Uvođenje UCLA SCTC GIT 2.0 u hrvatsku kliničku praksu

Ćurin, Mateo

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:662123

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Mateo Ćurin

UVOĐENJE UCLA SCTC GIT 2.0 U HRVATSKU KLINIČKU PRAKSU

Diplomski rad

Akademska godina:

2018./2019.

Mentor:

Doc. dr. sc. Mislav Radić, dr. med.

Split, srpanj 2019.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Mateo Ćurin

UVOĐENJE UCLA SCTC GIT 2.0 U HRVATSKU KLINIČKU PRAKSU

Diplomski rad

Akademska godina:

2018./2019.

Mentor:

Doc. dr. sc. Mislav Radić, dr. med.

Split, srpanj 2019.

Sadržaj

1.1 UVOD ... 1
1.1 Definicija ... 2
1.2 Klasifikacija ... 2
1.2 Epidemiologija ... 4
1.3. Etiologija ... 4
1.4 Patologija ... 5
1.5 Patogeneza ... 6
1.6 Klinička slika ... 6
1.6.1. Raynaudov sindrom ... 7
1.6.2. Koža ... 7
1.6.3. Respiratorni sustav ... 8
1.6.4. Probavni sustav ... 8
1.6.5. Bubrezi ... 9
1.6.6. Srce ... 10
1.6.7. Koštano-mišićni sustav ... 10
1.7. Diferecijalna dijagnoza ... 10
1.8.1. Raynaudov fenomen ... 11
1.8.2. Ulkusi na prstima ... 12
1.8.3. Plućna arterijska hipertenzija ... 12
1.8.4. Bolesti pluća i kože ... 12
1.8.5. Sklerodermalna bubrežna kriza ... 13
1.8.6. Probavne tegobe ... 13
1.9. Prognoza ... 13
2. CILJ ISTRAŽIVANJA ... 14
3. MATERIJALI I METODE ... 16
3.1 Tip istraživanja ... 17
3.2. Ispitanici ... 17
3.3 Mjesto istraživanja ... 17
3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka ... 17
3.5. Statistička analiza ... 18
3.6. Etičko odobrenje ... 18
4. REZULTATI ... 19
5. RASPRAVA ... 25

6. ZAKLJUČAK 28
7. LITERATURA 30
8. SAŽETAK 37
9. SUMMARY 40
10. CURRICULUM VITAE 42
11. PRILOG 44

Zahvaljujem se svome mentoru doc. dr. sc. Mislavu Radiću na prenesenom znanju i interesu za znanost te vodstvu i strpljenju u pisanju ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se izv. prof. dr. sc. Ani Jerončić na vodstvu i pomoći pri statističkoj obradi podataka.

Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji i djevojci Neli koji su mi uvijek pomagali, podržavali me i hrabrili da nikada ne odustanem.

Zahvaljujem se svim prijateljima i kolegama što su mi uljepšali studentske dane.

1.1 UVOD

1.1 Definicija

Sustavna skleroza je bolest vezivnog tkiva nepoznate etiologije koja ima iznimno širok spektar kliničkih manifestacija te je jako nepredvidive prognoze. Fibroza u sistemskoj sklerozi nije ograničena samo na jedan organ, već pogađa više organa te je odgovorna za većinu pobola i smrtnosti vezanih za bolest (1).

1.2 Klasifikacija

Sustavna skleroza je podijeljena u dva tipa difuzna kožna sustavna skleroza (DcSSc) i ograničena kožna sustavna skleroza (LcSSc). Također, postoji treći tip bolesti koji je rijedak, a zove se sistemska skleroza bez sklerodermije (2).

Najbitnija razlika između sustavne skleroze i ograničene kožne sustavna skleroza je da drugi tip pretežito zahvaća kožu i dio je CREST. (Tablica 1) CREST sindrom se sastoji od kalcinoze, Raynaudova fenomena, poremećaja dismotiliteta jednjaka, sklerodaktilije i teleangiektazija (3,4).

Tablica 1. Usporedba karakteristika ograničene kožne sustavne skleroze i difuzne kožne sustavne skleroze

	Ograničena kožna sustavna skleroza	Difuzna kožna sustavna skleroza
Uključenost kože	Polagan nastanak, ograničeno na prste, distalno od laktova i lice; usporen razvoj	Brzi nastanak, difuzni razvoj, prsti, udovi, lice, tijelo; brz razvoj
Raynaudov fenomen	Prethodi kožnim simptomima; povezano s teškom ishemijom	Nastaje istovremeno s kožnim simptomima, može biti blagi oblik
Koštano mišićni sustav	Rana pojava boli u zglobovima i umor	Jaka bol u zglobovima, sindrom karpalnog kanala, oštećenja tetiva
Plućna fibroza	Povremena, umjerena	Učestala, rana pojava i teški oblik
Plućna arterijska hipertenzija	Česta, kasna pojava, može biti izolirana	Može se pojaviti, često povezana s plućnom fibrozom
Sklerodermalna bubrežna kriza	Jako rijetka	Pojava u ranom stadiju bolesti; u oko 15 % pacijenata
Kalcinoza kože	Česta, izražena	Može se pojaviti, blaga
Karakteristična autoantitijela	Anticentromerna	Antitopoizomeraza I (Scl-70), anti-RNA polimeraza III

HM M, Tzioufas AG. Systemic Sclerosis (Scleroderma) and Related Disorders. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 2011. p. 2758.

Za kvalitetniju klasifikaciju pacijenata koji boluju od sistemske skleroze organizacija *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative*

Initiative je 2013. g. napravila nove kriterije za klasifikaciju bolesti. Temeljena je na sustavu bodovanja i kategorije koje su uključene su zadebljanje kože na prstima, lezije na vrhovima prstiju, promjene na kapilarama baze nokta, teleangiektazija, arterijska plućna hipertenzija ili intersticijska plućna bolest, Raynaudov fenomen i protutijela povezana uz sistemska sklerozu. Pacijenti koji imaju rezultat 9 ili više su klasificirani kao sigurna sustavna skleroza (5).

1.2 Epidemiologija

S obzirom na relativno nisku učestalost sustavne skleroze u općoj populaciji, potreban nam je dovoljno veliki uzorak kako bi mogli što preciznije odrediti stvarnu učestalost u populaciji. Prema Mayes *i sur.*, čije je istraživanje provedeno na američkoj populaciji, prevalencija u općoj populaciji je 242 pacijenta na 1 000 000 odraslih ljudi, a incidencija je 19 pacijenata godišnje na 1 000 000 stanovnika (6). Radić *i sur.* su proveli istraživanje na području Splitsko-dalmatinske županije u kojem su dobili rezultat 15,6 pacijenata na 100 000 odraslih stanovnika, što je više nego u ostalim europskim zemljama (7).

Na razini opće populacije ne postoji ravnomjerna raspodjela bolesnika s obzirom na spol, mjesto življenja i dob. Meyes *i sur.* daju direktnu usporedbu bijele i crne rase gdje prikazani rezultati govore o višoj prevalenciji kod crne rase; 315 pacijenta na 1 000 000 stanovnika, a kod bijele 224 pacijenata na 1 000 000 stanovnika (6).

Sustavna skleroza se može javiti u svim životnim dobima. Pojavnost je najveća u kasnijoj životnoj dobi, od 50. do 70. godine. Srednja vrijednost dijagnosticiranja bolesti je 51,3 godine (8).

Kao i kod ostalih autoimunih bolesti, prevalencija bolesti je izrazita kod ženskog spola. Prema Mayes *i sur.* odnos prevalencije ženske i muške populacije je 4,6:1, a incidencije 3,2:1 u korist ženske populacije (6).

1.3. Etiologija

Sustavna skleroza je autoimuna bolest čija je patogeneza samo djelomično poznata. Smatra se obolijevaju genetski podložni pojedinci koji su izloženi određenim okolišnim faktorima.

Genetski utjecaj je dugo vremena razmatran kao jedan od uzroka sustavne skleroze. Premda se ne nasljeđuje prema Mendelovom tipu, smatra se da različite varijante gena određuju rizik za razvoj i težinu bolesti (9). Pattanaik *i sur.* su prikazali da u obiteljima koje su imale članova koji su bolovali od sustavne skleroze, incidencija bolesti varira od 1,5% do 1,7% (10).

Zbog nepoznatog egzaktnog genetskog mehanizma nastanka bolesti i nemendelskog tipa nasljeđivanja, ne postoji jedan gen koji utječe na pojavnost bolesti u pojedinca. Najjača genetska povezanost kod sustavne skleroze je pronađena u MHC regiji na šestom kromosomu. To se odnosi na HLA gene koji povezani s imunološkim sustavom. Polimorfizmi u HLA regiji pokazuju jaku povezanost s vjerojatnošću razvoja bolesti. Gen koji pokazuje najjaču povezanost s razvojem sustavne skleroze iz HLA skupine je HLA-DQB1 (9).

Brojni okolišni faktori utječu na nastanak sustavne skleroze. Otkrivanje tih čimbenika je iznimno bitno zbog prevencija razvoja bolesti, ali i zbog toga što pacijenti izloženi tim faktorima razvijaju teže oblike bolesti (11). Troldborg *i sur.* su u svome radu na 23 ispitanika koji su profesionalno povezani sa silikom prikazali značajno veću učestalost sustavne skleroze u odnosu na opću populaciju (13). Točan mehanizam djelovanja silike u razvoju sustavne skleroze nije poznat, ali se zna da je silika jaki adjuvans limfocita T, pa se kod genetski osjetljivih pojedinaca zbog disregulacije imunosnog odgovora može razviti opći upalni odgovori oštećenje tkiva (11).

