderma patients. *Rheumatology (Oxford)*; 2012;51(8):1426-31.
170. Ranivoharisoa EM, Ramilitiana B, Rakotonirainy OH, Razanakoto H, Rabenja FR, Randriamarotia WFH. Scleroderma Renal Crisis without Cutaneous Involvement: One Report Case in a Black African. *J Nephrol Ther*. 2016;6:6-9.
171. Suebmee P, Foocharoen C, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Theerakulpisut D, Nanagara R. Correlation of Glomerular Filtration Rate Between Renal Scan and Estimation for Patients With Scleroderma. *Am J Med Sci*. 2016;352(2):166-71.
172. Tay T, Ferdowsi N, Baron M, Stevens W, Hudson M, Proudman SM, et al. Measures of disease status in systemic sclerosis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46:473-87.
173. Arana-Ruiz JC, Amezcua-Guerra LM. Acro-osteolysis as an Indicator of Severity in Systemic Sclerosis. *Reumatol Clin*. 2016;12(5):263-6.
174. Harel D, Hudson M, Iliescu A, Baron M. Summed and Weighted Summary Scores for the Medsger Disease Severity Scale Compared with the Physician's Global Assessment of Disease Severity in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol*. 2016;43(8):1510-8.

175. La Torre F, Martini G, Russo R, Katsicas MM, Corona F, Calcagno G, et al. A preliminary disease severity score for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(12):143-50.
176. Medsger TA, Bombardieri S, Czirjak L, Scorza R, Della Rossa A, Bencivelli W. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(Suppl 29):S42-6.
177. Medsger TA. Natural history of systemic sclerosis and the assessment of disease activity, severity, functional status and psychological well-being. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29:255-73.
178. Merkel PA, Herlyn K, Martin RW, Anderson JJ, Mayes MD, Bell P, et al. Measuring disease activity and functional status in patients with scleroderma and Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2410-20.
179. Gelber AC, Wigley FM. Disease severity as predictor of outcome in scleroderma. *Lancet.* 2002;359:277-9.
180. Ruof J, Bruhlmann P, Michel BA, Stucki G. Development and validation of a self-administered systemic sclerosis questionnaire (SySQ). *Rheumatology (Oxford).* 1999;38:535-42.
181. Hudson M, Impens A, Baron M, Seibold JR, Thombs BD, Walker JG, et al. Discordance between patient and physician assessment of disease severity in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2010;37:207-12.
182. Uras C, Giannantoni P, Tabolli S, Di Giulio P, Peghetti A, Cianchini G, et al. Measuring disability of women with systemic sclerosis: validation of the Italian version of the systemic sclerosis questionnaire. *G Ital Dermatol Venereol.* 2016;151(4):332-9.
183. Melsens K, De Keyser F, Decuman S, Piette Y, Vandecasteele E, Smith V. Disease activity indices in systemic sclerosis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(Suppl 100):S186-92.
184. Valentini G, Silman AJ, Veale D. Assessment of disease activity. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(Suppl 29):S39-41.
185. Medsger TA Jr. Natural history of systemic sclerosis and the assessment of disease activity, severity, functional status, and psychological well-being. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29:255-73.
186. Cuomo G, Abignano G, Ruocco L, Vettori S, Valentini G. Hypocomplementemia in systemic sclerosis. *Reumatismo.* 2008;60(4):268-73.



187. Diaconu D, Fransen J, Vonk MC, et al. Disease activity criteria for patients with early systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:275-9.
188. Sambataro D, Sambataro G, Zaccara E, Maglione W, Polosa R, Afeltra AMV, et al. Nailfold videocapillaroscopy micro-hemorrhage and giant capillary counting as an accurate approach for a steady state definition of disease activity in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(5):462-9.
189. Andracco R, Irace R, Zaccara E, Vettori S, Maglione W, Riccardi A, et al. The cumulative number of micro-hemorrhages and micro-thromboses in nailfold videocapillaroscopy is a good indicator of disease activity in systemic sclerosis: a validation study of the NEMO score. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:2-9.
190. Minier T, Nagy Z, Balint Z, Farkas H, Radics J, Kumanovics G, et al. Construct validity evaluation of the European Scleroderma Study Group activity index, and investigation of possible new disease activity markers in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2010;49:1133-45.
191. Kayser C, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis: unanswered questions. *Front Immunol*. 2015;6:167-72.
192. Fertig N, Lucas M, Feghali CA, Wright TM, Medsger TA. Selected cytokines and soluble protein mediators as correlates of disease activity in systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement. *Arthritis Rheum*. 2001; 44(Suppl 2):S327-34.
193. Hu PQ, Fertig N, Medsger TA Jr, Wright TM. Correlation of Serum Anti-DNA Topoisomerase I Antibody Levels with Disease Severity and Activity in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(5):1363-73.
194. Esposito J, Brown Z, Stevens W, Sahhar J, Rabusa C, Zochling J, et al. The association of low complement with disease activity in systemic sclerosis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:246-58.
195. Romero MT, Randhawa HK, Laxer R, Pope E. The role of local temperature and other clinical characteristics of localized scleroderma as markers of disease activity. *Int J Dermatol*. 2017;56:63-7.
196. Valentini G, D'Angelo S, Della Rossa A, Bencivelli W, Bombardieri S. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. IV. Assessment of skin thickening by modified Rodnan skin score. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:904-5.

197. Maddali-Bongi S, Del Rosso A, Mikhaylova S, Francini B, Branchi A, Baccini M, et al. Impact of hand and face disabilities on global disability and quality of life in systemic sclerosis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(Suppl 86):S15-20.
198. WHOQoL Group. *Soc Sci Med*. 1995;41:1403-9.
199. Cummins RA. *Comprehensive Quality of Life Scale*. 4<sup>th</sup> Edition Manual. School of Psychology, Deakin University; 1997.
200. Christoph B, Noll HH. Subjective Well-Being in the European Union During the 90s. *Soc Indic Res*. 2003;64(3):521-46.
201. Felce D, Perry J. Quality of life: its definition and measurement. *Res Dev Disabil*. 1995;16:51-74.
202. Almeida C, Almeida I, Vasconcelos C. Quality of life in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2015;14:1087-96.
203. Georges C, Chassany O, Toledano C, Mouthon L, Tiev K, Meyer O, et al. Impact of pain in health related quality of life of patients with systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2006;45:1298-302.
204. Danieli E, Airo P, Bettoni L, Cinquin M, Antonioli CM, Cavazzna I, et al. Health-related quality of life measured by the Short Form 36 (SF-36) in systemic sclerosis: correlations with indexes of disease activity and severity, disability, and depressive symptoms. *Clin Rheumatol*. 2005;24(1):48-54.
205. Arat S, Verschueren P, de Langhe E, et al. The association of illness perceptions with physical and mental health in systemic sclerosis patients: an exploratory study. *Musculoskeletal Care*. 2012;10(1):18-28.
206. Hudson M, Thombs BD, Steele R, Panopalis P, Newton E, Baron M, and the Canadian Scleroderma Research Group. Health-Related Quality of Life in Systemic Sclerosis: A Systematic Review. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*. 2009; 61(8):1112-20.
207. Brettenklier A, Pains C, Avian A, Wutte N, Aberer E. Impaired quality of life in patients with systemic sclerosis compared to the general population and chronic dermatoses. *BMC Res Notes*. 2014;7:2-8.
208. De Angelis R, Ingegnoli F, Di Donato E, Gualtierotti R, Schioppo T, Salaffi F. Health-Related Quality of Life in Systemic Sclerosis as Measured by SF-36, EQ-5D and SF-6D: Comparison with a Primary Raynaud Phenomenon and a Selected Sample of Healthy Controls. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:604 (poster).

209. Mouthon L, Mestre-Stanislas C, Bérezné A, Rannou F, Guilpain P, Revel M, et al. Impact of digital ulcers on disability and health-related quality of life in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:214-7.
210. Frantz C, Avouac J, Distler O, Amrouche F, Godard D, Kennedy AT, et al. Impaired quality of life in systemic sclerosis and patient perception of the disease: A large international survey. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:115-23.
211. Lima TRL, Guimaraes FS, Carvalho MN, Sousa TLM, Menezes SLS, Lopes AJ. Lower limb muscle strength is associated with functional performance and quality of life in patients with systemic sclerosis. *Braz J Phys Ther*. 2015; 19(2):129-36.
212. Baron M, Hudson M, Tatibouet S, Steele R, Lo E, Gravel S, et al. The Canadian Systemic Sclerosis Oral Health Study II: the relationship between oral and global health-related quality of life in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2015;54:692-6.
213. Sampaio-Barros MM, Takayama L, Sampaio-Barros PD, Bonfa E, Pereira RMR. Low vitamin D serum levels in diffuse systemic sclerosis: a correlation with worst quality of life and severe capillaroscopic findings. *Rev Bras Reumatol*. 2016;56(4):337-44.
214. van Lankveld WG, Vonk MC, Teunissen H, van den Hoogen FH. Appearance self-esteem in systemic sclerosis - subjective experience of skin deformity and its relationship with physician-assessed skin involvement, disease status and psychological variables. *Rheumatology*. 2007;46(5):872-6.
215. Suarez-Almazor ME, Kallen MA, Roundtree AK, Mayes M. Disease and symptom burden in systemic sclerosis: a patient perspective. *J Rheumatol*. 2007;34(8):1718-26.
216. Racine M, Hudson M, Baron M. The Impact of Pain and Itch on Functioning and Health-Related Quality of Life in Systemic Sclerosis: An Exploratory Study. *J Pain Symptom Manage*. 2016;52:43-53.
217. Bassel M, Hudson M, Taillefer SS, Schieir O, Baron M, Thombs BD. Frequency and impact of symptoms experienced by patients with systemic sclerosis: results from a Canadian National Survey. *Rheumatology*. 2011;50:762-7.
218. Levis B, Kwakkenbos L, Hudson M, Baron M, Thombs BD. The association of sociodemographic and objectively-assessed disease variables with fatigue in systemic sclerosis: an analysis of 785 Canadian Scleroderma Research Group Registry patients. *Clinical Rheumatology*. 2017;36:373-9.

219. Govedarica V, Filipović D. Preporuke za unapređenje veštačenja umanjeња radne sposobnosti. Svet rada. 2012;228-38.
220. Filipović D. Sudskomedicinsko veštačenje radne sposobnosti. U: Vidaković A, Filipović D, Govedarica V. urednici. Sudskomedicinsko veštačenje u medicini rada. Beograd: Valjevoprint; 2011:39-51.
221. Barsotti S, Stagnaro C, d'Ascanio A, Della Rossa A. One year in review 2016: systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol. 2016;34(Suppl 100):3-13.
222. El Fassi M, Bocquet V, Majery N, Lair ML, Couffignal S, Mairiaux P. Work ability assessment in a worker population: comparison and determinants of Work Ability Index and Work Ability Score. BMC Public Health. 2013;13:305-10.
223. Sandquist G, Scheja A, Eklund M. Working ability in relation to disease severity, everyday occupations and well-being in women with limited systemic sclerosis. Rheumatology. 2008;47:1708-11.
224. Tengland PA. The concept of work ability. J Occup Rehabil. 2011;21(2): 275-85.
225. Suliman YA, Agrawal H, Furst DE. Clinical Trial Design in Systemic Sclerosis. Scleroderma. 2016:623-35.
226. Tuomi K, Illmarinen J, Jahkola A, Katajarinne L, Tulkki A. Work ability index. Helsinki: Finnish Institute of Occupational Health, 1998.
227. van den Berg T, Elders L, de Zwart B, Burdorf A. The effects of work-related and individual factors on the Work Ability Index: a systematic review. Occup Environ Med. 2009;66:211-20.
228. Illmarinen J, Tuomi K, Seitsamo J. New dimensions of work ability. Int Congr Ser. 2005;1280:3-7.
229. Illmarinen J, Tuomi K. Past, present and future of work ability. People and Work Reports. Helsinki: Finish Institute of Occupational Health, 2004;65:1-25.
230. Quimet JM, Pope JE, Gutmanis I, Koval J. Work disability in scleroderma is greater than in rheumatoid arthritis and is predicted by high HAQ scores. Open Rheumatol J. 2008;2:44-52.
231. Poole JL. Outcome measures for people with scleroderma: relationships between measures of impairment and activity limitations. Br J Occup Ther. 2006;69:473-6.
232. Sandquist G, Scheja A, Hesselstrand R. Pain, fatigue and hand function closely correlated to work ability and employment status in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford). 2010;49:1739-46.

233. Schouffoer AA, Schoones JW, Terwee CB, Vliet Vlieland TPM. Work status and its determinants among patients with systemic sclerosis; a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(7):1304-14.
234. Jaeger VK, Distler O, Maurer B, Czirják L, Lóránd V, Valentini G, et al. Functional disability and its predictors in systemic sclerosis: a study from the DeSSciper project within the EUSTAR group. *Rheumatology*. 2017. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex182>
235. Poole JL, Anwar S, Mendelson C. Workplace barriers encountered by employed persons with systemic sclerosis. *Work*. 2016;55(4):S923-9.
236. Morrisroe K, Sudararajan V, Stevens W, Sahhar J, Zochling J, Roddy J, et al. Work productivity in systemic sclerosis, its economic burden and association with health-related quality of life. *Rheumatology*. 2017. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex362>
237. Govedarica V, Šćepanović G, Jovanović A. Duševni bol zbog umanjenja životne aktivnosti. U: Šćepanović G, Stanković Z, Petrović Z, urednici. *Sudskomedicinsko veštačenje nematerijalne štete*. Beograd: JP Službeni Glasnik; 2011: 89-105.
238. Sandquist G, Wollmer P, Scheja A, Wildt M, Hesselstrand R. Raynaud's phenomenon and its impact on activities in daily life during one year of follow-up in early systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol*. 2017;13:1-4.
239. Sandquist G, Eklund M, Akesson A, Nordenskiöld U. Daily activities and hand function in women with limited and diffuse scleroderma. *Scand J Rheumatol*. 2004;33:102-7.
240. Sandquist G, Hesselstrand R, Eberhardt K. A longitudinal follow-up of hand involvement and activities of daily living in early systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(4):304-10.
241. Bérezné A, Seror R, Morell-Dubois S, de Menthon M, Fois E, Dzeing-Ella A, et al. Impact of systemic sclerosis on occupational and professional activity with attention to patients with digital ulcers. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(2):277-85.
242. Cinar FI, Unver V, Cinar M, Yilmaz S, Simsek I, Tosun N, et al. Coping strategies for activities of daily living in women whose hands are affected by systemic sclerosis. *J Clin Nurs*. 2014;23:1630-8.
243. Poole JL, Brandenstein J. Difficulty with daily activities involving the lower extremities in people with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(2):483-8.

244. Zanatta E, Rodeghiero F, Pigatto E, Galozzi P, Polito P, Favaro M, et al. Long-term improvement in activities of daily living in women with systemic sclerosis attending occupational therapy. *British Journal of Occupation Therapy*. 2017;80:417-22.
245. Jorge MSG, Wibelinger LM, Knob B, Zanin C. Physiotherapeutic intervention on pain and quality of life of systemic sclerosis elderly patients. Case reports. *Rev Dor São Paulo*. 2016;17(2):148-51.
246. Schieir O, Thombs BD, Hudson M, Boivin JF, Steele R, Bernatsky S, et al. Prevalence, severity, and clinical correlates of pain in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:409-17.
247. Ostojic P, Jankovic K, Djurovic N, Stojic B, Knezevic-Apostolski S, Bartolovic D. AB0631 Prevalence, Severity and Clinical Significance of Pain in Patients with Systemic Sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1120.
248. Merz EL, Malcarne VL, Scott CR, Nair DK, Salazar G, Assassi S, et al. Longitudinal patterns of pain in patients with diffuse and limited systemic sclerosis: integrating medical, psychological, and social characteristics. *Qual Life Res*. 2017;26:85-94.
249. Stisi S, Sarzi-Puttini P, Benucci M, Biasi G, Bellissimo S, Talotta R, et al. Pain in systemic sclerosis. *Reumatismo*. 2014;66(1):44-7.

## PRILOZI 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8

**Prilog 1. Odnos nalaza na prstima i šakama sa nalazom na plućima obolelih od SSs**

Osobina	nalaz	RTG				$\chi^2$	p	CT				$\chi^2$	p	DL <sub>CO</sub>				$\chi^2$	p	FVC				$\chi^2$	p
		Normalan nalaz		Patološki nalaz				Normalan nalaz		Patološki nalaz				> 75		< 75				> 80		< 80			
		n	%	n	%			n	%	n	%			n	%	n	%			n	%	n	%		
mRSS	normalan	1	100.0%	0	0.0%	0.647	0.288	0	0.0%	2	100.0%	1.256	0.187	2	0.0%	0	100.0%	1.452	0.134	1	50.0%	1	50.0%	0.984	0.225
	patološki	21	55.3%	17	46.7%			10	43.5%	13	56.5%			35	17.6%	13	82.4%			12	76.5%	36	23.5%		
RP	normalan	9	50.0%	9	50.0%	0.186	0.564	8	57.1%	6	42.9%	1.745	0.099	19	26.9%	7	73.1%	0.047	0.911	7	73.1%	19	26.9%	0.072	0.806
	patološki	13	61.9%	8	30.1%			2	18.2%	9	81.8%			18	25.0%	6	75.0%			6	75.0%	18	25.0%		
kapilari	normalan	1	50.0%	1	50.0%	0.039	0.843	1	33.3%	2	66.7%	0.049	0.825	2	33.3%	1	66.7%	0.052	0.829	1	66.7%	2	33.3%	0.052	0.829
	patološki	20	57.1%	15	42.9%			8	40.0%	12	60.0%			32	27.3%	12	72.7%			12	72.7%	32	27.3%		
FDS	normalan	8	57.1%	6	42.9%	0.057	0.945	3	30.0%	7	70.0%	0.694	0.405	15	21.1%	4	78.9%	0.390	0.562	6	68.4%	13	31.6%	0.496	0.481
	patološki	14	56.0%	11	44.0%			7	46.7%	8	53.3%			22	29.0%	9	71.0%			7	77.4%	24	22.6%		
ADDP	normalan	17	56.7%	13	43.3%	0.037	0.953	6	33.3%	12	66.7%	1.190	0.275	29	23.7%	9	76.3%	0.441	0.506	10	73.7%	28	26.3%	0.008	0.928
	patološki	5	55.6%	4	44.4%			4	57.1%	3	42.9%			8	33.3%	4	66.7%			3	75.0%	9	25.0%		
OPP	normalan	17	53.1%	15	46.9%	0.783	0.376	7	35.0%	13	65.0%	1.042	0.307	29	29.3%	12	70.7%	1.265	0.261	11	73.2%	30	26.8%	0.081	0.802
	patološki	5	71.4%	2	28.6%			3	60.0%	2	40.0%			8	11.1%	1	88.9%			2	77.8%	7	22.2%		
artroza	normalan	20	60.6%	13	39.4%	1.536	0.215	8	36.4%	14	63.6%	1.010	0.315	32	27.3%	12	72.7%	0.309	0.578	11	75.0%	33	25.0%	0.191	0.662
	patološki	2	33.3%	4	66.7%			2	66.7%	1	33.3%			5	16.7%	1	83.3%			2	66.7%	4	33.3%		
akroosteoliza	normalan	17	53.1%	15	46.9%	0.783	0.376	8	38.1%	13	61.9%	0.198	0.656	32	23.8%	10	76.2%	0.655	0.418	12	71.4%	30	28.6%	0.902	0.342
	patološki	5	71.4%	2	28.6%			2	50.0%	2	50.0%			5	37.5%	3	62.5%			1	87.5%	7	12.5%		
osteoporoza	normalan	21	60.0%	14	40.0%	1.788	0.181	10	43.5%	13	56.5%	1.449	0.229	33	28.3%	13	71.7%	1.528	0.216	10	78.3%	36	21.7%	5.010	<b>0.020*</b>
	patološki	1	25.0%	3	75.0%			0	0.0%	2	100.0%			4	0.0%	0	100.0%			3	25.0%	1	75.0%		
HAMIS	normalan	4	44.4%	5	55.6%	0.681	0.409	2	33.3%	4	66.7%	0.146	0.702	10	23.1%	3	76.9%	0.074	0.789	4	69.2%	9	30.8%	0.208	0.649
	patološki	18	60.0%	12	40.0%			8	42.1%	11	57.9%			27	27.0%	10	73.0%			9	75.7%	28	24.3%		
manji OP prstiju	normalan	9	69.2%	4	30.8%	0.794	0.373	4	36.4%	7	63.6%	0.235	0.628	12	25.0%	4	75.0%	0.001	0.999	5	68.8%	11	31.2%	0.943	0.331
	patološki	13	54.2%	11	45.8%			6	46.2%	7	53.8%			24	25.0%	8	75.0%			6	81.2%	26	18.8%		