1.4 Patologija

Karakteristika sustavne skleroze je kombinacija gubitka kapilara i obliterativne vaskulopatije malih arterija i arteriola, zajedno s fibrozom kože i visceralnih organa. U ranom stadiju bolesti, u tkivu se nalazi infiltrat CD4+ i CD8+ limfocita T, makrofaga, limfocita B i mastocita. Lezija krvnih žila je proliferacija intime arterija male i srednje veličine (3).

U koži fibroza uzrokuje ekspanziju dermisa, začepljenje kanala žlijezda znojnica i korijena dlaka. Na plućima dolazi do intersticijske fibroze, a histološki se prikazuje kao nespecifična intersticijska pneumonija. Zadebljanje alveolarnih septa uzrokuje zatvaranje alveola i zarobljavanje zraka u njima. Taj proces remeti ventilaciju i respiraciju, te posljedično pridonosi pogoršanju arterijske plućne hipertenzije (3).

Patološke promjene se nalaze duž cijelog probavnog trakta. Najčešće je zahvaćen donji dio jednjaka, dok je poprečnoprugasti mišić gornje trećine jednjaka obično pošteđen. Na bubrezima su najpogođenije interlobularne i arkuatne arterije, dok je glomerulonefritis rijedak. Srce je također često zahvaćeno, i to najčešće miokard i perikard (3).

1.5 Patogeneza

Sustavna skleroza je kronična autoimuna bolest koja je karakterizirana zahvaćanjem više organa upalom, vaskulopatijom i fibrozom kože i unutarnjih organa. Interakcija autoimunosti, oštećenja krvnih žila i fibroze potiče progresivno oštećenje tkiva. Kod sustavne skleroze nalazimo poremećen proces angiogeneze (14). Točan mehanizam patogeneze nije u potpunosti jasan. Smatra se da je potreban određeni okolišni čimbenik kod genetski podložne osobe kako bi nastalo početno oštećenje endotela koje pokreće kaskadu reakcija.

U probavnom sustavu također nije u potpunosti razjašnjen mehanizam nastanka fibroze. Prvi korak je oštećenje endotelnih stanica koje dovodi do proliferacije intime krvnih žila. Sve to rezultira oslobađanjem reaktivnih kisikovih radikala, kemokina, citokina i faktora rasta. Citokinski milje dovodi do ekstravazacije kroničnih upalnih stanica kao što su makrofagi i limfociti B i T. Limfociti B prelaze u plazma stanice te proizvode protutijela na M_3 receptore na stanice glatkih mišića probavnog trakta te sprječavaju vezivanje acetilkolina na njih što rezultira smanjenim motilitetom probavne cijevi. CD4+ limfociti T pod utjecajem interleukina 2 prelaze u pomoćničke limfocite T podtip 2 koji izlučuju profibrinogeni interleukin 4 i 13. Zajedno s interleukinom 6 potiču lučenje TGF-β. TGF-β potiče prijelaz fibroblasta u miofibroblaste koji stvaraju višak kolagena što uzrokuje oštećenje i poremećaj arhitekture tkiva. Svi ovi procesi u konačnici rezultiraju dismotilitetom probavne cijevi (15).

1.6 Klinička slika

Sustavna skleroza je bolest varijabilna tijeka i kliničke prezentacije. Gotovo svi organi mogu biti zahvaćeni, a učestalost ovisna o tipu bolesti je prikazana u tablici 2 (3).

Tablica 2. Usporedba incidencije simptoma kod ograničene kožne sklerodermije i sistemske skleroze sa sklerodermijom

	Ograničena kožna sustavna skleroza (%)	Difuzna kožna sustavna skleroza (%)
Zahvaćenost kože	90	100
Raynaudov fenomen	99	98
Zahvaćenost jednjaka	90	80
Plućna fibroza	35	65
Plućna arterijska hipertenzija	15	15
Miopatija	11	23
Zahvaćenost srca	9	12
Sklerodermalna bubrežna kriza	2	15

HM M, Tzioufas AG. Systemic Sclerosis (Scleroderma) and Related Disorders. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 2011. p. 2762.

1.6.1. Raynaudov sindrom

Raynaudov sindrom je pretjerani vazospastični odgovor na hladnoću ili emocionalni podražaj. Oko 5% populacije SAD-a ima Raynaudov sindrom. Njegovu epizodu mogu precipitirati niske temperature i emocionalni stres. Najčešće se manifestira na prstima ruku i nogu, a rjeđe može i na ušima, nosu i usnama. Na početku napadaja dolazi do vazokonstrikcije koja se klinički prezentira bljedoća, a kasnije prelazi u modru boju. Za vrijeme napada javlja se otupljenost osjeta, hladnoća i bol. Sam napadaj može trajati od nekoliko minuta do nekoliko sati (16). Komplikacija Raynaudovog fenomena su ulkusi na prstima. Oni se pojavljuju u 50% pacijenata za vrijeme tijeka bolesti. Obično se prezentiraju ulkusima na vršcima prstiju, ali mogu nastati i ragade na kožnim naborima i preko interfalangealnih zglobova. Kao njihova posljedica može doći nastanka lokalne infekcije, osteomijelitisa, gangrene i amputacije (17).

1.6.2. Koža

Kožni simptomi i znakovi kod sustavne skleroze su iznimno bitni jer se mogu pojaviti prije ostalih sustavnih simptoma te stoga omogućuju raniju primjenu terapije i posljedično bolju prognozu. Skleroza kože je karakteristični znak sistemske skleroze. Kod LcSSc dolazi do zadebljanja kože distalno od laktova i koljena, a lice može, ali i ne mora biti uključeno. DcSSc uključuje i zadebljanje kože proksimalno od koljena i laktova, a torzo ne mora uvijek biti uključen. Debljina kože se mjeri kao marker aktivnosti i težine bolesti, a veće zadebljanje

korelira s jačim zahvaćanjem unutarnjih organa i poremećajem funkcije. Može doći do zaoštravanja prstiju kao posljedica odlaganja fibrinskog tkiva i resorpcije kosti. Na licu pacijentu razvijaju karakteristično "lice poput maske", s gubitkom mimike i nabora na licu, stanjenim usnama i nosom i mikrostomijom. Kalcinoza kože je posljedica odlaganja hidroksiapatita u ekstracelularni matrix kože i potkožnog tkiva. Pojavljuje se u 10-25% pacijenata s jednakom raspodjelom u LcSSc i DcSSc te povećanom prevalencijom kod muškaraca. Teleangiektazije su proširene površinske potkožne venule koje izbjeljuju pod pritiskom. Pojavljuju se u 40-70% pacijenata s jednakom raspodjelom u LcSSc i DcSSc. Kožna hiperpigmentacija se češće pojavljuje kod DcSSc nego LcSSc, gdje se pojavljuje u do 50% slučajeva. Dispigmentacija po tipu „soli i papra“ se pojavljuje u supraklavikularnoj i supraskapularnoj regiji i povezana je s težim oblicima bolesti. (18).

1.6.3. Respiratorni sustav

Intersticijska bolest pluća je široka grupa plućnih poremećaja koja se klasificira zajedno zbog zajedničkih kliničkih, patoloških i patofizioloških svojstava (19). Kod sustavne skleroze je povezana sa značajnim morbiditetom i mortalitetom. Klinički značajna plućna fibroza se javlja kod 25% pacijenata. Pacijenti s blagim oblikom intersticijske plućne bolesti uglavnom nemaju kliničkih smetnji u ranoj fazi bolesti. S razvojem plućne fibroze se pojavljuje umor i dispneja pri naporu, a fizikalni pregled može otkriti krepitacije na plućnim bazama. Također, može biti prisutan i suhi kašalj (20).

Plućna arterijska hipertenzija (PAH) je teška komplikacija sustavne skleroze koja je glavni uzrok smrtnosti i pogađa oko 12% svih pacijenata koji boluju od te bolesti. Rizični faktori za razvoj PAH-a su ženski spol, bijela rasa i LcSSc. Najčešći simptomi su progresivna dispneja, umor i palpitacije. Također se mogu javiti i sinkopa, ortostatska hipotenzija i anginozni bolovi. Zbog povišenog tlaka u desnom atriju se mogu javiti hepatomegalija, ascites i oticanje nogu (21).

1.6.4. Probavni sustav

Zahvaćenost probavnog trakta je čest uzrok smanjenja kvalitete života kod pacijenata koji boluju od sustavne skleroze. Gastrointestinalni sustav je najčešće zahvaćen sustav i javlja se u 90% slučajeva te bilo koji njegov dio od usta do anusa može biti zahvaćen (15). Tegobe vezane uz probavni sustav, a posebice fekalna inkontinencija, imaju negativan učinak na kvalitetu života, bez obzira na podtip bolesti (22). Smirani *i sur.* su u sustavnom pregledu pronašli da su najznačajnije tegobe mikrostomija i kserostomija povezana s objektivno dokazivim

smanjenjem lučenja sline (23). Također, bolesnici koji boluju od sustavne skleroze imaju sniženu kvalitetu života u odnosu na opću populaciju (24).

Jednjak je organ probavnog sustava koji je najčešće zahvaćen sustavnom sklerozom i zahvaća 75-90% pacijenata. Klinički se manifestira kao disfagija, odinofagija, žgaravica i regurgitacija (15). Ezofagealni dismotilitet je češći kod pacijenata s DcSSC nego s LcSSc i pogoršava se s trajanjem simptoma (25). Uz to, kod sustavne skleroze se manometrijski dokazuje sniženi tlak ezofagogastričnog spoja, te u kombinaciji s dismotilitetom dovodi do razvoja gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB) (26). Posljedično može doći do razvoja *Barrettovog* ezofagusa koji je prekancerozna lezija. Stoga pacijenti koji boluju od sustavne skleroze u odnosu na populaciju koja ima *Barrettov* ezofagus ima jednak rizik za razvoj adenokarcinoma jednjaka, ali povišen rizik u odnosu na opću populaciju koja nema promjena na tom dijelu probavne cijevi (27).