\* p < 0.05; \*\*p < 0.01

## Prilog 2. Odnos nalaza na prstima i šakama sa nalazom na srcu obolelih od SSc

Osobina	nalaz	Sistolni TA				Dijastolni TA				Srčana frekvencija				EKG				UZ													
		Normalan nalaz		Patološki nalaz		$\chi^2$	p	Normalan nalaz		Patološki nalaz		$\chi^2$	p	Normalan nalaz		Patološki nalaz		$\chi^2$	p	Normalan nalaz		Patološki nalaz		$\chi^2$	p						
		n	%	n	%			n	%	n	%			n	%	n	%			n	%	n	%			n	%				
mRSS	nor.	1	50.0%	1	50.0%	4.993	<b>0.025*</b>	2	100.0%	0	0.0%	0.133	0.785	1	50.0%	1	50.0%	1.173	0.278	0	0.0%	2	100.0%	2.002	0.157	0	0.0%	2	100.0%	0.440	0.507
	pat.	45	93.8%	3	6.2%			45	93.8%	3	6.2%			39	81.2%	9	18.8%			24	51.1%	23	48.9%			8	18.2%	36	81.8%		
RP	nor.	25	96.2%	1	3.8%	0.733	0.415	25	96.2%	1	3.8%	0.141	0.784	20	76.9%	6	23.1%	0.944	0.315	13	50.0%	13	50.0%	0.133	0.715	4	16.0%	21	84.0%	0.103	0.885
	pat.	21	87.5%	3	12.5%			22	91.7%	2	8.3%			20	83.3%	4	16.7%			11	47.8%	12	52.2%			4	19.0%	17	81.0%		
kapilari	nor.	3	100.0%	0	0.0%	0.741	0.422	3	100.0%	0	0.0%	0.552	0.749	2	66.7%	1	33.3%	0.748	0.447	3	100.0%	0	0.0%	3.344	<b>0.049*</b>	1	33.3%	2	66.7%	1.241	0.235
	pat.	40	90.9%	4	9.1%			41	93.2%	3	6.8%			36	81.8%	8	18.2%			20	45.5%	24	54.5%			7	17.5%	33	82.5%		
FDS	nor.	16	84.2%	3	15.8%	0.745	0.420	18	94.7%	1	5.3%	0.034	0.916	13	68.4%	6	31.6%	0.878	0.401	8	44.4%	10	55.6%	0.234	0.628	3	17.6%	14	82.4%	0.011	0.957
	pat.	30	96.8%	1	3.2%			29	93.5%	2	6.5%			27	87.1%	4	12.9%			16	51.6%	15	48.4%			5	17.2%	24	82.8%		
ADDP	nor.	34	89.5%	4	10.5%	0.678	0.771	35	92.1%	3	7.9%	0.551	0.778	28	73.7%	10	26.3%	3.947	<b>0.048*</b>	22	59.5%	15	40.5%	6.640	<b>0.011*</b>	1	9.1%	10	90.9%	1.088	0.207
	pat.	12	100.0%	0	0.0%			12	100.0%	0	0.0%			12	100.0%	0	0.0%			2	16.7%	10	83.3%			7	20.0%	28	80.0%		
OPP	nor.	38	92.7%	3	7.3%	0.544	0.788	39	95.1%	2	4.9%	0.503	0.784	32	78.0%	9	22.0%	0.978	0.541	20	50.0%	20	50.0%	0.216	0.800	1	12.5%	7	87.5%	0.765	0.512
	pat.	8	88.9%	1	11.1%			8	88.9%	1	11.1%			8	88.9%	1	11.1%			4	44.4%	5	55.6%			7	18.4%	31	81.6%		
artroza	nor.	41	93.2%	3	6.8%	0.557	0.792	41	93.2%	3	6.8%	0.512	0.781	35	79.5%	9	20.5%	0.244	0.811	21	48.8%	22	51.2%	0.098	0.947	1	17.1%	34	82.9%	0.216	0.812
	pat.	5	83.3%	1	16.7%			6	100.0%	0	0.0%			5	83.3%	1	16.7%			3	50.0%	3	50.0%			1	20.0%	4	80.0%		
akroosteoliza	nor.	39	92.9%	3	7.1%	0.546	0.789	40	95.2%	2	4.8%	0.754	0.624	32	76.2%	10	23.8%	1.554	0.184	20	48.8%	21	51.2%	0.098	0.947	6	15.8%	32	84.2%	1.021	0.202
	pat.	7	87.5%	1	12.5%			7	87.5%	1	12.5%			8	100.0%	0	0.0%			4	50.0%	4	50.0%			2	25.0%	6	75.0%		
osteoporoza	nor.	42	91.3%	4	8.7%	0.558	0.788	43	93.5%	3	6.5%	0.347	0.824	36	78.3%	10	21.7%	0.994	0.511	22	48.9%	23	51.1%	0.094	0.951	1	16.7%	35	83.3%	1.127	0.194
	pat.	4	100.0%	0	0.0%			4	100.0%	0	0.0%			4	100.0%	0	0.0%			2	50.0%	2	50.0%			1	25.0%	3	75.0%		
HAMIS	nor.	12	92.3%	1	7.7%	0.547	0.787	12	92.3%	1	7.7%	0.112	0.894	8	61.5%	5	38.5%	3.747	<b>0.050*</b>	7	58.3%	5	41.7%	1.118	0.211	1	8.3%	11	91.7%	1.341	0.187
	pat.	34	91.9%	3	8.1%			35	94.6%	2	5.4%			32	86.5%	5	13.5%			17	45.9%	20	54.1%			7	20.6%	27	79.4%		
manji OP prstiju	nor.	15	93.8%	1	6.2%	0.560	0.762	15	93.8%	1	6.2%	0.001	0.999	11	68.8%	5	31.2%	1.244	0.245	9	60.0%	6	40.0%	1.201	0.204	3	21.4%	11	78.6%	0.374	0.614
	pat.	29	90.6%	3	9.4%			30	93.8%	2	6.2%			27	84.4%	5	15.6%			14	43.8%	18	56.2%			5	16.7%	25	83.3%		

\* p < 0.05; \*\* p < 0.01



**Prilog 3. Odnos nalaza na prstima i šakama sa nalazom na jednjaku i bubrezi obolelih od SSc**

Osobina	nalaz	Jednjak				p (Fisher)	Bubrezi				$\chi^2$	p
		Normalan nalaz		Patološki nalaz			Normalan nalaz		Patološki nalaz			
		n	%	n	%		n	%	n	%		
mRSS	Normalan	0	0.0%	0	0.0%	0.899	0	0.0%	1	100.0%	2.998	<b>0.051*</b>
	Patološki	5	38.5%	8	61.5%		29	76.3%	9	23.7%		
RP	Normalan	1	25.0%	3	75.0%	0.910	14	82.4%	3	17.6%	1.041	0.281
	Patološki	4	44.4%	5	55.6%		15	68.2%	7	31.8%		
kapilari	Normalan	0	0.0%	0	0.0%	0.899	1	50.0%	1	50.0%	1.109	0.268
	Patološki	5	38.5%	8	61.5%		28	77.8%	8	22.2%		
FDS	Normalan	2	66.7%	1	33.3%	0.875	9	64.3%	5	35.7%	1.137	0.209
	Patološki	3	30.0%	7	70.0%		20	80.0%	5	20.0%		
ADDP	Normalan	4	44.4%	5	55.6%	0.778	25	80.6%	6	19.4%	3.132	<b>0.050*</b>
	Patološki	1	25.0%	3	75.0%		4	50.0%	4	50.0%		
OPP	Normalan	5	45.5%	6	54.5%	0.487	26	78.8%	7	21.2%	1.309	0.168
	Patološki	0	0.0%	2	100.0%		3	50.0%	3	50.0%		
artroza	Normalan	4	36.4%	7	63.6%	0.868	24	70.6%	10	29.4%	0.734	0.391
	Patološki	1	50.0%	1	50.0%		5	100.0%	0	0.0%		
akroosteoliza	Normalan	5	55.6%	4	44.4%	0.468	23	74.2%	8	25.8%	0.109	0.908
	Patološki	0	0.0%	4	100.0%		6	75.0%	2	25.0%		
osteoporoza	Normalan	4	33.3%	8	66.7%	0.751	25	71.4%	10	28.6%	0.728	0.397
	Patološki	1	100.0%	0	0.0%		4	100.0%	0	0.0%		
HAMIS	Normalan	2	66.7%	1	33.3%	0.510	6	75.0%	2	25.0%	0.002	0.983
	Patološki	3	30.0%	7	70.0%		23	74.2%	8	25.8%		
manji OP prstiju	Normalan	2	40.0%	3	60.0%	0.809	11	91.7%	1	8.3%	2.287	0.130
	Patološki	3	37.5%	5	62.5%		18	69.2%	8	30.8%		

\* p< 0.05; \*\*p < 0.01

Prilog 4. Nalaz na prstima i šakama u odnosu na učestalost pokazatelja aktivnosti bolesti obolelih od SSs

Osobina	nalaz	KOŽA						CIRKULACIJA						ZGLOBOVI						KARDIOPULMONALNE PROMENE						LABORATORIJSKI NALAZI					
		Normalan nalaz		Patološki nalaz		$\chi^2$	p	Normalan nalaz		Patološki nalaz		$\chi^2$	p	Normalan nalaz		Patološki nalaz		$\chi^2$	p	Normalan nalaz		Patološki nalaz		$\chi^2$	p						
		n	%	n	%			n	%	n	%			n	%	n	%			n	%	n	%			n	%				
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%						
mRSS	nor	1	50.0%	1	50.0%	3.049	<b>0.050*</b>	1	50.0%	1	50.0%	1.003	0.354	2	100.0%	0	0.0%	0.732	0.392	1	50.0%	1	50.0%	0.692	0.638	0	0.0%	2	100.0%	0.605	0.438
	pat	5	10.4%	43	89.6%			23	29.4%	25	70.6%			35	72.9%	13	27.1%			40	83.3%	8	16.7%			22	45.8%	26	54.2%		
RP	nor	1	33.3%	2	66.7%	1.736	0.188	3	100.0%	0	0.0%	3.642	<b>0.051*</b>	2	66.7%	1	33.3%	0.917	0.512	3	100.0%	0	0.0%	0.434	0.708	0	0.0%	3	100.0%	0.688	0.407
	pat	4	9.1%	40	90.9%			19	43.2%	25	56.8%			34	77.3%	10	22.7%			36	81.8%	8	18.2%			21	47.7%	23	52.3%		
kapilari	nor	1	25.0%	3	75.0%	1.415	0.229	3	75.0%	1	25.0%	1.448	0.204	3	75.0%	1	25.0%	0.211	0.758	4	100.0%	0	0.0%	0.397	0.742	0	0.0%	4	100.0%	3.175	<b>0.057*</b>
	pat	4	10.3%	35	89.7%			16	41.0%	23	59.0%			31	79.5%	8	20.5%			33	84.6%	6	15.4%			18	46.2%	21	53.8%		
FDS	nor	4	21.1%	15	78.9%	1.233	0.308	11	57.9%	8	42.1%	0.534	0.428	16	84.2%	3	15.8%	1.058	0.247	16	84.2%	3	15.8%	0.184	0.828	4	21.1%	15	78.9%	6.549	<b>0.011*</b>
	pat	2	6.5%	29	93.5%			13	41.9%	18	58.1%			21	67.7%	10	32.3%			25	80.6%	6	19.4%			18	58.1%	13	41.9%		
ADDP	nor	5	13.2%	33	86.8%	0.346	0.945	20	52.6%	18	47.4%	1.428	0.201	31	81.6%	7	18.4%	4.727	<b>0.030*</b>	32	84.2%	6	15.8%	0.524	0.469	14	36.8%	24	63.2%	3.292	<b>0.055*</b>
	pat	1	8.3%	11	91.7%			4	33.3%	8	66.7%			6	50.0%	6	50.0%			9	75.0%	3	25.0%			8	66.7%	4	33.3%		
OPP	nor	5	12.2%	36	87.8%	0.036	0.878	22	53.7%	19	46.3%	3.422	<b>0.054*</b>	32	78.0%	9	22.0%	0.948	0.331	34	82.9%	7	17.1%	0.436	0.688	15	36.6%	26	63.4%	5.082	<b>0.024*</b>
	pat	1	11.1%	8	88.9%			2	22.2%	7	77.8%			5	55.6%	4	44.4%			7	77.8%	2	22.2%			7	77.8%	2	22.2%		
artroza	nor	5	11.4%	39	88.6%	0.447	0.627	22	50.0%	22	50.0%	1.339	0.206	33	75.0%	11	25.0%	0.714	0.527	37	84.1%	7	15.9%	1.105	0.219	18	40.9%	26	59.1%	0.568	0.451
	pat	1	16.7%	5	83.3%			2	33.3%	4	66.7%			4	66.7%	2	33.3%			4	66.7%	2	33.3%			4	66.7%	2	33.3%		
akroosteoliza	nor	6	14.3%	36	85.7%	0.838	0.538	23	54.8%	19	45.2%	4.809	<b>0.028*</b>	29	69.0%	13	31.0%	3.346	<b>0.055*</b>	33	78.6%	9	21.4%	1.274	0.168	17	40.5%	25	59.5%	0.545	0.449
	pat	0	0.0%	8	100.0%			1	12.5%	7	87.5%			8	100.0%	0	0.0%			8	100.0%	0	0.0%			5	62.5%	3	37.5%		
osteoporoza	nor	6	13.0%	40	87.0%	0.804	0.559	23	50.0%	23	50.0%	1.495	0.229	34	73.9%	12	26.1%	0.042	0.959	37	80.4%	9	19.6%	1.346	0.125	19	41.3%	27	58.7%	1.204	0.128
	pat	0	0.0%	4	100.0%			1	25.0%	3	75.0%			3	75.0%	1	25.0%			4	100.0%	0	0.0%			3	75.0%	1	25.0%		
HAMIS	nor	3	18.8%	13	81.2%	5.681	<b>0.024*</b>	11	68.8%	5	31.2%	3.787	<b>0.048*</b>	12	75.0%	4	25.0%	0.001	0.999	14	87.5%	2	12.5%	0.981	0.505	4	25.0%	12	75.0%	3.121	<b>0.058*</b>
	pat	1	3.1%	31	96.9%			11	34.4%	21	65.6%			24	75.0%	8	25.0%			25	78.1%	7	21.9%			18	56.2%	14	43.8%		
manji OP prstiju	nor	4	30.8%	9	69.2%	3.409	<b>0.052*</b>	8	61.5%	5	38.5%	5.077	<b>0.024*</b>	10	76.9%	3	23.1%	0.056	0.945	11	84.6%	2	15.4%	0.125	0.833	3	23.1%	10	76.9%	4.196	<b>0.041*</b>
	pat	2	5.4%	35	94.6%			16	43.2%	21	56.8%			27	73.0%	10	27.0%			30	81.1%	7	18.9%			19	51.4%	18	48.6%		

\* p < 0.05; \*\* p < 0.01

**Prilog 5. Odnos nalaza na prstima i šakama sa prosečnim vrednostima pokazatelja težine bolesti obolelih od SSc**

Osobina	nalaz	TIFS kardiološki		TIFS respiratorni		TIFS digestivni		TIFS lokomotorni		TIFS total	
		prosek	SD	prosek	SD	prosek	SD	prosek	SD	prosek	SD
mRSS	Normalan	<b>2.17*</b>	1.18	2.08	0.35	1.60	0.57	1.44	0.16	1.82	0.39
	Patološki	<b>2.69*</b>	0.68	1.84	0.53	1.56	0.48	1.62	0.59	1.88	0.43
RP	Normalan	2.59	0.77	1.74	0.59	1.58	0.56	<b>1.74*</b>	0.64	1.91	0.47
	Patološki	2.75	0.60	1.56	0.46	1.53	0.38	<b>1.48*</b>	0.49	1.83	0.38
kapilari	Normalan	<b>1.89*</b>	0.84	1.44	0.10	1.33	0.42	<b>1.11**</b>	0.11	<b>1.44*</b>	0.28
	Patološki	<b>2.70*</b>	0.67	1.65	0.56	1.55	0.47	<b>1.64**</b>	0.56	<b>1.89*</b>	0.43
FDS	Normalan	<b>2.44*</b>	0.80	1.55	0.42	<b>1.39*</b>	0.40	<b>1.26*</b>	0.25	<b>1.66*</b>	0.35
	Patološki	<b>2.81*</b>	0.58	1.72	0.59	<b>1.66*</b>	0.49	<b>1.84*</b>	0.62	<b>2.01*</b>	0.42
ADDP	Normalan	2.68	0.73	<b>1.55*</b>	0.45	<b>1.49*</b>	0.46	<b>1.47**</b>	0.49	<b>1.80*</b>	0.38
	Patološki	2.64	0.56	<b>1.97*</b>	0.67	<b>1.78*</b>	0.46	<b>2.08**</b>	0.64	<b>2.12*</b>	0.49
OPP	Normalan	<b>2.62*</b>	0.72	<b>1.58*</b>	0.44	1.52	0.45	<b>1.48**</b>	0.46	<b>1.80*</b>	0.37
	Patološki	<b>2.89*</b>	0.47	<b>2.00*</b>	0.78	1.73	0.58	<b>2.23**</b>	0.71	<b>2.21*</b>	0.51
artroza	Normalan	2.64	0.70	<b>1.59**</b>	0.49	<b>1.53*</b>	0.45	<b>1.56*</b>	0.55	<b>1.83*</b>	0.40
	Patološki	2.83	0.62	<b>2.08**</b>	0.71	<b>1.80*</b>	0.61	<b>2.02*</b>	0.72	<b>2.18*</b>	0.49
akroosteoliza	Normalan	2.63	0.73	1.64	0.55	<b>1.50*</b>	0.44	<b>1.57*</b>	0.59	1.83	0.42
	Patološki	2.83	0.44	1.73	0.45	<b>1.87*</b>	0.54	<b>1.88*</b>	0.49	2.08	0.40
osteoporoza	Normalan	2.65	0.70	<b>1.62*</b>	0.54	<b>1.54*</b>	0.48	<b>1.57*</b>	0.57	<b>1.85*</b>	0.43
	Patološki	2.83	0.69	<b>2.00*</b>	0.24	<b>1.80*</b>	0.37	<b>2.14*</b>	0.47	<b>2.19*</b>	0.15
HAMIS	Normalan	<b>2.36*</b>	0.83	1.59	0.41	1.45	0.53	<b>1.26*</b>	0.28	<b>1.66*</b>	0.34
	Patološki	<b>2.77*</b>	0.61	1.68	0.57	1.60	0.46	<b>1.74*</b>	0.61	<b>1.95*</b>	0.43
manji OP prstiju	Normalan	<b>2.54*</b>	0.79	1.73	0.49	<b>1.35*</b>	0.30	<b>1.44*</b>	0.51	1.77	0.39
	Patološki	<b>2.79*</b>	0.60	1.63	0.57	<b>1.66*</b>	0.53	<b>1.74*</b>	0.60	1.95	0.43

\* p < 0.05; \*\*p < 0.01

Prilog 6. Nalaz na prstima i šakama u odnosu na učestalost pokazatelja težine bolesti oboljelih od SSs

Osobina	nalaz	TIFS kardiološki				χ <sup>2</sup>	p	TIFS respiratorni				χ <sup>2</sup>	p	TIFS digestivni				χ <sup>2</sup>	p	TIFS lokomotorni				χ <sup>2</sup>	p
		Normalno		Patološko				Normalno		Patološko				Normalno		Patološko				Normalno		Patološko			
		n	%	n	%			n	%	n	%			n	%	n	%			n	%	n	%		
mRSS	Normalan	0	0.0%	2	100.0%	1.008	0.127	0	0.0%	2	100.0%	1.117	0.124	0	0.0%	2	100.0%	1.408	0.099	1	50.0%	1	50.0%	1.217	0.155
	Patološki	1	2.1%	47	97.9%			6	12.5%	42	87.5%			9	18.8%	39	81.2%			10	20.8%	38	79.2%		
RP	Normalan	1	3.8%	25	96.2%	0.088	0.952	3	11.5%	23	88.5%	0.077	0.955	6	23.1%	20	76.9%	1.277	0.102	4	15.4%	22	84.6%	0.992	0.355
	Patološki	0	0.0%	24	100.0%			3	12.5%	21	87.5%			3	12.5%	21	87.5%			7	29.2%	17	70.8%		
kapilari	Normalan	1	33.3%	2	66.7%	4.986	<b>0.050*</b>	0	0.0%	3	100.0%	1.255	0.107	1	33.3%	2	66.7%	0.978	0.452	1	33.3%	2	66.7%	0.974	0.387
	Patološki	0	0.0%	44	100.0%			6	13.6%	38	86.4%			8	18.2%	36	81.8%			9	20.5%	35	79.5%		
FDS	Normalan	1	5.3%	18	94.7%	0.741	0.674	2	10.5%	17	89.5%	0.187	0.784	6	31.6%	13	68.4%	3.828	<b>0.048*</b>	7	36.8%	12	63.2%	3.934	<b>0.047*</b>
	Patološki	0	0.0%	31	100.0%			4	12.9%	27	87.1%			3	9.7%	28	90.3%			4	12.9%	27	87.1%		
ADDP	Normalan	1	2.6%	37	97.4%	0.078	0.955	4	10.5%	34	89.5%	0.944	0.464	9	23.7%	29	76.3%	3.466	<b>0.050*</b>	11	28.9%	27	71.1%	4.453	<b>0.035*</b>
	Patološki	0	0.0%	12	100.0%			2	16.7%	10	83.3%			0	0.0%	12	100.0%			0	0.0%	12	100.0%		
OPP	Normalan	1	2.4%	40	97.6%	0.091	0.961	4	9.8%	37	90.2%	1.088	0.399	8	19.5%	33	80.5%	0.992	0.398	10	24.4%	31	75.6%	1.074	0.144
	Patološki	0	0.0%	9	100.0%			2	22.2%	7	77.8%			1	11.1%	8	88.9%			1	11.1%	8	88.9%		
artroza	Normalan	1	2.3%	43	97.7%	0.090	0.965	6	13.6%	38	86.4%	1.255	0.107	9	20.5%	35	79.5%	1.599	0.089	11	25.0%	33	75.0%	2.978	<b>0.052*</b>
	Patološki	0	0.0%	6	100.0%			0	0.0%	6	100.0%			0	0.0%	6	100.0%			0	0.0%	6	100.0%		
akroosteoliza	Normalan	1	2.4%	41	97.6%	0.091	0.961	6	14.3%	36	85.7%	1.298	0.102	9	21.4%	33	78.6%	1.613	0.087	10	23.8%	32	76.2%	0.978	0.452
	Patološki	0	0.0%	8	100.0%			0	0.0%	8	100.0%			0	0.0%	8	100.0%			1	12.5%	7	87.5%		
osteoporoz	Normalan	1	2.2%	45	97.8%	0.089	0.970	6	13.0%	40	87.0%	1.078	0.217	9	19.6%	37	80.4%	1.412	0.105	11	23.9%	35	76.1%	1.997	0.069
	Patološki	0	0.0%	4	100.0%			0	0.0%	4	100.0%			0	0.0%	4	100.0%			0	0.0%	4	100.0%		
HAMIS	Normalan	1	7.7%	12	92.3%	0.994	0.447	1	7.7%	12	92.3%	0.911	0.480	4	30.8%	9	69.2%	1.878	0.079	5	38.5%	8	61.5%	0.912	0.421
	Patološki	0	0.0%	37	100.0%			5	13.5%	32	86.5%			5	13.5%	32	86.5%			6	16.2%	31	83.8%		
manji OP prstiju	Normalan	1	6.2%	15	93.8%	0.844	0.488	0	0.0%	16	100.0%	3.429	<b>0.049*</b>	5	31.2%	11	68.8%	1.911	0.074	6	37.5%	10	62.5%	4.042	<b>0.044*</b>
	Patološki	0	0.0%	32	100.0%			6	18.8%	26	81.2%			4	12.5%	28	87.5%			4	12.5%	28	87.5%		

\* p < 0.05; \*\* p < 0.01

**Prilog 7. Odnos nalaza na prstima i šakama sa prosečnim vrednostima pojedinih kategorija kvaliteta života obolelih od SSc**

Osobina	nalaz	SF-2		SF-3		SF-4		SF-5		SF-8	
		prosek	SD	prosek	SD	prosek	SD	prosek	SD	prosek	SD
mRSS	Normalan	25.00	35.36	<b>50.00*</b>	20.71	45.00	35.36	70.00	31.11	45.00	14.14
	Patološki	31.25	38.76	<b>20.56*</b>	9.40	47.50	21.09	65.85	18.76	44.38	15.04
RP	Normalan	33.65	35.31	83.35	36.81	47.50	21.64	67.81	19.26	46.35	15.07
	Patološki	28.13	41.91	75.00	44.23	47.29	21.31	64.08	18.77	42.29	14.67
kapilari	Normalan	<b>91.67**</b>	14.43	<b>100.00*</b>	0.00	<b>81.67**</b>	20.21	<b>82.67*</b>	16.17	<b>63.33**</b>	15.28
	Patološki	<b>26.70**</b>	36.33	<b>78.80*</b>	40.72	<b>44.89**</b>	19.12	<b>65.50*</b>	18.38	<b>43.52**</b>	14.41
FDS	Normalan	<b>48.68*</b>	39.51	82.47	37.46	53.16	22.56	71.47	17.10	47.37	14.08
	Patološki	<b>20.16*</b>	33.80	77.42	42.50	43.87	19.99	62.68	19.47	42.58	15.27
ADDP	Normalan	<b>36.18**</b>	41.39	78.08	41.21	49.74	21.81	66.89	19.14	45.13	15.96
	Patološki	<b>14.58**</b>	19.82	83.33	38.92	40.00	18.34	63.25	18.75	42.08	10.97
OPP	Normalan	<b>34.76**</b>	38.68	<b>82.12*</b>	38.07	<b>49.51*</b>	20.46	<b>68.05*</b>	17.97	45.24	14.45
	Patološki	<b>13.89**</b>	33.33	<b>66.67*</b>	50.00	<b>37.78*</b>	23.47	<b>56.78*</b>	21.48	40.56	17.04
artroza	Normalan	<b>32.39*</b>	38.34	78.80	40.72	48.52	21.64	66.11	19.72	44.23	14.51
	Patološki	<b>20.83*</b>	40.05	83.33	40.82	39.17	17.72	65.33	12.82	38.33	17.51
akroosteoliza	Normalan	<b>36.90**</b>	39.14	<b>84.93**</b>	35.46	<b>49.29*</b>	22.10	<b>68.12*</b>	18.67	44.83	14.65
	Patološki	<b>18.00**</b>	7.00	<b>50.00**</b>	53.45	<b>37.50*</b>	13.09	<b>55.00*</b>	17.34	38.88	14.62
osteoporoza	Normalan	30.98	38.80	79.72	40.05	48.04	21.90	64.72	19.29	<b>45.43**</b>	14.52
	Patološki	31.25	37.50	75.00	50.00	42.00	10.80	58.00	13.27	<b>32.50**</b>	15.55
HAMIS	Normalan	<b>53.85**</b>	35.13	<b>89.77*</b>	28.47	<b>56.92*</b>	21.85	<b>76.00*</b>	15.49	<b>50.77*</b>	14.98
	Patološki	<b>22.97**</b>	36.50	<b>75.68*</b>	43.50	<b>44.05*</b>	20.30	<b>62.51*</b>	18.94	<b>41.16*</b>	14.36
manji OP prstiju	Normalan	29.69	33.19	75.00	44.72	50.31	21.48	70.75	19.20	45.94	15.62
	Patološki	27.34	38.29	81.25	39.66	45.47	21.86	63.91	19.19	42.50	14.31