Drugi najpogođeniji organ probavnog sustava pacijenata koji boluju od sustavne skleroze je tanko crijevo. Najčešće se s njim povezuju kronična intestinalna pseudoopstrukcija i sindrom prerastanja tankog crijeva bakterijama. Klinički se manifestiraju kao širokim spektrom simptoma kao što su mučnina, povraćanje, nadutost, bol u trbuhu i proljev (15). Intestinalna pseudoopstrukcija je teški poremećaj peristaltike koji imitira crijevnu opstrukciju u odsustvu organskog, sustavnog ili metaboličkog poremećaja (28). Kod sustavne skleroze nije povezana s visokim brojem hospitalizacija, ali je povezana s visokom smrtnošću (29). Fekalna inkontinencija je manifestacija anorektalne disfunkcije. 27,2% pacijenata koji boluju od sustavne skleroze ima fekalnu inkontinenciju. Može biti uzrokovana s pretjeranim sadržajem u debelom crijevu, prolapsom rektuma, disfunkcijom unutarnjeg analnog sfinktera ili smanjenim kapacitetom rektuma. S fekalnom inkontinencijom često se pojavljuju i mekane stolice, konstipacija i urinarna inkontinencija. Sve zajedno značajno smanjuje kvalitetu života tih pacijenata (30).

1.6.5. Bubrezi

Sklerodermalna bubrežna kriza (SBK) je jedna od najtežih komplikacija bolesti i smatra se medicinskom emergencijom. Kumulativna incidencija varira od 10 do 19%. 20-25 % pacijenata koji boluju od difuznog oblika bolesti razvija SBK u usporedbi s pacijentima koji imaju lokalni oblik i oni obolijevaju u svega 1% slučajeva. SBK se klinički prezentira kao slabost, umor, glavobolja, vrućica, zamućenje vida i dispneja zajedno s ubrzanim povišenjem

tlaka. Kod većine pacijenata nagli nastup hipertenzije vodi u oligurično zatajenje bubrega. Petogodišnje preživljenje je 59%, a 42% pacijenata je imalo potrebu za dijalizom (31).

1.6.6. Srce

Srčane komplikacije sustavne skleroze su relativno učestale te se pojavljuju u 7 do 44% pacijenata. Primarne komplikacije su sve one koje su direktno uzrokovane samom bolešću, kao što su mikrovaskularna koronarna bolest s posljedičnom ishemijom srčanog mišića, miokardijalna fibroza, sistolička ili dijastolička disfunkcija lijeve ili desne klijetke i smetnje provođenja s posljedičnim razvojem aritmija. U sekundarne komplikacije spadaju sve one koje su se razvile kao posljedica drugih komplikacija sistemske skleroze kao što su plućna arterijska hipertenzija, plućna fibroza i kronično zatajenje bubrega (32).

1.6.7. Koštano-mišićni sustav

Prema dostupnim istraživanjima, učestalost koštano-mišićnih komplikacija široko varira, od 5 do 96%, što se objašnjava nedostatkom ujednačenih kriterija. Objektivna mišićna slabost je zabilježena kod 10% pacijenata, dok su pacijenti sami prijavili istu komplikaciju u 33% slučajeva (33). Zahvaćenost zglobova je česta kod sustavne skleroze i zahvaća od 46% do 95% pacijenata. Najčešće zahvaćeni zglobovi su metakarpofalangealni i proksimalni interfalangealni zglobovi. Komplikacije zglobnih problema se najčešće prezentiraju kao bol i ukočenost i javljaju se u 12% do 65% pacijenata koji boluju od sustavne skleroze. Koštani simptomi se najčešće očituju kao resorpcija terminalnog dijela duge kosti, najčešće distalnih falangi prstiju ruku. Javljaju se u 20% do 25% pacijenata (34).

1.7. Diferecijalna dijagnoza

Simptomi koji se pojavljuju kod sustavne skleroze nisu specifični te se često pojavljuju i kod drugih bolesti, stoga je diferencijalna dijagnoza iznimno široka. Može se podijeliti na lokalne i sistemske simptome koji se preklapaju sa sustavnom sklerozom. Morfea ili drugi naziv lokalizirana skleroderma se može prikazati u više podtipova. Najznačajniji je *coup de sabre* koji lokaliziran na glavi, a sustavnu sklerozu karakteriziraju sistemski simptomi. *Stiff skin* sindrom također dolazi u obzir, a na njega upućuje zadebljanje kože, hipertrihoza, izostanak simetrije i prisustvo autoantitijela karakterističnih za sustavnu sklerozu (35).

Eozinofilni fasciitis je rijetka sklerodermiformna bolest nepoznate etiologije koja je karakterizirana zadebljanjem mišićnih fascija i potkožnog tkiva uz infiltraciju eozinofilima. Također, uz to se može pronaći i periferna eozinofilija. (36). Od sustavne skleroze ga razlikuje izostanak Raynaudovog fenomena, antinuklearnih protutijela i promjena na unutarnjim organima (35).

Sindrom preklapanja je definiran kao entitet koji zadovoljava klasifikacijske kriterije barem dvije bolesti vezivnog tkiva koje su istovremeno ili neistovremeno kod jednog pacijenta. U te bolesti spadaju lupus, reumatoidni artritis, sustavna skleroza, polimiozitis, dermatomiozitis i Sjögrenov sindrom (37). Stoga se kod prisustva sustavne skleroze uvijek mora razmotriti opcija prisustva sindroma preklapanja.

Skleromiksoedem je rijetka bolest karakterizirana sklerozom kože, odlaganjem mucina i paraproteinemijom. Promjene na unutarnjim organima su česte, osobito na koštano-mišićnom, gastrointestinalnom i središnjem živčanom sustavu (38). Za razliku od sustavne skleroze, kod skleromiksoedema je Raynaudov fenomen iznimno rijedak. Odlaganje mucina u koži je glavna karakteristika koja nam ukazuje na skleromiksoedem. (35).

Difuzno zadebljanje kože može biti rani znak sustavne skleroze, ali ostala rjeđa stanja moraju biti isključena. U obzir se moraju uzeti rasprostranjenost zadebljanja kože, mikrovaskularne promjene i prisutnost autoantitijela, osobito onih koja su karakteristična za sistemsku sklerozu. Brzo postavljanje dijagnoze nam omogućuje početak terapije i bolju prognozu tijeka bolesti (35).

1.8. Terapija

Terapija sustavne skleroze jer izrazito raznolika jer ne postoji jedan ili kombinacija lijekova koji bi djelovali na jedan ili više patofizioloških mehanizama i time zaustavili razvoj bolesti. Stoga se terapija sustavne skleroze temelji na liječenju simptoma bolesti.

1.8.1. Raynaudov fenomen

Raynaudov fenomen je vazospastična bolest koja je karakterizirana bljedoćom, cijanozom i jakoj boli u prstima kao posljedica ishemije (39). Meta-analiza koja je uključila 8 randomiziranih kontroliranih studija s blokatorima kalcijevih kanala su dokazale da značajno snižavaju učestalost i jakost ishemijskih epizoda (40). Meta-analiza 6 RCT je dokazala da

inhibitori 5-fosfodiesteraze (PDE-5 inhibitori) imaju značajan, ali umjeren učinak na pojavu ishemijskih epizoda u sekundarnom Raynaudovom fenomenu (41). Prva linija liječenja Raynaudovog fenomena trebali biti dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala, a PDE-5 inhibitori kod teških oblika bolesti ili kod onih koji ne odgovaraju na prvu liniju terapije (42).

1.8.2. Ulkusi na prstima

Ulkusi na prstima uzrokovani ishemijom mogu predstavljati značajan invaliditet pacijentima koji boluju od sustavne skleroze. PDE-5 inhibitori su se pokazali efikasnima u cijeljenju ulkusa na prstima. Studija je prikazala da samo intravenska primjena iloprosta sprječava nastanak novih ulkusa (17). Bosentan, je pokazao efikasnost u prevenciji nastanka broja ulkusa na prstima (43). Stoga se smatra da bi bosentan trebali koristiti pacijenti za smanjenje nastanka novih ulkusa, a pogotovo oni kod kojih već postoje multipli ulkusi usprkos korištenju PDE-5 inhibitora, blokatora kalcijskih kanala ili analoga prostaciklina (42).

1.8.3. Plućna arterijska hipertenzija

Plućna arterijska hipertenzija je teška komplikacija sustavne skleroze koja je glavni uzrok smrtnosti i pogađa oko 12% svih pacijenata koji boluju od te bolesti (21). Antagonisti endotelinskih receptora kao što je bosentan poboljšavaju mogućnost vježbanja te produljuju vrijeme do kliničkog pogoršanja kod pacijenata koji boluju od sustavne skleroze. Također, u obzir dolazi terapija i drugim skupinama lijekova kao što su PDE-5 inhibitori i riociguat, stimulator topljive gvanilat ciklaze (sGC) (42,44). Intravenska terapija epoprostenolom u kombinaciji sa standardnom terapijom poboljšava mogućnost vježbanja, funkcionalni status i hemodinamske parametre u usporedbi samo sa standardnom terapijom (42).

1.8.4. Bolesti pluća i kože

Bolesti pluća i kože mogu predstavljati značajan kozmetički, ali i funkcionalni problem u svakodnevnom životu pacijenata koji boluju od sustavne skleroze. U ranoj fazi DcSSc se preporučuje uporaba metotreksata. Na testovima za bodovanje težine kožne bolesti pokazao je značajno poboljšanje rezultata nakon 24 tjedna primjene (45). Primjena ciklofosfamida tijekom jedne godine je imala statistički značajan, ali umjeren učinak na plućnu funkciju, dispneju, zadebljanje kože i kvalitetu života vezanu uz zdravlje (46). U pacijenata s brzim razvojem sistemske skleroze koji ne odgovaraju na ostalu terapiju i prijeti im zatajenje organskih sustava u obzir dolazi presađivanje hematopoetskih matičnih stanica (47).