\* p< 0.05; \*\*p < 0.01

Prilog 8. Nalaz na prstima i šakama u odnosu na učestalost pokazatelja radne sposobnosti obolelih od SSc

Osobina nalaz		Skratili posao						Postigli manje				Izostavili posao				Uložili dodatni napor				WAI											
		da		ne		χ <sup>2</sup>	p	da		ne		χ <sup>2</sup>	p	da		ne		χ <sup>2</sup>	p	Normalno		Patološko		χ <sup>2</sup>	p						
		n	%	n	%			n	%	n	%			n	%	n	%			n	%	n	%			n	%				
mRSS	nor.	1	50.0%	1	50.0%	0.030	0.861	1	50.0%	1	50.0%	0.127	0.722	2	100%	0	0.0%	0.447	0.499	0	0.0%	2	100.0%	1.637	0.201						
	pat.	27	56.2%	21	43.8%			30	62.5%	18	37.5%			36	75.0%	12	25.0%			39	81.2%	9	18.8%			14	29.2%	34	70.8%		
RP	nor.	12	46.2%	14	53.8%	2.131	0.144	14	53.8%	12	46.2%	1.529	0.216	21	80.8%	5	19.2%	0.204	0.745	22	84.6%	4	15.4%	0.651	0.420						
	pat.	16	66.7%	8	33.3%			17	70.8%	7	29.2%			17	70.8%	7	29.2%			19	79.2%	5	20.8%			8	33.3%	16	66.7%		
kapilari	nor.	0	0.0%	3	100%	3.968	<b>0.017*</b>	0	0.0%	3	100%	5.655	<b>0.011*</b>	1	33.3%	2	66.7%	3.346	<b>0.050*</b>	0	0.0%	3	100%	9.437	<b>0.002</b>						
	pat.	26	59.1%	18	40.9%			30	68.2%	14	31.8%			35	79.5%	9	20.5%			38	86.4%	6	13.6%			9	20.5%	35	79.5%		
FDS	nor.	6	31.6%	13	68.4%	7.417	<b>0.006</b>	7	36.8%	12	63.2%	8.233	<b>0.004</b>	13	68.4%	6	31.6%	0.859	0.454	13	68.4%	6	31.6%	3.828	<b>0.050*</b>	7	36.8%	12	63.2%	0.549	0.168
	pat.	22	71.0%	9	29.0%			24	77.4%	7	22.6%			25	80.6%	6	19.4%			28	90.3%	3	9.7%			28	90.3%	3	9.7%		
ADDP	nor.	20	52.6%	18	47.4%	0.127	0.722	21	55.3%	17	44.7%	3.151	<b>0.051*</b>	27	71.1%	11	28.9%	4.727	<b>0.030*</b>	29	76.3%	9	23.7%	3.466	<b>0.060*</b>	12	31.6%	26	68.4%	0.292	0.914
	pat.	8	66.7%	4	33.3%			10	83.3%	2	16.7%			11	91.7%	1	8.3%			12	100%	0	0.0%			2	16.7%	10	83.3%		
OPP	nor.	20	48.8%	21	51.2%	4.818	<b>0.028*</b>	24	58.5%	17	41.5%	1.160	0.282	30	73.2%	11	26.8%	0.843	0.449	33	80.5%	8	19.5%	0.337	0.714	12	29.3%	29	70.7%	0.082	0.816
	pat.	8	88.9%	1	11.1%			7	77.8%	2	22.2%			8	88.9%	1	11.1%			8	88.9%	1	11.1%			8	88.9%	1	11.1%		
artroza	nor.	23	52.3%	21	47.7%	0.615	0.433	27	61.4%	17	38.6%	0.617	0.434	33	75.0%	11	25.0%	0.804	0.433	36	81.8%	8	18.2%	0.213	0.746	13	29.5%	31	70.5%	0.615	0.433
	pat.	5	83.3%	1	16.7%			4	66.7%	2	33.3%			5	83.3%	1	16.7%			5	83.3%	1	16.7%			33	78.6%	9	21.4%		
akroosteoliza	nor.	20	47.6%	22	52.4%	0.613	0.431	23	54.8%	19	45.2%	5.837	<b>0.016*</b>	30	71.4%	12	28.6%	3.008	<b>0.055*</b>	33	78.6%	9	21.4%	0.846	0.416	14	33.3%	28	66.7%	3.704	<b>0.054*</b>
	pat.	8	100%	0	0.0%			8	100%	0	0.0%			8	100%	0	0.0%			8	100%	0	0.0%			8	100%	0	0.0%		
osteoporoz	nor.	26	56.5%	20	43.5%	0.127	0.722	28	60.9%	18	39.1%	0.128	0.722	36	78.3%	10	21.7%	1.120	0.126	37	80.4%	9	19.6%	0.988	0.401	14	30.4%	32	69.6%	0.944	0.389
	pat.	2	50.0%	2	50.0%			3	75.0%	1	25.0%			2	50.0%	2	50.0%			4	100%	0	0.0%			4	100%	0	0.0%		
HAMIS	nor.	3	23.1%	10	76.9%	7.728	<b>0.005</b>	3	23.1%	10	76.9%	9.297	<b>0.001</b>	8	61.5%	5	38.5%	0.001	0.999	10	76.9%	3	23.1%	0.283	0.709	5	38.5%	8	61.5%	0.458	0.524
	pat.	25	67.6%	12	32.4%			28	75.7%	9	24.3%			30	81.1%	7	18.9%			31	83.8%	6	16.2%			9	24.3%	28	75.7%		
manji OP prstiju	nor.	9	56.2%	7	43.8%	0.403	0.836	8	50.0%	8	50.0%	2.074	0.135	13	81.2%	3	18.8%	0.191	0.847	15	93.8%	1	6.2%	0.615	0.433	5	31.2%	11	68.8%	0.399	0.802
	pat.	19	59.4%	13	40.6%			23	71.9%	9	28.1%			25	78.1%	7	21.9%			26	81.2%	6	18.8%			7	21.9%	25	78.1%		

\* p < 0.05; \*\* p < 0.01

## UPITNICI (Prilozi A, B, C, D, E, F, G, H)

### PRILOG A

#### EScSG (European Scleroderma Study Group) activity index- upitnik za procenu aktivnosti SSc

Ukupni zbir veći ili jednak od 3 otkriva aktivnu bolest (sistemsku sklerozu)

Oblast	Stavka	Bodovi
Koža	mRSS veće od 14	1,0
	Skleredem	0,5
	Pogoršanje kožnih promena*	2,0
Cirkulacija	Ulceracije vrhova prstiju	0,5
	Pogoršanje vaskularnih promena*	0,5
Zglobovi	Artritis	0,5
Kardio/pulmonalni sistem	DL <sub>CO</sub> manje od 80%	0,5
	Pogoršanje kardiopulmonalnog stanja **	2,0
Laboratorija	SE preko 30mm u prvom satu	1,5
	Hipokomplementemia***	1,0
Ukupno (max)		10,0

\*-----u poslednjih mesec dana

\*\*----tokom prethodnog meseca prema subjektivnom stanju bolesnika

\*\*\*--pad C3 i/ili C4

mRSS- Modifikovani Rodnan kožni skor

DL<sub>CO</sub>- difuzijski kapacitet pluća na ugljen monoksid

SE- sedimentacija eritrocita

#### Modifikovani Rodnan kožni skor (mRSS)

Skleroza kože (kao vodeći simptom sistemske skleroze) se na svakoj od 17 posmatranih regija procenjuje štipanjem kože (procenjuje se sraslost za podlogu ili zadebljanje) i daju se ocene koje se sabiraju (minimum 0, maksimum 51):

0= normalan nalaz,

1= moguće zadebljanje kože,

2= sigurno zadebljanje kože ali nesraslo (pokretljivo),

3= zadebljana koža srasla za dublje slojeve

regija	desno	levo	ocena
lice	/	/	= _____
gr. koš spreda	/	/	= _____
abdomen	/	/	= _____
nadlaktica	_____ +	_____ +	= _____
podlaktica	_____ +	_____ +	= _____
šaka	_____ +	_____ +	= _____
prsti ruku	_____ +	_____ +	= _____
butina	_____ +	_____ +	= _____
potkolenica	_____ +	_____ +	= _____
stopalo	_____ +	_____ +	= _____
ukupni zbir			_____

Ukupni zbir mRSS veći od 14 donosi 1 poen u tabeli EScSG indeksa aktivnosti

## MERENJE POKRETLJIVOSTI ZGLOBOVA ŠAKE I PODLAKTICE

Ime i prezime ispitanika: \_\_\_\_\_

Pol: M Ž

Godina rođenja: \_\_\_\_\_

Datum merenja: \_\_\_\_\_

Dg: \_\_\_\_\_

ispitivani deo tela	ispitivani pokret	pun obim pokreta (u step.)	izmereni obim pokreta (u step.)	desno	levo
podlakat	pronacija	0-90	_____	_____	_____
podlakat	supinacija	0-90	_____	_____	_____
šaka (RC zglob)	palmarna fleksija	0-90	_____	_____	_____
šaka (RC zglob)	dorzalna fleksija	0-70	_____	_____	_____
šaka (RC zglob)	ulnarna devijacija	0-55-65	_____	_____	_____
šaka (RC zglob)	radijalna devijacija	0-25	_____	_____	_____
palac	abdukcija	0-50	_____	_____	_____
palac	addukcija	0	_____	_____	_____
palac	fleksija I falange	0-90	_____	_____	_____
palac	ekstenzija I falange	0	_____	_____	_____
palac	fleksija II falange	0-60-70	_____	_____	_____
palac	ekstenzija II falange	0-60-70	_____	_____	_____
kažiprst	fleksija I falange	0-90	_____	_____	_____
kažiprst	ekstenzija I falange	0-20-30	_____	_____	_____
kažiprst	fleksija II falange	0-120	_____	_____	_____
kažiprst	ekstenzija II falange	0	_____	_____	_____
kažiprst	fleksija III falange	0-80	_____	_____	_____
kažiprst	ekstenzija III falange	0	_____	_____	_____
srednji prst	fleksija I falange	0-90	_____	_____	_____
srednji prst	ekstenzija I falange	0-20-30	_____	_____	_____
srednji prst	fleksija II falange	0-120	_____	_____	_____
srednji prst	ekstenzija II falange	0	_____	_____	_____
srednji prst	fleksija III falange	0-80	_____	_____	_____
srednji prst	ekstenzija III falange	0	_____	_____	_____
domali prst	fleksija I falange	0-90	_____	_____	_____
domali prst	ekstenzija I falange	0-20-30	_____	_____	_____
domali prst	fleksija II falange	0-120	_____	_____	_____
domali prst	ekstenzija II falange	0	_____	_____	_____
domali prst	fleksija III falange	0-80	_____	_____	_____
domali prst	ekstenzija III falange	0	_____	_____	_____
mali prst	fleksija I falange	0-90	_____	_____	_____
mali prst	ekstenzija I falange	0-20-30	_____	_____	_____
mali prst	fleksija II falange	0-120	_____	_____	_____
mali prst	ekstenzija II falange	0	_____	_____	_____
mali prst	fleksija III falange	0-80	_____	_____	_____
mali prst	ekstenzija III falange	0	_____	_____	_____

Napomena: \_\_\_\_\_

Osoba koja je uradila merenje: \_\_\_\_\_



## Manuelni Mišićni Test (MMT)- deo koji testira podlakticu i šaku

Ime i prezime ispitanika: \_\_\_\_\_  
 Godina rođenja \_\_\_\_\_  
 Pol (zaokružiti)      M      Ž  
 Zanimanje \_\_\_\_\_  
 Datum testiranja \_\_\_\_\_

levo	ispitani mišić na MMT	desno
0 1 2 3 4 5	supinator	0 1 2 3 4 5
0 1 2 3 4 5	pronator teres	0 1 2 3 4 5
0 1 2 3 4 5	flexor carpi radialis	0 1 2 3 4 5
0 1 2 3 4 5	flexor carpi ulnaris	0 1 2 3 4 5
0 1 2 3 4 5	extensores carpi radialis	0 1 2 3 4 5
0 1 2 3 4 5	extensores carpi ulnaris	0 1 2 3 4 5
0 1 2 3 4 5	lumbricales et interossei	0 1 2 3 4 5
0 1 2 3 4 5	extensor digitorum communis	0 1 2 3 4 5
0 1 2 3 4 5	flexor digitorum superficialis	0 1 2 3 4 5
0 1 2 3 4 5	flexor digitorum profundus	0 1 2 3 4 5
0 1 2 3 4 5	abductores digitorum	0 1 2 3 4 5
0 1 2 3 4 5	adductores digitorum	0 1 2 3 4 5
0 1 2 3 4 5	abductores pollicis (long.et brev.)	0 1 2 3 4 5
0 1 2 3 4 5	adductores pollicis	0 1 2 3 4 5
0 1 2 3 4 5	opponens pollicis et digiti V	0 1 2 3 4 5
0 1 2 3 4 5	flexor pollicis brevis	0 1 2 3 4 5
0 1 2 3 4 5	flexor pollicis longus	0 1 2 3 4 5
0 1 2 3 4 5	extensor pollicis brevis	0 1 2 3 4 5
0 1 2 3 4 5	extensor pollicis longus	0 1 2 3 4 5

K    KK (kontraktura ili jaka kontraktura) koje regije \_\_\_\_\_

S    SS (spazam ili jak spazam) koje regije \_\_\_\_\_

Prisutne deformacije na zglobovima \_\_\_\_\_

Ocena mišićne snage:

5= 100%= normalna mišićna snaga

4= 75% = dobra

3= 50% = srednja

2= 25% = slaba

1= 10% = u tragu, jedva prisutna

0= 0% = nema

Ocene MMT mogu biti:

**5**-normalna snaga (savladavanje zemljine teže i jakog otpora ispitivača,

**4**-dobra snaga (savladavanje zemljine teže i umerenog otpora ispitivača),

**3**-srednja snaga (za teške segmente-pokret protiv zemljine teže, a za lake segmente-ponavljanje 4-5 puta punog obima pokreta bez otpora i savladavanje lakog otpora,

**2**-slaba snaga (za teške segmente- klizanje po glatkoj površini ili pokret kada je segment u suspenziji, a za lake segmente- deo punog obima pokreta),

**1**-u tragu (palpacija mišića ili tetiva ili minimalni pokret kod lakih segmenata kao što su prsti),

**0**-nula (odsustvo bilo kakvog pokreta).

Ime i prezime ispitanika: \_\_\_\_\_

Minimalni zbir = 0 (normalan nalaz)

Maksimalni zbir = 27 (potpuna nemogućnost izvođenja zadataka)

**A. Fleksija prstiju**

(svi prsti moraju prijanjati na objekat)

0-Može saviti prste 2,3,4,5 oko olovke (prečnika 5mm)

1-Može saviti prste 2,3,4,5 oko drške noža (prečnika 15mm)

2-Može saviti prste 2,3,4,5 oko ručice bicikla (prečnika 30mm)

3-Ne može izvesti prethodni zadatak

**B. Ekstenzija prstiju**

0-Može opruženim prstima 2,3,4,5 potpuno dodirnuti površinu stola

1-Može opruženim prstima 2,3,4,5 dodirnuti olovku na stolu (prečnika 5mm)

2-Može opruženim prstima 2,3,4,5 dodirnuti dršku noža na stolu (prečnika 15mm)

3-Ne može izvesti prethodni zadatak

**C. Abdukcija palca**

0-Moguć hvat oko pakovanja kafe (90mm prečnika)

1-Moguć hvat oko pakovanja mleka (70mm prečnika)

2-Moguć hvat oko boce (60mm prečnika)

3-Ne može izvesti prethodni zadatak

**D. Fini dodir (Opozicija) vrhova palca-kažiprst**

0-Može oformiti pun krug dodirrom palca sa kažiprstom

1-Može oformiti D oblik dodirrom palca sa kažiprstom

2-Može oformiti dugi uski kontakt dodirrom palca i kažiprsta

3-Ne može izvesti prethodni zadatak

**E. Abdukcija prstiju**

0-Može raširiti prste i sklopiti ukrštene prste obe šake do korena prstiju

1-Može raširiti prste i sklopiti ukrštene prste obe šake do prve falange

2-Može raširiti prste i sklopiti ukrštene prste obe šake do druge falange

3-Ne može izvesti prethodni zadatak

**F. Palmarna fleksija (zgloba ručja)**

(Ispitanik stoji sa rukama opruženim niz telo. Predmet se dodaje otpozadi)

0-Može uhvatiti kalem konca lakom fleksijom MCP zglobova uz opružene PIP i DIP zglobove

1-Može uhvatiti kalem konca jakom fleksijom MCP zglobova uz opružene PIP i DIP zglobove

2-Može uhvatiti kalem konca jakom fleksijom MCP zglobova uz fleksiju PIP zglobova

3-Ne može izvesti prethodni zadatak

**G. Dorzalna ekstenzija (zgloba ručja)**

0-Može spojiti dlanove i postaviti ručja na stomak

1-Može spojiti dlanove i postaviti palčeve na grlo

2-Može spojiti dlanove i postaviti palčeve na usta

3-Ne može izvesti prethodni zadatak

**H. Pronacija**

0-Može postaviti dlanove obe šake na sto (MCP prstiju 2,3,4,5 moraju dodirnuti podlogu)

1-Može postaviti dlanove obe šake na sto (MCP prstiju 3,4,5 moraju dodirnuti podlogu)

2-Može postaviti dlanove obe šake na sto (MCP prstiju 4,5 moraju dodirnuti podlogu)

3-Ne može izvesti prethodni zadatak

**I. Supinacija**

0-Može postaviti nadlanice obe šake na sto (MCP prstiju 2,3,4,5 moraju dodirnuti podlogu)

1-Može postaviti nadlanice obe šake na sto (MCP prstiju 3,4,5 moraju dodirnuti podlogu)

2-Može postaviti nadlanice obe šake na sto (MCP prstiju 4,5 moraju dodirnuti podlogu)

3-Ne može izvesti prethodni zadatak

(Legenda: MCP-metakar-pofalangelani zglob; PIP-proksimalni interfalangealni zglob; DIP-distalni interfalangelani zglob)

## SySQ (Systemic Sclerosis Questionnaire) - upitnik za procenu težine bolesti kod bolesnika sa SSc

IME I PREZIME ISPITANIKA: \_\_\_\_\_

Upitnik su osmislili reumatolozi sa Klinike za reumatologiju i fizikalnu medicinu Univerzitetske bolnice u Cirihu (Švajcarska) i Klinike za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Univerziteta Ludwig-Maximilian u Minhenu (Nemačka).

Molimo Vas da na postavljena pitanja odgovorite stavljanjem krstića u prostor ispod ponuđenog odgovora koji najviše odgovara vašim SADAŠNJIM tegobama i sposobnostima.

**bez            uz male    uz velike**  
**poteškoća   poteškoće   poteškoće   ne mogu**

1. Možete li da sečete meso nožem ? \_\_\_\_\_
2. Možete li sami da se okupate i obrišete peškirom ? \_\_\_\_\_
3. Možete li sami da obujete čarape? \_\_\_\_\_
4. Možete li sami sebi da namažete telo losionom za telo ? \_\_\_\_\_
5. Možete li sami da odvrnete i zavrnete slavinu ? \_\_\_\_\_
6. Možete li da ustanete sa stolice bez oslanjanja na ruke ? \_\_\_\_\_
7. Možete li sami da legnete i ustanete iz kreveta ? \_\_\_\_\_
8. Možete li da hodate ravnom ulicom ? \_\_\_\_\_
9. Možete li da se penjete uz stepenice ? \_\_\_\_\_
10. Možete li da jedete jabuku ? \_\_\_\_\_
11. Možete li da jedete veće komade namirnica bez usitnjavanja ? \_\_\_\_\_

**ne   blago   umereno   jako**

12. Imate li bolove u prstima pri dodiru ili držanju predmeta ? \_\_\_\_\_
13. Imate li osećaj ukočenosti u šakama ? \_\_\_\_\_
14. Imate li osećaj ukočenosti u rukama ? \_\_\_\_\_
15. Imate li osećaj ukočenosti u nogama ? \_\_\_\_\_
16. Imate li bolove u šakama pri izlaganju hladnoći ? \_\_\_\_\_
17. Imate li bolove u stopalima pri izlaganju hladnoći ? \_\_\_\_\_
18. Da li pri hodaњу ravnom ulicom imate osećaj nedostatka vazduha ? \_\_\_\_\_
19. Da li pri penjanju (dva sprata po deset stepenika) osećate nedostatak vazduha ? \_\_\_\_\_
20. Da li osećate nedostatak vazduha tokom oblačenja odeće ? \_\_\_\_\_
21. Da li kašljete ? \_\_\_\_\_
22. Da li iskašljavate ? \_\_\_\_\_
23. Da li Vam je teško da duboko udahnete ? \_\_\_\_\_

**nikad   ponekad   često   uvek**

24. Imate li slabost u rukama tokom držanja predmeta ? \_\_\_\_\_
25. Ispadaju li vam predmeti iz ruke (dok ih držite) ? \_\_\_\_\_
26. Imate li bolove u rukama ? \_\_\_\_\_
27. Da li su Vam ruke hladne ? \_\_\_\_\_
28. Imate li teškoće pri gutanju ? \_\_\_\_\_
29. Imate li bolove pri gutanju ? \_\_\_\_\_
30. Da li Vam pri gutanju hrana zaostaje u grlu ? \_\_\_\_\_
31. Da li imate gorušicu ? \_\_\_\_\_
32. Da li Vam se vraća progutana hrana ? \_\_\_\_\_

## TIFS - upitnik za ocenu Težine bolesti I Funkcijske Sposobnosti kod bolesnika sa SSc

IME I PREZIME ISPITANIKA: \_\_\_\_\_

Molimo Vas da na postavljena pitanja odgovorite stavljanjem krstića u prostor ispod ponuđenog odgovora koji najviše odgovara vašim SADAŠNJIM tegobama i sposobnostima.