1.8.5. Sklerodermalna bubrežna kriza

Sklerodermalna bubrežna kriza (SBK) je teška komplikacija sustavne skleroze koja je karakterizirana malignom hipertenzijom i oliguričnim ili anuričnim zatajenjem bubrega (48). Steen *i sur.* su u prospektivnoj studiji na 108 pacijenata primijenili ACE inhibitore u terapiji. Pacijenti u kojih je primijenjena ta terapija su imali značajno više jednogodišnje i petogodišnje preživljenje (49). Stoga je u smjernicama navedeno kako je rana primjena ACE inhibitora od ključne važnosti u poboljšanju ishoda. Steen *i sur.* su u retrospektivnoj studiji dokazali korelaciju između uporabe visokih doza (≥15 mg po dan prednizona ili ekvivalenta) glukokortikoida i pojave SBK (50).

1.8.6. Probavne tegobe

Probavne tegobe pacijenata koji boluju od sustavne skleroze mogu značajno narušiti njihovu kvalitetu života. Primjena inhibitora protonske pumpe (IPP) smanjuje tegobe u pacijenata koji boluju od sustavne skleroze (51). Za kontrolu probavnih tegoba mogu se koristiti i prokinetički lijekovi, ali njihova dugoročna učinkovitost nije dokazana. Stoga smjernice preporučuju da prokinetičke lijekove mogu koristiti svi pacijenti sa sustavnom sklerozom koji imaju gastrointestinalne tegobe, ali da se u obzir moraju uzeti omjer koristi i rizika. (42).

1.9. Prognoza

Sustavna skleroza povećava rizik za preuranjenu smrt od 5 do 8 puta u odnosu na opću populaciju. U pacijenata sa svim oblicima bolesti, medijan preživljenja je 11 godina. U pacijenata s DcSSc petogodišnje preživljenje je 70%, a desetogodišnje 55%, a kod LcSSc 90% i 75%. Prognoza bolesti korelira sa zahvaćenošću kože. Glavni uzroci smrti su plućna arterijska hipertenzija, plućna fibroza, zahvaćanje probavnog trakta i srčane bolesti (3).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog rada je bio prevesti UCLA SCTC GIT 2.0 upitnik na hrvatski jezik i razviti upitnik specifičan za gastrointestinalne tegobe u pacijenata koji boluju od sustavne skleroze te ga uvesti u hrvatsku kliničku praksu. Također, nakon validacije ovog upitnika, prezentirat ćemo *Ukupni GIT rezultat* i 7 pojedinačnih kategorija koje smo dobili njegovim provođenjem te time potvrditi našu hipotezu kako probavne tegobe smanjuju kvalitetu života pacijenata koji boluju od sustavne skleroze.

Hipoteza:

1. Probavne tegobe smanjuju kvalitetu života u pacijenata koji boluju od sustavne skleroze.

3. MATERIJALI I METODE

3.1 Tip istraživanja

Prema svojoj strukturi ovo istraživanje je presječno istraživanje koje spada u skupinu opažajnih istraživanja.

3.2. Ispitanici

U istraživanje su uključeni pacijenti koji imaju dijagnozu sustavne skleroze koje je postavljena u KBC-u Split. Korišteni su kriteriji *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative* iz 2013. god. Ispitanici su bili ispitani kao ambulantni pacijenti KBC-a Split. Ukupno je 13 pacijenata je sudjelovalo u istraživanju ispunjavanjem hrvatske verzije UCLA-SCTC-GIT 2.0 upitnika. Primjerak upitnika se nalazi u prilogu ovom radu. Nitko od ispitanika nije imao poteškoća u razumijevanju sadržaja upitnika te su ga bez problema ispunili.

Kriterij za uključenje je bila postavljena dijagnoza sustavne skleroze. Kriterij za isključenje je bio nedostatak postavljene dijagnoze sistemske skleroze i nepristajanje ispitanika na sudjelovanje u istraživanju.

3.3 Mjesto istraživanja

Istraživanje je provedeno na odjelu za reumatologiju i imunologiju klinike za unutarnje bolesti kliničkog bolničkog centra Split.

3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka

Za prikupljanje potrebnih podataka, prvo sam preveo UCLA-SCTC-GIT 2.0 upitnik se engleskog na hrvatski jezik. Potom je prva verzija upitnika poslana službenom engleskom prevoditelju za hrvatski jezik kako bi se utvrdilo da je konačna verzija bez gramatičkih i jezičnih grešaka.

Ovaj upitnik se sastoji od 34 pitanja od kojih su 32 bazirana na 4-stupanjskoj Likertovoj ljestvici, a 2 na odgovorima *da* i *ne.* Svako pitanje nosi od 0 (bolje zdravlje) do 3 boda (lošije zdravlje), osim pitanja 15 i 31 koja nose od 0 (bolje zdravlje) i 1 bod (lošije zdravlje).

UCLA-SCTC-GIT 2.0 upitnik se sastoji od 34 pitanja koja su podijeljena u 7 kategorija. Kategorije su sljedeće: Refluks, Distenzija, Inkontinencija, Proljev, Društvene aktivnosti, Emocionalno blagostanje i Konstipacija. Sve kategorije su bodovane od 0 (bolje zdravlje) do

3 boda (lošije zdravlje), osim kategorije *Proljev* koje je od 0 do 2 i kategorije *Konstipacija* 0 do 2,5. Po ispunjavanju svakog upitnika je zabilježena dob i spol ispitanika te vrijeme potrebno za rješavanje upitnika. Za validaciju upitnika je bilo potrebno od strane ispitanika da upitnik bude riješen dva puta u razmaku od 7 dana. Svi su ispitanici na kraju svrstani u skupine prema težini svoje bolesti.

Nakon završetka prikupljanja podataka, svi su podaci uneseni u Microsoft Excel gdje su bili raspoređeni u tablice kako bi bili spremni za interpretaciju.

3.5. Statistička analiza

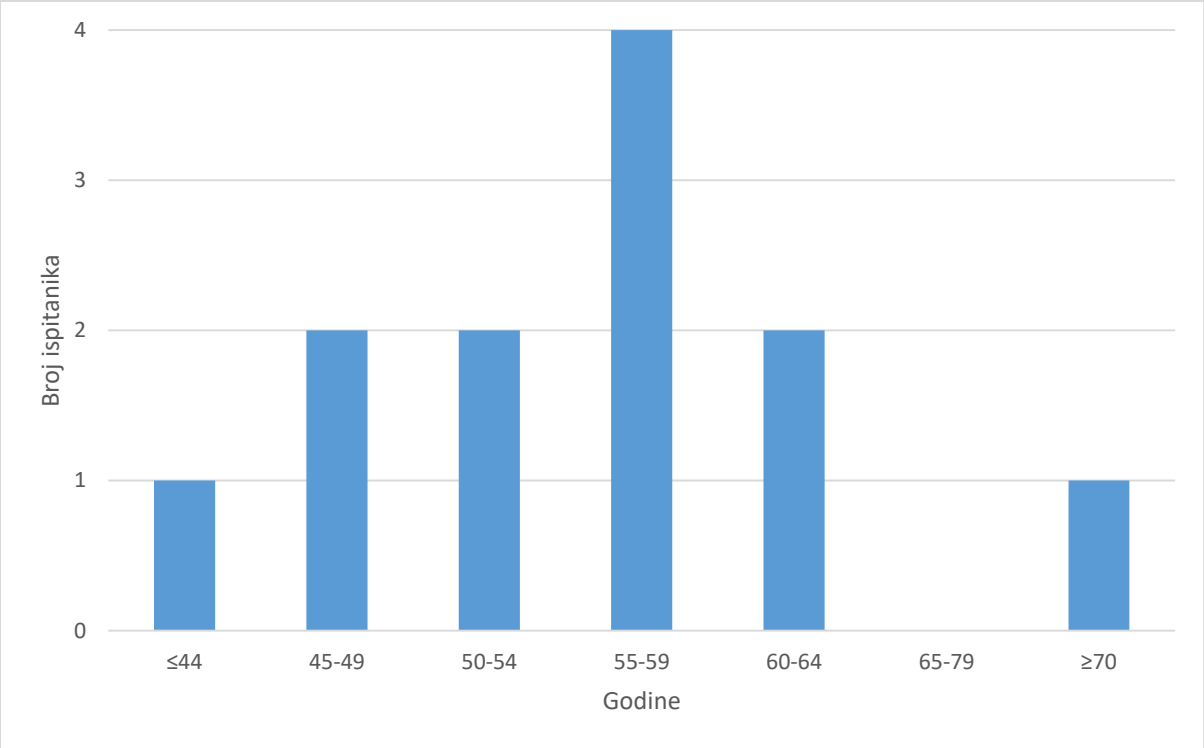
Prikupljeni podaci su uneseni u programske pakete Microsoft Office Word 2013 za Microsoft Office 365 za obradu teksta i Microsoft Excel 2013 za Microsoft Office 365 za izradu tabličnog i grafičkog prikaza. Za statističku obradu je korišten program MedCalc v17.9.4. Za analizu podataka je korišten *Signed rank sum* test, a rezultate smo interpretirali na razini značajnosti $p<0,05$. Za test povezanosti (test-retest) upitnika po rezultatima kategorija smo koristili *Intraclass correlation coefficient* test. Također smo provjerili povezanost pojedinačnih pitanja pomoću *Cronbach's alpha* testa.

3.6. Etičko odobrenje

Etičko povjerenstvo kliničkog bolničkog centra Split je dalo odobrenje za provođenje ovog istraživanja. Ispitanici su prije rješavanja upitnika potpisali obrazac o informiranom pristanku koji je odobrilo etičko povjerenstvo KBC-a Split.