**nikad    retko    često    stalno**

1. Da li imate bolove u prstima šaka pri izlaganju hladnoći ? \_\_\_\_\_  
 2. Ispadaju li vam predmeti iz ruke (npr. sapun, čaša, kutija cigareta) ? \_\_\_\_\_  
 3. Da li Vam pri gutanju čvrste hrane zaostaje zalogaj iza grudne kosti ? \_\_\_\_\_  
 4. Da li Vam pri gutanju tečnosti zaostaje gutljaj iza grudne kosti ? \_\_\_\_\_  
 5. Imate li gorušicu ? \_\_\_\_\_  
 6. Da li kašljete ? \_\_\_\_\_  
 7. Da li iskašljavate ? \_\_\_\_\_  
 8. Da li imate zatvor ili proliv ? \_\_\_\_\_

**ne blago    umereno    jako**

9. Da li Vam prsti menjaju boju (pobele ili poplave) pri izlaganju hladnoći ? \_\_\_\_\_  
 10. Imate li stezanje u grudima pri izlaganju hladnoći ? \_\_\_\_\_  
 11. Imate li osećaj nedostatka vazduha pri penjanju stepenicama dva sprata ? \_\_\_\_\_  
 12. Imate li osećaj nedostatka vazduha dok hodate ravnom stazom ? \_\_\_\_\_  
 13. Imate li osećaj nedostatka vazduha pri oblačenju ? \_\_\_\_\_  
 14. Imate li osećaj nedostatka vazduha dok sedite ? \_\_\_\_\_  
 15. Imate li bol pri gutanju hrane ? \_\_\_\_\_  
 16. Imate li bolove u prstima šaka pri dodiru ili držanju predmeta ? \_\_\_\_\_

**bez    uz male    uz velike  
poteškoća    poteškoće    poteškoće    ne mogu**

17. Možete li dovoljno otvoriti usta da zagrizete jabuku ? \_\_\_\_\_  
 18. Možete li da držite olovku i napišete svoje ime ? \_\_\_\_\_  
 19. Možete li da zakopčate dugmiće na košulji ? \_\_\_\_\_  
 20. Možete li da držite nož i sečete meso ? \_\_\_\_\_  
 21. Možete li sami da ustanete iz kreveta ? \_\_\_\_\_  
 22. Možete li sami da se okupate i obrišete peškirom celo telo ? \_\_\_\_\_  
 23. Možete li da radite kućne poslove (brisanje prašine i sl.) ? \_\_\_\_\_

Ime i prezime ispitanika: \_\_\_\_\_

1. Kako ocenjujete svoje zdravlje u celini ?

odlično-----1  
 vrlo dobro-----2  
 dobro-----3  
 solidno-----4  
 loše-----5

2. Kako ocenjujete svoje sadašnje zdravlje u poređenju sa stanjem pre godinu dana ?

mного bolje nego pre godinu dana-----1  
 nešto bolje nego pre godinu dana-----2  
 skoro isto-----3  
 malo lošije nego pre godinu dana-----4  
 mnogo lošije nego pre godinu dana-----5

Sledeća su pitanja u vezi sa nekim svakodnevnim aktivnostima. Da li Vas zdravstveno stanje ograničava u nekim aktivnostima, i ako da, u kojoj meri ?

(zaokružiti jedan broj u svakom redu)	Da, puno	Da, pomalo	Ne
3. Naporne aktivnosti kao trčanje, dizanje težeg tereta, i sl.	1	2	3
4. Umerene aktivnosti kao pomeranje stola, usisavanje, kuglanje...	1	2	3
5. Nošenje namirnica sa pijace	1	2	3
6. Penjanje uz više stepenica	1	2	3
7. Penjanje uz jedan stepenik	1	2	3
8. Saginjanje, klečanje i sl.	1	2	3
9. Hodanje duže od 1600 m	1	2	3
10. Hodanje do 500 m	1	2	3
11. Hodanje do 100m	1	2	3
12. Samostalno kupanje i oblačenje	1	2	3

Da li ste zbog zdravlja imali bilo koji od sledećih problema na poslu ili u životu, tokom poslednjih mesec dana ?

(zaokružiti jedan broj u svakom redu)	DA	NE
13. Skratio/la sam vreme provedeno na poslu ili dr. aktivnostima	1	2
14. Postigao/la sam manje nego što je trebalo	1	2
15. Morao/la sam izostaviti neke vrste poslova (aktivnosti)	1	2
16. Morao/la sam uložiti dodatni napor u sprovođenju posla (aktivnosti)	1	2

Da li ste zbog emotivnih problema (uzbuđenja, depresije) imali poteškoća na poslu ili u životu, tokom poslednjih mesec dana ? (zaokružiti jedan broj u svakom redu)

17. Skratio/la sam vreme provedeno na poslu ili dr. aktivnostima	1	2
18. Postigao/la sam manje nego što je trebalo	1	2
19. Nisam dovoljno pažljivo uradio/la posao (ili dr. aktivnosti)	1	2

20. Koliko su vaše fizičko zdravlje ili emotivni problemi uticali na uobičajene socijalne aktivnosti sa porodicom, prijateljima, komšijama i sl., tokom poslednjih mesec dana ? (zaokružiti jedan broj)

-nimalo nisu uticali 1

-malo su uticali	2
-umereno su uticali	3
-prilično su uticali	4
-mnogo su uticali	5

21. Da li ste imali bolove (i kakve) tokom poslednjih mesec dana ? (zaokružiti jedan broj)

-nije bilo bolova	1
-vrlo slabi bolovi	2
-blagi bolovi	3
-umereni bolovi	4
-jaki bolovi	5
-veoma jaki bolovi	6

22. Koliko je bol uticao na Vaš svakodnevni rad (unutar i izvan kuće) tokom poslednjih mesec dana ? (zaokružiti jedan broj)

-nimalo nije uticao	1
-malo je uticao	2
-umereno je uticao	3
-prilično je uticao	4
-mnogo je uticao	5

Sledeća pitanja imaju veze sa tim kako ste se osećali tokom poslednjih mesec dana. Za svako pitanje dajte jedan odgovor koji je najbliži opisu vaših osećanja.

Koliko vremena tokom poslednjih mesec dana.... (zaokružiti jedan broj u svakom redu)

	sve vreme	većinu vremena	dobar deo vremena	ponešto vremena	malo vremena	nimalo vremena
23...ste se osećali puni elana	1	2	3	4	5	6
24...ste bili jako nervozna osoba	1	2	3	4	5	6
25...ste bili toliko potišteni da Vas ništa nije moglo razveseliti	1	2	3	4	5	6
26...ste se osećali smireno	1	2	3	4	5	6
27...ste bili puni energije	1	2	3	4	5	6
28...ste bili depresivni	1	2	3	4	5	6
29...ste bili iscrpljeni	1	2	3	4	5	6
30...ste bili srećna osoba	1	2	3	4	5	6
31...ste se osećali umorno	1	2	3	4	5	6

32. Koliko vremena su Vaši emotivni ili zdravstveni problemi uticali na Vaše socijalne aktivnosti (npr. posete prijateljima, rodbini...) ? (zaokružite jedan broj)

-sve vreme	1
-većinu vremena	2
-umereni deo vremena	3
-mali deo vremena	4
-nimalo vremena	5

Koliko su sledeći stavovi TAČNI ili NETAČNI za Vas ? (zaokružite jedan broj u svakom redu)

	apsolutno tačno	uglavnom tačno	ne znam	uglavnom netačno	sasvim netačno
33. Izgleda mi da se lakše razbolim od drugih ljudi.	1	2	3	4	5
34. Ja sam zdrav(a) koliko i svi drugi	1	2	3	4	5
35. Očekujem da mi se zdravlje pogorša	1	2	3	4	5
36. Moje zdravlje je odlično	1	2	3	4	5

IME I PREZIME ISPITANIKA: \_\_\_\_\_

1) Trenutna radna sposobnost u poređenju sa ikada dostignutom najboljom radnom sposobnošću:

Pretpostavimo da je maksimalnih 10 poena dato za Vašu najbolju radnu sposobnost ikada postignutu. Koliko biste poena dali pri oceni vaše sadašnje radne sposobnosti (0 poena označava potpunu nemogućnost za rad) ? Ocena od 0 do 10:

2) Radna sposobnost u odnosu na potrebe posla:

Kako ocenjujete Vašu trenutnu radnu sposobnost u odnosu na fizičke potrebe posla ?

-vrlo dobra -----5  
 -prilično dobra-----4  
 -osrednja-----3  
 -prilično loša-----2  
 -jako loša-----1

Kako ocenjujete Vašu trenutnu radnu sposobnost u odnosu na mentalne potrebe posla ?

-vrlo dobra-----5  
 -prilično dobra-----4  
 -osrednja-----3  
 -prilično loša-----2  
 -jako loša-----1

3) Sadašnja bolest- broj trenutnih oboljenja potvrđenih od strane lekara (zbir može biti najviše 7)

Na sledećoj listi obeležite trenutnu bolest ili povredu. Takođe obeležite da li je lekar postavio dijagnozu ili lečio ove bolesti

A - Da, po mom mišljenju-----2  
 B - Da, po dijagnozi lekara-----1  
 C - Ne-----0

a) povreda tokom nesrećnog slučaja

1-leđa----- A B C  
 2-ruka/šaka----- A B C  
 3-noga/stopalo----- A B C  
 4-drugi delovi tela----- A B C

b) koštano-mišićno oboljenje

5-ponavljane epizode bola u gornjim delovima leđa, vratnoj kičmi----- A B C  
 6-ponavljane epizode bola u donjim delovima leđa, lumbalnoj kičmi----- A B C  
 7-bol tipa išijasa koji se iz krsne kičme spušta niz nogu----- A B C  
 8-ponavljane epizode bola u ekstremitetima----- A B C  
 9-reumatoidni artritis----- A B C  
 10-drugi poremećaji koštano-mišićnog sistema (i kakvi)----- A B C

c) kardiovaskularno oboljenje

11-hipertenzija (visok krvni pritisak)----- A B C  
 12-bolest koronarnih krvnih sudova, angina pectoris pri naporu----- A B C  
 13-infarkt miokarda----- A B C  
 14-srčana insuficijencija (slabost)----- A B C  
 15-druga kardiovaskularna oboljenja (i koja)----- A B C

d) respiratorno oboljenje

16-česte infekcije respiratornog sistema (takođe i upala krajnika, akutni bronhitis, akutni sinuzitis)----- A B C  
 17-hronični bronhitis----- A B C  
 18-hronični sinuzitis----- A B C  
 19-bronhijalna astma----- A B C  
 20-emfizem pluća----- A B C  
 21-tuberkuloza pluća----- A B C  
 22-druga respiratorna oboljenja (i koja)----- A B C

e) mentalni poremećaj

23-mentalno oboljenje ili ozbiljni mentalni zdravstveni problem (npr. teška depresija, mentalna poremećenost)----- A B C  
 24-manji mentalni poremećaj ili problem (npr. slabija depresija, anksioznost, nesanica)----- A B C

f) neurološko ili senzorno oboljenje

25-problemi sa sluhom----- A B C  
 26-problemi sa vidom (osim promene dioptrije)----- A B C  
 27-neurološko oboljenje (npr. šlog, neuralgija, migrena, epilepsija)----- A B C  
 28-druga neurološka ili senzorna oboljenja (i koja)----- A B C

g) oboljenje/poremećaj digestivnog trakta

29-kamen u žučnoj kesici----- A B C  
 30-oboljenje jetre ili gušterače----- A B C  
 31-čir na želucu ili dvanaestpalačnom crevu----- A B C  
 32-gastritis ili iritacija dvanaestpalačnog creva----- A B C  
 33-iritacija ili upala debelog creva----- A B C  
 34-druga oboljenja digestivnog trakta (i koja)----- A B C

h) urogenitalno oboljenje

35-infekcija urinarnog trakta----- A B C  
 36-bubrežno oboljenje----- A B C  
 37-bolest polnih organa (npr. upala jajnika/jajovoda kod žena ili prostate kod muškaraca)----- A B C  
 38-druga urogenitalna oboljenja (i koja)----- A B C

i) kožne promene

39-alergijska ospa ili ekcem----- A B C

40-druge ospe (i koje)-----	A	B	C
41-druga kožna oboljenja (npr. trofične promene zbog venske staze i sl.)-	A	B	C
j) tumor			
42-benigni tumor-----	A	B	C
43-maligni tumor (koje regije)-----	A	B	C
k) endokrina ili metabolička oboljenja			
44-gojaznost-----	A	B	C
45-dijabetes-----	A	B	C
46-gušavost ili drugo oboljenje štitne žlezde-----	A	B	C
47-druga endokrina ili metabolička oboljenja (npr. giht...)-	A	B	C
l) bolesti krvi			
48-anemija-----	A	B	C
49-druge bolesti krvi (i koje)-----	A	B	C
lj) urođene anomalije			
50-urođeni poremećaj (i koji)-----	A	B	C
m) drugi poremećaji ili oboljenja			
mi) 51-navesti koji-----	A	B	C