4. REZULTATI

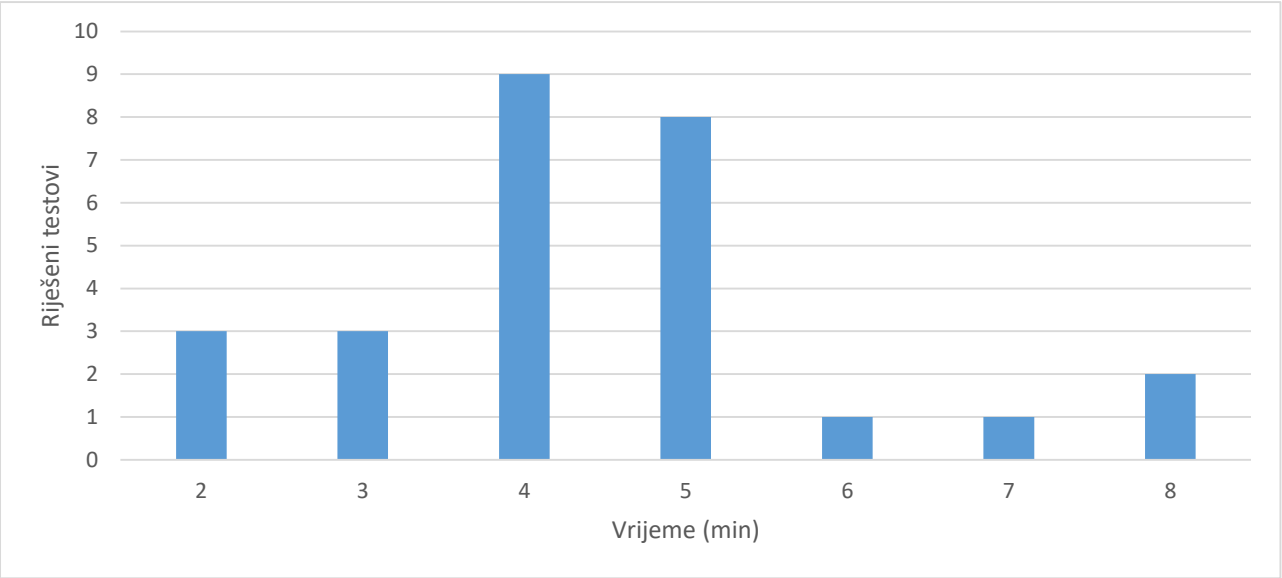
U ovom istraživanju je sudjelovalo ukupno 13 ispitanica dobi od 43 do 71 godina s medijanom od 58 godina.



Slika 1. Raspodjela ispitanika po dobi

U skupini manje od 44 godine se nalazi jedan ispitanik, u skupini od 45 do 49 godina 2 ispitanika, u skupini od 50 do 54 godina 2 ispitanika, u skupini od 55 do 59 godina 4 ispitanika, u skupini od 60 do 64 godina 3 ispitanika i u skupini više od 70 godina 1 ispitanik (Slika 1).

Za validaciju upitnika je bilo potrebno od ispitanika da upitnik bude riješen dva puta u predviđenom razmaku od 7 dana. Aritmetička sredina broja dana koji su prošli između rješavanja upitnika je 7,62 dana, ili 1,09 tjedana, s tim da je najvećem broju ispitanika prošlo 7 dana između rješavanja upitnika.



Slika 2. Raspodjela ispitanika prema vremenu rješavanja upitnika

Kad smo uzeli u obzir svih 26 riješenih upitnika i izračunali aritmetičku sredinu, dobili smo rezultat 4,83 minute. Također smo usporedili razlike u aritmetičkim sredinama vrijednosti vremena potrebnih za rješavanje između prvog i drugog puta te smo dobili brojke za prvo rješavanje upitnika t_1= 5,18±1,37 min, a za drugo rješavanje t_2= 4,58±1,28 min.

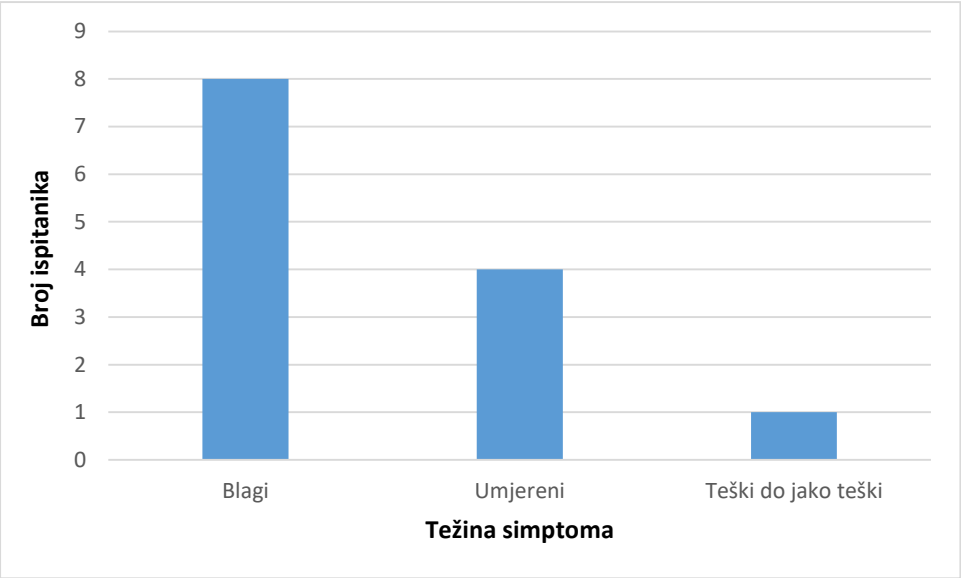
Tablica 3. Opisna statistika UCLA SCTC GIT 2.0 upitnika [N=13]

Kategorija	Broj pitanja	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	Medijan	Najmanji rezultat	Najveći rezultat
Refluks	8	0,48	0,84	0,44	0	1,75
Distenzija	4	0,9	0,99	0,29	0	2,5
Inkontinencija	1	0,8	0,46	0	0	2
Proljev	2	0,26	0,59	0	0	1,5
Društvene aktivnosti	6	0,39	0,72	0	0	1,33
Emocionalno blagostanje	9	0,21	0,48	0,08	0	0,78
Konstipacija	4	0,21	0,52	0,08	0	1,5
Ukupni GIT rezultat	30	0,39	0,32	0,26	0	1,07

Tablica 3 daje uvid u opisnu statistiku UCLA SCTC GIT 2.0 upitnika. Statistička analiza je provedena za ukupni GIT rezultat te svaku od 7 kategorija upitnika: refluks, distenzija, inkontinencija, proljev, društvene aktivnosti, emocionalno blagostanje i konstipacija. Aritmetička sredina rezultata kategorije je bila u rasponu od 0,21 za *Konstipaciju* i *Emocionalno blagostanje* do 0,9 za *Distenziju.* Medijan rezultata kategorije je bio u rasponu od 0 za *Inkontinenciju, Proljev* i *Društvene aktivnosti* do 0,44 za *Refluks.*

Ukupna ocjena nakon rješavanja upitnika se zbroji prosječan broj bodova iz kategorija *Refluks, Distenzija, Inkontinencija, Proljev, Društvene aktivnosti* i *Emocionalno blagostanje* te se podijeli brojem 6 koji označava ukupan broj kategorija koje ulaze u ovaj izračun, jer kategorija *Konstipacija* ne spada u sam izračun. Broj koji se na kraju dobije, *ukupni GIT rezultat*, predstavlja ukupno opterećenje probavnim tegobama ispitanika koji boluju od sustavne skleroze. Taj se rezultat nalazi u intervalu od 0 (lošije zdravlje) do 2,83 (bolje zdravlje).

U kategoriji *Konstipacija* i *Emocionalno blagostanje* ispitanici su ostvarili najniže prosječne rezultate aritmetičke sredine 0,21 što bi značilo da prema ovome upitniku ispitanici imaju najmanje simptoma takve vrste. U kategoriji *Distenzija* su ispitanici imali najviši prosječni rezultat aritmetičke sredine 0,9 što bi značilo da imaju najviše tegoba u toj kategoriji simptoma (Tablica 3).



Slika 3. Ukupni GIT rezultat

Nakon što su svi upitnici bili riješeni, ispitanike smo svrstali u skupine prema težini simptoma. Prema autorima upitnika, blagi simptomi su u intervalu od 0 do 0,49, umjereni od 0,5 do 1, a teški do jako teški simptomi od 1,01 do 2,83. Prema tome kriteriju, od naših ispitanika u skupinu blagih simptoma spada 8 ispitanika ili 61,5%, u skupinu umjerenih simptoma 4 ispitanika ili 30,8% i u skupinu teških do jako teških simptoma 1 ispitanik ili 7,7% (Slika 2).

Tablica 4. Prikaz statističke značajnosti između prvog i drugog rješavanja upitnika obzirom na pojedine kategorije

Kategorija	***P****
Refluks	0,104
Distenzija	0,337
Inkontinencija	0,337
Proljev	0,337
Društvene aktivnosti	0,337
Emocionalno blagostanje	0,337
Konstipacija	0,337
Ukupni GIT rezultat	0,719

**Signed rank sum test*

Pomoću *Signed rank sum* testa smo provjerili statističku značajnost razlike između ukupne vrijednosti postignute u pojedinim kategorijama u upitniku prilikom prvog i drugog rješavanja testa. Ni u jednoj od kategorija upitnika nije postojala statistički značajna razlika u pojedinačnom ukupnom rezultatu između oba testiranja (Tablica 4).

Tablica 5. Prikaz test-retest vrijednosti testa

Kategorija	ICC*
Refluks	0,987
Distenzija	0,996
Proljev	0,959
Inkontinencija	0,294
Društvene aktivnosti	0,811
Emocionalno blagostanje	0,980
Konstipacija	0,990
Ukupni GIT rezultat	0,966

* Intraclass correlation coefficient

Za provjeru test-retest vrijednosti UCLA SCTC GIT 2.0 upitnika koristili smo *Intraclass correlation* test. Proveli smo ga za svaku kategoriju te smo za kategoriju *Refluks* dobili ICC=0,987, za *Distenziju* ICC=0,996, za proljev ICC=0,959, za *Inkontinenciju* ICC=0,294, za *Društvene aktivnosti* ICC= 0,811, za *Emocionalno blagostanje* ICC= 0,980, za *Konstipaciju* ICC= 0,990 i za *Ukupni GIT rezultat* ICC=0,966 (Tablica 5).

Kao mjeru unutarnje konzistencije testa smo primijenili Cronbach's alpha mjeru. Na razini sva 34 pitanja u upitniku on iznosi α=0,9161.

5. RASPRAVA

U ovome radu predstavljamo UCLA SCTC GIT 2.0 preveden na hrvatski jezik, upitnik koji je specifičan za sustavnu sklerozu i koji procjenjuje kvalitetu života na temelju težine simptoma probavnog trakta. Upitnik sadrži 34 pitanja od kojih su 32 bazirana na 4-stupanjskoj Likertovoj ljestvici, a 2 na odgovorima *da* i *ne* (52). UCLA SCTC GIT 2.0 je upitnik jednostavan za samostalno ispunjavanje te pacijentima treba oko 5 minuta da ga ispune.

Najčešće manifestacije sustavne skleroze na probavnom sustavu su refluks hrane nakon obroka, poremećaji probave i proljev u kombinaciji s fekalnom inkontinencijom. Svi ti simptomi značajno smanjuju kvalitetu života pacijenata koji boluju od sustavne skleroze (53).

Gastrointestinalne tegobe kod sustavne skleroze se povezuju s depresivnim raspoloženjem. Bodukam *i sur.* su prikazali u svome istraživanju pomoću UCLA SCTC GIT 2.0 upitnika i *Center for Epidemiologic Studies Short Depression scale* (CES-D10) upitnika da pacijenti u depresivnom raspoloženju imaju statistički značajno viši rezultat na UCLA SCTC GIT 2.0 testu. Daljnja istraživanja su potrebna kako bi se utvrdilo može li se liječenjem gastrointestinalnih tegoba poboljšati depresivno raspoloženje (54).

U usporedbi s drugim radovima, naše istraživanje nije imalo veliki broj ispitanika. Khanna *i sur.* su u validaciji upitnika imali uzorak od 152 ispitanika pri čemu su oba spola bila uključena u istraživanje. Premda su imali značajno veći broj ispitanika, i oni navode određene nedostatke u svojoj studiji kao što su ne uzimanje u obzir simptoma kserostomije i neoptimalno postavljanje težinskih omjera kategorija (52).

Khanna *i sur.* su u validaciji upitnika dobili rezultat aritmetičke sredine između rješavanja upitnika 1,1 tjedan (52), dok je u našem istraživanju taj rezultat bio 1.09 tjedana.

Druga istraživanja koja su radila na validaciji ovog upitnika na lokalne jezike su obuhvatila veći broj ljudi. Meijs *i sur.* su u Nizozemskoj na 89 ispitanika dobili medijan ukupnog GIT rezultata 0,17 i IC koeficijent IC=0,749 (55). Tas *i sur.* su u Turskoj na 97 ispitanika dobili IC koeficijent ukupnog GIT rezultata IC=0,821 (56). U našem redu je medijan ukupnog GIT rezultata iznosio 0,26, a IC koeficijent ukupnog GIT rezultata IC=0,966.

Unutarnja pouzdanost je u drugim validacijama također provjeravana pomoću Cronbach's alpha mjere. U našem radu je iznosio α=0,9161, što je definirano kao izvrsna unutarnja konzistencija. Tas *i sur.* su na 97 ispitanika dobili α=0,894 (56). Meijs *i sur.* su na 89 ispitanika dobili α= 0,921 (55). Bae *i sur.* su dobili vrijednost Cronbach's alpha za cijeli test

α≥0,69, što je definirano kao prihvatljiva vrijednost, osim za kategoriju *Proljev* gdje je α=0,56 (57).

S obzirom na rezultate koje smo dobili u našem istraživanju pacijenti su pokazali *Ukupni GIT rezultat* aritmetičke sredine 0,39 što predstavlja 13,8% maksimalnog broja bodova u ovome upitniku. Takav rezultat može ukazati blaži oblik bolesti kod naše skupine ispitanika ili na precizno odabranu terapiju.

Provjerom statističke značajnosti u svakoj od kategorija nismo dobili nijedan statistički značajan rezultat. To može biti posljedica malog uzorka što ukazuje na to da bi se povećanjem broja ispitanika moglo doći do drugačijih rezultata.

U kategoriji *Inkontinencija* koja se sastoji samo od jednog pitanja smo dobili IC koeficijent 0,294 što ukazuje na nisku pouzdanost te kategorije u upitniku. Moguće objašnjenje bi moglo biti da ispitanici nisu razumjeli točnu namjeru toga pitanja ili da je u periodu između rješavanja testova došlo do velike promjene simptoma vezanih za tu kategoriju. Za kategoriju *Društvenih aktivnosti* smo dobili ICC=0,811 što predstavlja dobar koeficijent korelacije, a za ostale kategorije smo dobili ICC>0,9 što predstavlja izvrstan koeficijent korelacije (58).

Instrument poput ovog upitnika bi trebao povećati preciznost procjene stanja i fizikalnih funkcija pacijenata koji boluju od sustavne skleroze. S razvojem terapija i intervencija za probavne tegobe kod sustavne skleroze, ovaj upitnik bi također trebao biti koristan u procjeni njihove učinkovitosti.

UCLA SCTC GIT 2.0 se u našem istraživanju pokazao razumljivim i jednostavnim za ciljanu populaciju. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se testirala psihometrijska svojstva ovog upitnika.

6. ZAKLJUČAK

1. UCLA SCTC GIT 2.0 upitnik je uspješno preveden te su ga pacijenti razumjeli i rješavali bez poteškoća.
2. Prikupljeni rezultati su pokazali kako pacijenti koji boluju od sustavne skleroze imaju smanjenu kvalitetu života te im uzrokuje tegobe u svakodnevnom životu.
3. Potrebna je modifikacija pitanja u kategoriji *Inkontinencija* zbog niske statističke pouzdanosti te kategorije.

7. LITERATURA

1. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: A prototypic multisystem fibrotic disorder. J Clin Invest.. 2007. 2007;117(3):557-67.

2. Kucharz EJMK-M. Systemic Sclerosis Sine Scleroderma. J Assoc Physicians India. 2014;62(December):54–6.

3. HM M, Tzioufas AG. Systemic Sclerosis (Scleroderma) and Related Disorders. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 2003. str. 1–18.

4. Hachulla E, Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis. Clin Rev Allergy Immunol. 2011;

5. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, i sur. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2013; 65(11):2737-47.

6. Mayes MD, Lacey J V., Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, i sur. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. Arthritis Rheum. 2003;48(8):2246-55.

7. Radić M, Kaliterna DM, Fabijanić D, Radić J. Prevalence of systemic sclerosis in Split-Dalmatia county in Southern Croatia. Clin Rheumatol. 2010;29(4):419-21.

8. Kuo CF, See LC, Yu KH, Chou IJ, Tseng WY, Chang HC, i sur. Epidemiology and mortality of systemic sclerosis: A nationwide population study in Taiwan. Scand J Rheumatol. 2011;40(5):373-8.

9. Salazar G, Mayes MD. Genetics, Epigenetics, and Genomics of Systemic Sclerosis. Rheum Dis Clin North Am. 2015;41(3):345-66

10. Pattanaik D, Brown M, Postlethwait BC, Postlethwait AE. Pathogenesis of systemic sclerosis. Front Immunol. 2015;6(4):1–40.

11. Marie I, Gehanno JF. Environmental risk factors of systemic sclerosis. Semin Immunopathol.. 2015;37(5):463-73.

12. Forte G, Fadda C, Bocca B, Erre GL, Passiu G, Madeddu R. Association Between Exposure to Heavy Metals and Systemic Sclerosis: the Levels of Al, Cd, Hg, and Pb in Blood and Urine of Patients. Biol Trace Elem Res. 2018;190(1):1-10.

13. Troldborg A, Nielsen B, Kolstad H, Olesen A, Sondergaard K. Silica exposure and the risk of systemic sclerosis. Ugeskr Laeger [Internet]. 2013; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23428266

14. Cantatore FP, Maruotti N, Corrado A, Ribatti D. Angiogenesis Dysregulation in the Pathogenesis of Systemic Sclerosis. Biomed Res Int. 2017;2017:1–6.

15. Kumar S, Singh J, Rattan S, DiMarino AJ, Cohen S, Jimenez SA. Review article: pathogenesis and clinical manifestations of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. Aliment Pharmacol Ther.. 2017;45(7):883-898.

16. Cutolo M, Smith V, Furst DE, Khanna D, Herrick AL. Points to consider-Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford, England). 2017;56(suppl_5):v45-v48.

17. Tingey T, Shu J, Smuczek J, Pope J. Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. Arthritis Care Res. 2013;65(9):1460-71.

18. Pearson DR, Werth VP, Pappas-Taffer L. Systemic sclerosis: Current concepts of skin and systemic manifestations. Clin Dermatol. 2018;36(4):459-474.

19. King TE. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med.. 2005;172(3):268-79.

20. Schoenfeld SR, Castelino F V. Interstitial lung disease in Scleroderma. Rheum Dis Clin North Am. 2015;41(2):237-48.

21. Chaisson NF, Hassoun PM. Update in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. Press Medicale [Internet]. 2014;43(10):e293–304. Available from: http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-2396

22. Omair MA, Lee P. Effect of gastrointestinal manifestations on quality of life in 87 consecutive patients with systemic sclerosis. J Rheumatol. 2012;39(5):992-6.