#### 4) Procenjena radna nesposobnost zbog bolesti

Da li je Vaša bolest ili povreda prepreka za Vaš sadašnji posao? (zaokružite jedan ili više odgovora)

-Nije prepreka/ Nemam oboljenje-----	6
-Mogu da radim svoj posao ali on uzrokuje neke simptome-----	5
-Moram ponekad da usporim ritam rada ili promenim metod rada-----	4
-Moram često da usporim ritam rada ili promenim metod rada-----	3
-Zbog svog stanja osećam da mogu da radim samo skraćeno ili povremeno-----	2
-Mislim da sam potpuno nesposoban/na za rad-----	1

#### 5) Bolovanje unutar poslednjih godinu dana

Koliko ste celih dana odsustvovali sa posla zbog svog oboljenja, u poslednjih godinu dana:

-nijedan-----	5
-do 9 dana-----	4
-od 10 do 24 dana-----	3
-od 25 do 99 dana-----	2
-od 100 do 365 dana-----	1

#### 6) Procena sopstvene radne sposobnosti po isteku perioda od 2 godine

Da li verujete, prema sadašnjem zdravstvenom stanju, da ćete biti u stanju da obavljate svoj sadašnji posao po isteku perioda od dve godine ?

-ne verujem (da ću biti u stanju da...)-	1
-nisam siguran/na (da ću biti u stanju da...)-	4
-skoro sam siguran/na (da ću biti u stanju da...)-	7

#### 7) Mentalni kapaciteti (zbir može biti najviše 4)

Posmatrajući svoje zdravstveno stanje u poslednja tri meseca- Da li ste bili u stanju da uživate u svojim redovnim dnevnim aktivnostima?

-često-----	4
-prilično često-----	3
-ponekad-----	2
-dosta retko-----	1
-nikad-----	0

Posmatrajući svoje zdravstveno stanje u poslednja tri meseca- Da li ste bili aktivni i angažovani ?

-često-----	4
-prilično često-----	3
-ponekad-----	2
-dosta retko-----	1
-nikad-----	0

Posmatrajući svoje zdravstveno stanje u poslednja tri meseca-Da ste se osećali puni nade u bolju budućnost ?

-neprestano-----	4
-prilično često-----	3
-ponekad-----	2
-dosta retko-----	1
-nikad-----	0

Tumačenje rezultata (zbira):

vrednosti od 02 do 27 -kategorija "loše"-----	potrebno: ponovo uspostaviti radnu sposobnost
vrednosti od 28 do 36 -kategorija "osrednje"-----	potrebno: poboljšati radnu sposobnost
vrednosti od 37 do 43 -kategorija "dobro"-----	potrebno: podržati radnu sposobnost
vrednosti od 44 do 49 -kategorija "odlično"-----	potrebno: očuvati postojeću radnu sposobnost

IZRAČUNATA VREDNOST OPISUJE ODNOS VAŠEG TRENUTNOG STANJA U ODNOSU NA POTREBE NA POSLU:  
 VISOKE VREDNOSTI GOVORE DA JE OVAJ ODNOS DOBAR, NISKE VREDNOSTI POKAZUJU DA JE OVAJ ODNOS POREMEĆEN.  
 IPAK, OVO NE DAJE NAGOVEŠTAJ RAZLOGA ZA OVU POREMEĆENOST.



## SKRAĆENICE

ACA - anti-centromerna antitela  
ACE - angiotenzin konvertujući enzim  
ACR - American College of Rheumatology  
ANA - anti-nuklearna antitela  
Anti-Scl-70 - anti-topoizomeraza I (antitela)  
AROM - active range of motion (aktivni obim pokreta)  
ADL - activities of daily living  
ADŽ - aktivnosti dnevnog života  
ADDP - m. adductor pollicis  
AV block - atrioventrikularni blok (u sprovođenju impulsa)  
BMI - Body Mass Index (indeks telesne mase)  
CGI - Cockcroft-Gault Index  
CK - kreatin kinaza  
CMC - karpometakarpalni (zglobovi)  
CRP - C reaktivni protein  
CT - kompjuterizovana tomografija  
C3, C4 - komponente komplementa  
DU - digitalne ulceracije (ulceracije vrhova prstiju)  
DIP - distalni interfalangealni (zglobovi)  
DL<sub>CO</sub> - kapacitet difuzije ugljenmonoksida  
dSSc - difuzna sistemska skleroza  
DUs - durometric units (durometrijske jedinice)  
EMG - elektromiografija  
EF - ejekciona frakcija  
EKG - elektrokardiogram  
EScSG - European Scleroderma Study Group  
EULAR - European League Against Rheumatism  
EUSTAR - European Scleroderma Trials and Research (group)  
FVC - forsirani vitalni kapacitet  
FIOH - Finish Institute for Occupational Health  
FEV<sub>1</sub> - forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi  
FDS - m. flexor digitorum superficialis  
GERD - gastro esophageal reflux disease (bolest gastroezofagealnog refluksa)  
GIT - gastrointestinalni trakt  
HRCT - high resolution computed tomography  
HLA - humani leukocitni antigen  
HAMIS - Hand Mobility in Scleroderma (test)  
IL-6 - interleukin 6

ILD - interstitial lung disease (intersticijalna boleť pluća)  
LAHB - left anterior hemi block (prednji levi hemiblok)  
LBBB - left brunch bundle block (blok leve grane)  
LS - lumbosakralna (kićma)  
ISSc - limitirana sistemska skleroza  
MCP - metakarpofalangealni (zglobovi)  
MMT - manuelni mišićni test  
mRSS - modified Rodnan skin score (modifikovani Rodnanov koźni skor)  
MRI - magnetic resonance image (magnetna rezonanca)  
NMR - nuklearna magnetna rezonanca  
OPP - m. opponens pollicis  
OŹA - opšta Źivotna aktivnost  
PAH - plućna arterijska hipertenzija  
PDGF - platelet derived growth factor (trombocitni faktor rasta)  
PIP - proksimalni interfalangealni (zglobovi)  
RBBB - right brunch bundle block (blok desne grane)  
RP - Raynaud fenomen  
RC - radiokarpalni (zglob rućja)  
Rtg - rentgen  
ROM - range of motion (obim pokreta)  
SAQ - Scleroderma Assessment Questionnaire  
SCTC - Scleroderma Clinical Trial Consortium  
SE - sedimentacija eritrocita  
SF-36 - Short Form 36 (upitnik za procenu kvaliteta Źivota)  
SOFI - Signals of Functional Impairment  
SRC - scleroderma renal crisis (sklerodermna bubreŹna kriza)  
SSc - sistemska skleroza  
SVES - supraventrikularne ekstrasistole  
SySQ - Systemic Sclerosis Questionnaire  
TA - tensio arterialis (arterijski krvni pritisak)  
TAROM - total active range of motion (ukupni aktivni obim pokreta)  
TC - talocruralni (skoćni zglob)  
TFR - tendon friction rubs (trenje tetivnih ivica)  
TIFS - upitnik za ocenu teŹine bolesti i funkcijske sposobnosti  
UZ - ultrazvuk  
VEGF - vascular endothelial growth factor (vaskularni endotelni faktor rasta)  
VES - ventrikularne ekstrasistole  
WAI - Work Ability Index (indeks radne sposobnosti)  
WHOQoL - World Health Organisation Quality of Life

## BIOGRAFIJA

Dr Predrag Vidaković je rođen 21.09.1965. godine u Beogradu. Osnovnu i srednju školu završio je u Beogradu sa odličnim uspehom (Vukova diploma u srednjoj školi). Medicinski fakultet u Beogradu upisao je 1984. godine kao deseti na rang listi, zatim završio vojnu obavezu i diplomirao na istom fakultetu 1991. godine u predviđenom roku sa srednjom ocenom 9,43. Obavezan lekarski staž obavio je u KBC Zemun. Govori i piše engleski jezik, koristi se i literaturom na nemačkom. Do sada je objavio preko 80 radova u vidu poglavlja u monografijama, udžbenicima i na kongresima u zemlji i inostranstvu, od toga kao prvi ili jedini autor 20 radova. U radni odnos stupio je 1992. godine u Službu fizikalne medicine i rehabilitacije KCS u Beogradu. Uža oblast rada u struci mu je rana rehabilitacija kardioloških i kardiovaskularnih bolesnika. Specijalizaciju iz predmeta Fizikalna medicina i rehabilitacija započeo je 1993. godine, a specijalistički ispit iz istog predmeta položio je 1996. godine sa odličnim uspehom. Na radno mesto asistenta pripravnika na predmetu Fizikalna medicina i rehabilitacija raspoređen je 1993. godine i odmah uključen u aktivno izvođenje redovne i poslediplomske nastave.

Magistarske studije iz Kardiologije upisao je 1991. godine, usmeni magistarski ispit položio je 1997. godine sa odličnim uspehom i iste godine predao završni magistarski rad koji je odbranio marta 1998. godine.

Pet godina je aktivno učestvovao u radu sa osobama sa invaliditetom, izbeglicama, povratnicima i interno raseljenim licima u zemlji i inostranstvu preko nevladinih humanitarnih organizacija IOM, UNHCR, DRC, Handicap International. Tokom tog rada je kao koautor izdao dve monografije o savremenom pristupu prevenciji i lečenju dekubitalnih rana i brzom oporavku i vraćanju na prethodni nivo aktivnosti posle duge imobilizacije. Na tu temu je održao i preko 20 edukativnih predavanja osobama sa invaliditetom i članovima njihovih porodica širom zemlje.

Kao osnivač i direktor privatne specijalističke ordinacije je preko sedam godina sprovodio preglede u cilju prevencije, lečenja i rehabilitacije pacijenata svih starosnih grupa.

U jednoj od najvećih privatnih opštih bolnica je skoro tri godine radio na poslovima ambulantnog i kliničkog rada kao specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije.

Od 2015. je u radnom odnosu na Institutu za reumatologiju raspoređen na poslovima ambulantnog i kliničkog rada.

Član je Lekarske komore Srbije, Srpskog lekarskog društva (sekcija fizikalne medicine i sekcija kardiologije) i Evropskog udruženja kardiologa.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a Predrag A. Vidaković

broj upisa \_\_\_\_\_

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

POVEZANOST IZMENJENE FUNKCIJE ŠAKE SA TEŽINOM BOLESTI I  
KVALITETOM ŽIVOTA BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 28.3.2018.

Predrag Vidaković

P. Vidaković

Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Predrag A. Vidaković

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program / \_\_\_\_\_

Naslov rada POVEZANOST IZMENJENE FUNKCIJE ŠAKE SA TEŽINOM  
BOLESTI I KVALITETOM ŽIVOTA BOLESNIKA SA SISTEMSKOM  
SKLEROZOM

Mentor: Prof.dr Nemanja Damjanov

Potpisani Predrag Vidaković

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 28.3.2018.

P. Vidaković

Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

POVEZANOST IZMENJENE FUNKCIJE ŠAKE SA TEŽINOM BOLESTI I KVALITETOM ŽIVOTA BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

U Beogradu, 28.3.2018.

**Potpis doktoranda**

Predrag Vidaković

P. Vidaković