23. Smirani R, Truchetet ME, Poursac N, Naveau A, Schaeverbeke T, Devillard R. Impact of systemic sclerosis oral manifestations on patients' health-related quality of life: A systematic review. J Oral Pathol Med. 2018;47(9):808-815.

24. Baron M, Hudson M, Tatibouet S, Steele R, Lo E, Gravel S, i sur. The Canadian systemic sclerosis oral health study: Orofacial manifestations and oral health-related quality of life in systemic sclerosis compared with the general population. Rheumatol (United Kingdom). 2014;53(8):1386-94.

25. Vischio J, Saeed F, Karimeddini M, Mubashir A, Feinn R, Caldito G, i sur. Progression of esophageal dysmotility in systemic sclerosis. J Rheumatol. 2012; 39(5):986-91.

26. Crowell MD, Umar SB, Griffing WL, DiBaise JK, Lacy BE, Vela MF. Esophageal Motor Abnormalities in Patients With Scleroderma: Heterogeneity, Risk Factors, and Effects on Quality of Life. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(2):207-213.e1.

27. Wipff J, Coriat R, Masciocchi M, Caramaschi P, Derk CT, Hachulla E, i sur. Outcomes of Barrett's oesophagus related to systemic sclerosis: a 3-year EULAR Scleroderma Trials and Research prospective follow-up study. Rheumatology (Oxford). 2011;50(8):1440-4.

28. Stanghellini V, Cogliandro RF, De Giorgio R, Barbara G, Morselli-Labate AM, Cogliandro L, i sur. Natural history of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction in adults: A single center study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005 ;3(5):449-58.

29. Valenzuela A, Li S, Becker L, Fernandez-Becker N, Khanna D, Nguyen L, i sur. Intestinal pseudo-obstruction in patients with systemic sclerosis: An analysis of the Nationwide Inpatient Sample. Rheumatol (United Kingdom). 2016;55(4):654-8.

30. Richard N, Hudson M, Gyger G, Baron M, Sutton E, Khalidi N, i sur. Clinical correlates of faecal incontinence in systemic sclerosis: Identifying therapeutic avenues. Rheumatol (United Kingdom). 2017;56(4):581-588.

31. Bose N, Chiesa-Vottero A, Soumya Chatterjee. Scleroderma renal crisis. Scleroderma Ren Cris [Internet]. 2015;44(6):361–71. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.12.001

32. Rangarajan V, Matiasz R, Freed BH. Cardiac complications of systemic sclerosis and management: Recent progress. Curr Opin Rheumatol. 2017;29(6):574–84.

33. Walker UA, Clements PJ, Allanore Y, Distler O, Oddis C V., Khanna D, i sur. Muscle involvement in systemic sclerosis: points to consider in clinical trials. Rheumatology (Oxford, England). 2017;56(suppl_5):v38-v44.

34. Morrisroe KB, Nikpour M, Proudman SM. Musculoskeletal Manifestations of Systemic Sclerosis. Rheum Dis Clin North Am. 2015; 41(3):507-18.

35. Tyndall A, Fistarol S. The differential diagnosis of systemic sclerosis. Curr Opin Rheumatol. 2013;25(6):692-9.

36. Lamback EB, Resende FSS, Lenzi TCR. Eosinophilic fasciitis. An Bras Dermatol. 2016;91(5 suppl 1):57-59.

37. Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Caso F, Rampudda M, Zen M, i sur. Overlap connective tissue disease syndromes. Autoimmun Rev. 2013;12(3):363-73.

38. Kulczycki A, Nelson M, Eisen A, Heffernan M. Scleromyxoedema: Treatment of cutaneous and systemic manifestations with high-dose intravenous immunoglobulin. Br J Dermatol. 2003;149(6):1276-81.

39. Rirash F, Tingey PC, Harding SE, Maxwell LJ, Tanjong Ghogomu E, Wells GA, i sur. Calcium channel blockers for primary and secondary Raynaud's phenomenon. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;12:CD000467.

40. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 2001;44(8):1841-7.

41. Roustit M, Blaise S, Allanore Y, Carpentier PH, Caglayan E, Cracowski JL. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: Systematic review and meta-analysis of randomised trials. Ann Rheum Dis. 2013 Oct;72(10):1696-9.

42. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, i sur. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2017;76(8):1327–39.

43. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, i sur.. Digital ulcers in systemic sclerosis: Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. Arthritis Rheum. 2004;50(12):3985-93.

44. Galiè N, Humbert M, Vachiery J, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, i sur. Erratum: 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 (ER. Eur Respir J. 2015;46(6):1855–6.

45. van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. Br J Rheumatol. 1996;35(4):364-72.

46. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, i sur.. Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease. N Engl J Med. 2006;354(25):2655-66.

47. Spierings J, van Rhijn-Brouwer FCC, van Laar JM. Hematopoietic stem-cell transplantation in systemic sclerosis: an update. Curr Opin Rheumatol [Internet]. 2018;30(6):541–7. Available from: http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cin20&AN=132180434&site=ehost-live

48. Mouthon L, Bérezné A, Bussone G, Noël LH, Villiger PM, Guillevin L. Scleroderma renal crisis: A rare but severe complication of systemic sclerosis. Clin Rev Allergy Immunol. 2011;40(2):84-91.

49. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: Relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. Ann Intern Med. 1990;113(5):352-7.

50. Steen VD, Medsger TA. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. Arthritis Rheum. 1998;41(9):1613-9.

51. Pakozdi A, Wilson H, Black CM, Denton CP. Does long term therapy with lansoprazole slow progression of oesophageal involvement in systemic sclerosis? Clin Exp Rheumatol. 2009 ;27(3 Suppl 54):5-8.

52. Khanna D, Hays RD, Maranian P, Seibold JR, Impens A, Mayes MD, i sur. Reliability and validity of UCLA Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract (UCLA SCTC GIT 2.0) Instrument. Arthritis Rheumatol. 2009;61(9):1257–63.

53. Yang H, Xu D, Li MT, Yao Y, Jin M, Zeng XF, i sur. Gastrointestinal manifestations on impaired quality of life in systemic sclerosis. J Dig Dis. 2019;20(5):256–61.

54. Bodukam V, Hays RD, Maranian P, Furst DE, Seibold JR, Impens A, i sur. Association of gastrointestinal involvement and depressive symptoms in patients with systemic sclerosis. Rheumatology. 2011;50(2):330-4.

55. Meijs J, Pors D, Vliet Vlieland TPM, Huizinga TWJ, Schouffoer AA. Translation, cross-cultural adaptation, and validation of the UCLA Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract Instrument (SCTC GIT) 2.0 into Dutch. Clin Exp Rheumatol. 2014; 2014;32(6 Suppl 86):S-41-8.

56. Tas YM, Dervis Hakim G, Keskinoglu P, Kenar G, Yarkan H, Zengin B, i sur. The validity and reliability study of the University of California, Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract (UCLA SCTC GIT) 2.0 questionnaire for the Turkish society. Turkish J Gastroenterol. 2018;30(3):234–41.

57. Bae S, Allanore Y, Coustet B, Maranian P, Khanna D. Development and validation of French version of the UCLA scleroderma clinical trial consortium gastrointestinal tract instrument. Clin Exp Rheumatol. 2011;29(2 Suppl 65):S15-21

58. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. J Chiropr Med. 2016;15(2):155-63.

8. SAŽETAK

Naslov diplomskog rada: Uvođenje UCLA SCTC GIT 2.0 u hrvatsku kliničku praksu

Cilj istraživanja: Cilj ovog rada je bio prevesti UCLA SCTC GIT 2.0 upitnik na hrvatski jezik i razviti upitnik specifičan za gastrointestinalne tegobe kod pacijenata koji boluju od sustavne skleroze te ga uvesti u hrvatsku kliničku praksu. Potvrditi hipotezu kako probavne tegobe snižavaju kvalitetu života pacijenata koji boluju od sustavne skleroze.

Ispitanici i metode: U istraživanje su uključeni pacijenti koji imaju dijagnozu sustavne skleroze koje je postavljena u KBC-u Split. Ukupno je 13 pacijenata je sudjelovalo u istraživanju ispunjavanjem hrvatske verzije UCLA-SCTC-GIT 2.0 upitnika. Po ispunjavanju svakog upitnika je zabilježena dob i spol ispitanika te vrijeme potrebno za rješavanje upitnika. Za validaciju upitnika je bilo potrebno da svi ispitanici riješe upitnik 2 puta u razmaku od 7 dana. Svi su ispitanici na kraju svrstani u skupine prema težini svoje bolesti. UCLA-SCTC-GIT 2.0 upitnik se sastoji od 34 pitanja koja su podijeljena u 7 kategorija.

Rezultati: Medijan starosti ispitanika je bio 58 godina (od 43 do 71 godine). Aritmetička sredina broja dana koji su prošli između rješavanja upitnika je 7,62 dana, ili 1,09 tjedana. Aritmetička sredina vremena potrebnog za rješavanje upitnika je 4,83±1,37 minuta. Medijan rezultata kategorije je u rasponu od 0 za *Inkontinenciju, Proljev* i *Društvene aktivnosti* do 0,44 za *Refluks.* U kategoriji *Konstipacija* i *Emocionalno blagostanje* ispitanici su ostvarili najniže rezultate aritmetičke sredine 0,21 što bi značilo da prema ovome upitniku ispitanici imaju najmanje simptoma takve vrste. U kategoriji *Distenzija* su pacijenti imali najviši rezultat aritmetičke sredine 0,9. U skupinu *Blagih simptoma* spada 61,5% ispitanika, u skupinu *Umjerenih simptoma* 30,8% ispitanika i u skupinu *Teških do jako teških simptoma* 7,7% ispitanika. Nismo našli statistički značajnu razliku između prvog i drugog rješavanja upitnika ni za jednu od kategorija (*Refluks* (*P*=0,104)*, Distenziju*, *Inkontinenciju, Proljev, Društvene aktivnosti, Emocionalno blagostanje* i *Konstipaciju (P*=0,337)*, Ukupni GIT rezultat (P*=0,719)). Proveden je i *Intraclass correlation* test. Za *Refluks, Distenziju*, *Proljev*, *Emocionalno blagostanje, Konstipaciju* i *Ukupni GIT rezultat* smo dobili ICC>0,9, za *Društvene aktivnosti* ICC=0,811 i za *Inkontinenciju* ICC=0,294. Prema Cronbach's alpha mjeri koju smo proveli za cijeli upitnik iznosi α=0,9161.

Zaključci: UCLA SCTC GIT 2.0 upitnik je uspješno preveden te su ga pacijenti razumjeli i rješavali bez poteškoća. Prikupljeni rezultati su pokazali kako pacijenti koji boluju od sustavne skleroze imaju smanjenu kvalitetu života te im uzrokuje tegobe u svakodnevnom životu.

Potrebna je modifikacija pitanja u kategoriji *Inkontinencija* zbog niske statističke pouzdanosti te kategorije.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Introduction of UCLA SCTC GIT 2.0 in Croatian clinical practice

Objectives: To translate UCLA SCTC GIT 2.0 questionnaire into Croatian language and develop specific questionnaire for the assessment of GI symptoms severity in patients with systemic sclerosis.

Materials and Methods: We conducted clinical cross-sectional study involving 13 patients by filling in the UCLA SCTC GIT 2.0 questionnaire. UCLA-SCTC-GIT 2.0 is questionnaire consisted of 34 items divided in 7 scales. Inclusion criteria was diagnosis of systemic sclerosis. After solving the questionnaire, we noted sex, age and time spent solving the questionnaire for every examinee. It was necessary for validation that questionnaire is solved twice within 7 days. According to Total GIT score, examinees were sorted in groups by severity of their symptoms.

Results: Median of examinees age is 58 years (from 43 to 71). The mean of days that passed between solving the questionnaire is 7.62 days or 1.09 weeks. The mean of time needed for questionnaire to be solved is 4.83±1.37. minutes. Median of results of individual categories is in range from 0 for *Faecal soilage*, *Diarrhea* and *Social activities* to 0.44 for *Social functioning*. The examinees had the lowest mean in scale of Emotional well-being and Constipation which was 0.21. In scale of *Distension* examinees had the highest mean which was 0,9. In the *None to mild* symptoms group we had 61.5% of examinees, in the *Moderate* symptoms group we had 30.8% examinees and in *Severe to very severe* we had 7.7% examinees. We haven't found statistical significance for any of scales (*Reflux* (*P*=0.104), *Distention, Faecal soilage, Diarrhea, Social activities, Emotional well-being* and *Constipation* (*P*=0.337) and *Total GIT score* (*P*=0.719)). We have also conducted *Intraclass correlation* test. For *Reflux*, *Distention, Diarrhea, Emotional well-being, Constipation and Total GIT score* result was ICC>0.9, for *Social activities* ICC= 0.811 and *Faecal soilage* ICC=0.294. Internal consistency reliability was estimated using Cronbach's alpha and result was α=0.9161.

Conclusion: UCLA SCTC GIT 2.0 questionnaire has been successfully translated in Croatian language. Examinees didn't have problems with understanding and solving of the questionnaire. Collected results shows us patients that suffer from systemic sclerosis have lower overall quality of life and have difficulties in everyday life. Certain modifications are needed in *Soilage* scale because of low statistical reliability.

10. CURRICULUM VITAE

OPĆI PODACI:

Ime i prezime: Mateo Ćurin

Datum rođenja: 30. lipnja 1994.

Mjesto rođenja: Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Terzićeva 7, Split

E-mail: mateo.curin@hotmail.com

OBRAZOVANJE:

2001. – 2009. - Osnovna škola „Sućidar“ u Splitu

2009. – 2013. - Prirodoslovna škola Split

2013. – 2019. - Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

ZNANJA I VJEŠTINE:

Vozačka dozvola B kategorije

Aktivno korištenje engleskog jezika

Poznavanje talijanskog jezika

OSTALO:

2014. - Član udruge za promicanje antičke kulture „Dioklecijanova legija“

2017. – Practical Knowledge for Students 2017. – sudjelovanje na radionicama

2017. – prisustvovanje na kongresu: 1st Croatian Conference on Sports Related Brain Injuries with International Participation

2018. – prisustvovanje poslijediplomskom tečaju trajne medicinske izobrazbe II.kategorije: „Dijabetes u srcu“

2019. – nagrada za MVP na natjecanju kliničkih vještina: ISA's 2nd annual interdisciplinary Skills Competition

11. PRILOG

REFLUKS	U <u>proteklih tjedan dana</u>, koliko često ste…		(OZNAČITE PO JEDAN ODGOVOR ZA SVAKO PITANJE)			
			Nijedan Dan[0]	1-2 Dana[1]	3-4 Dana[2]	5-7 Dana[3]
	1.	... imali poteškoća prilikom gutanja krute hrane?	□	□	□	□
	2.	... imali osjećaj boli ili pečenja u prsima (žgaravicu)?	□	□	□	□
	3.	... imali osjećaj gorke ili kisele tekućine koja se vraća iz želuca u usta (vraćanje kiseline)?	□	□	□	□
	4.	... imali žgaravicu nakon obroka s “kiselom” hranom kao što su rajčice ili naranče?	□	□	□	□
	5.	... regurgitaciju (povraćanje ili povratak male količine neposredno pojedene hrane)?	□	□	□	□
	6.	... spavali na povišenome ili u sjedećem položaju?	□	□	□	□
	7.	... imali potrebu povratiti?	□	□	□	□
	8.	... povratili?	□	□	□	□

DISTENZIJA	9.	... se osjećali naduto (osjećaj plina ili zraka u želucu)?	□	□	□	□
	10.	... zamijetili povećanje Vašeg trbuha uz potrebu za popuštanjem Vašeg remena, hlača ili košulje?	□	□	□	□
	11.	... imali osjećaj punoće nakon manjeg obroka?	□	□	□	□
	12.	... imali višak plinova ili prekomjerno ispuštali vjetrove?	□	□	□	□

INKONTINENCIJA	13.	... nenamjerno zaprljali Vaše donje rublje zbog toga što niste na vrijeme mogli stići do kupaonice?	□	□	□	□

PROLJEV	U <u>proteklih tjedan dana</u>, koliko često ste…		(OZNAČITE PO JEDAN ODGOVOR ZA SVAKO PITANJE)			
			Nijedan Dan[0]	1-2 Dana[1]	3-4 Dana[2]	5-7 Dana[3]
	14.	... imali meku stolicu (proljev)?	□	□	□	□
	U <u>proteklih tjedan dana</u>, jeste li primijetili da su Vaše stolice postale…		(OZNAČITE PO JEDAN ODGOVOR ZA SVAKO PITANJE)			
			Da[1]		Ne[0]	
	15.	... vodenaste?	□		□	

DRUŠTVENE AKTIVNOSTI	U proteklih tjedan dana, koliko često je utjecalo na Vaše društvene aktivnosti (posjeta prijatelja ili obitelji)? …		(OZNAČITE PO JEDAN ODGOVOR ZA SVAKO PITANJE)			
			Nijedan Dan[0]	1-2 Dana[1]	3-4 Dana[2]	5-7 Dana[3]
	16.	... mučnina	□	□	□	□
	17.	... povraćanje	□	□	□	□
	18.	... bol u trbuhu	□	□	□	□
	19.	... proljev	□	□	□	□
	20.	... zabrinutost da ćete slučajno uprljati svoje donje rublje	□	□	□	□
	21.	... osjećaj nadutosti	□	□	□	□

EMOCIONALNO BLAGOSTANJE	U proteklih tjedan dana, koliko često ste…		(OZNAČITE PO JEDAN ODGOVOR ZA SVAKO PITANJE)			
			Nijedan Dan[0]	1-2 Dana[1]	3-4 Dana[2]	5-7 Dana[3]
	22.	... se osjećali zabrinuto ili tjeskobno zbog Vaših probavnih tegoba?	□	□	□	□
	23.	... se osjećali posramljeno zbog Vaših probavnih tegoba?	□	□	□	□
	24.	... imali problema pri seksualnim odnosima zbog Vaših probavnih tegoba?	□	□	□	□
	25.	... imali strah da nećete moći pronaći kupaonicu?	□	□	□	□

	26.	... se osjećali depresivno ili obeshrabreno zbog Vaših probavnih tegoba?	□	□	□	□
	27.	... izbjegli ili odgodili putovanje zbog Vaših probavnih tegoba?	□	□	□	□
	28.	... bili ljuti ili frustrirani zbog Vaših probavnih tegoba?	□	□	□	□
	29.	... imali problema sa spavanjem zbog Vaših probavnih tegoba?	□	□	□	□
	30.	... bili pod stresom ili da su Vam probavne tegobe pogoršale raspoloženje?	□	□	□	□

KONSTIPACIJA	U <u>proteklih tjedan dana</u>, jeste li primijetili da su Vaše stolice postaju…		(OZNAČITE PO JEDAN ODGOVOR ZA SVAKO PITANJE)			
			Da[1]		Ne[0]	
	31.	... tvrđe?	□	□	□	□
	U <u>proteklih tjedan dana</u>, koliko često ste…		(OZNAČITE PO JEDAN ODGOVOR ZA SVAKO PITANJE)			
			Nijedan Dan[0]	1-2 Dana[1]	3-4 Dana[2]	5-7 Dana[3]
	32.	... imali zatvor ili niste mogli isprazniti crijeva?	□	□	□	□
	33.	... imali tvrdu stolicu?	□	□	□	□
	34.	... imali bolove prilikom obavljanja stolice?	□	□	□	□