





**UNIVERZITET U NIŠU  
MEDICINSKI FAKULTET**



**Vanja N Đurić**

**POREMEĆAJI PERIFERNOG NERVNOG SISTEMA  
KOD PACIJENATA SA AUTOIMUNIM REUMATSKIM  
BOLESTIMA**

**— Doktorska disertacija —**

**Niš, 2024**



**UNIVERSITY OF NIŠ  
FACULTY OF MEDICINE**



**Vanja N Đurić**

**DISORDERS OF THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM  
IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE RHEUMATIC  
DISEASES**

**— DOCTORAL DISSERTATION —**

**Niš, 2024**

## Podaci o doktorskoj disertaciji

Mentor: Prof. dr Bojana Stamenković, Vanredni profesor na Katedri za Internu medicinu, subspecijalista reumatolog, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Naslov: Poremećaji perifernog nervnog sistema kod pacijenata sa autoimunim reumatskim bolestima

Rezime: Periferna neuropatija (PN) u autoimunskim reumatskim bolestima (ARB) predstavlja jasnu komplikaciju bolesti ili inicijalnu manifestaciju klinički nedijagnostikovane bolesti.

Cilj istraživanja bio je da se odrede tipovi i procenat zastupljenosti neuropatija (N) i ukaže na dijagnostički značaj pojedinih elektrofizioloških (EF) parametara prilikom ENG dijagnostike kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom (RA), sistemskim eritemskim lupusom (SLE) i sistemskom sklerozom (SSc) kao i da se utvrdi njihova povezanost sa aktivnošću bolesti (AB) i dužinom trajanja bolesti (DTB).

Istraživanje je obavljeno u formi prospektivne studije kao studija preseka na Klinici za reumatologiju Instituta Niška Banja u trajanju od tri godine. U istraživanje je bilo uključeno ukupno 157 bolesnika, od kojih je 61 imalo RA, 40 je imalo SLE i 56 je bilo sa SSc. Analizirani su sledeći parametri: godine života, pol, DTB i indeks AB. Obavljeni su i klinički, reumatološki i neurološki pregledi, neurološki testovi, ispitivanje sprovodljivosti nervnih vlakana (SNV) i laboratorijske analize.

U ispitivanoj populaciji ispitivanjem SNV registrovani su različiti oblici N (kod 28,7%). U sve tri grupe, najčešći tipovi N bile su aksonska (23,6%), senzomotorna (18,5%), polineuropatija (23,6%). Utvrđena je ststistički značajna povezanost AB i pojave N ( $p < 0,01$ ) u ukupnoj populaciji. Najznačajniji EF parametar bila je amplituda senzitivnog neurograma n. peroneus superficialis-a (65,0%) , motornog n. peroneusa (30,06%) i motornog n. tibialisa (28,0%). DTB u sve tri grupe bila je veća u grupi bolesnika sa N.

N su najčešće kod bolesnika sa većom DTB i većom AB. Elektrofiziološka metoda je važna u detekciji N, naročito u ranom otkrivanju subkliničkih formi N i prevenciji komplikacija bolesti.

Naučna oblast  
Medicinske nauke

Naučna disciplina  
Neurologija

Ključne reči 1.autoimunske reumatske bolesti, 2. periferna neuropatija, 3. sistemski eritemski lupus, 4. sistemska skleroza, 5. reumatoidni artritis

UDK: 616.833-07:616-002.77(043.3)

CERIF  
Klasifikacija: B 007 B640

Tip licence  
kreativne zajednice  
CCBY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral Supervisor: Associate Profesor Bojana Stamenkovic, specialist of Internal medicine, rheumatologist Rheumatology Clinic, Institute for Treatment and Rehabilitation Niska Banja; Medical Faculty, University of Nis

Title: Disorders of the peripheral nervous system in patients with atoimmune rheumatic diseases

Abstract: Peripheral neuropathy (PN) is systemic connective tissue disease (SCTs) represents the apparent disease complications or initial manifestations of clinically undiagnosed conditions. The aim of the study was to identify neuropathies (Ns) and their prevalence, point out the diagnostic significance of some electrophysiological (EP) parameters in patients with rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE), and systemic sclerosis (SSc), and establish their association with disease activity (DA) and disease duration (DDu). A prospectiv study was conducted at the Rheumatology Clinic of the Institute Niška Banja over a three-year period. The study included 157 patients in , and total, of whom 61 had R, 40 had SLE, and 56 had SSc. The following parameters were analyzed: age, gender, Ddu and DA index. Moreover, clinical, rheumatological, and neurological examinations, as well as neurology tests, nerve conduction studies (NCS), and laboratory analyses, were also conducted.

In the studied population, we were able to identify various forms of Ns (in 28% of patients) by NCS. In all three groups, the most prevalent type of Ns was axonal (23,6%). There was a significant association between DA and the occurrence of Ns ( $p < 0,001$ ) in the total population. The most important EP parameter was the sensory nerve action potential amplitude of nervus peroneus superficialis (65.0%) and compound muscle action potentials amplitude of nervus peroneus (30,06%) and nervus tibialis (28,0%). Ddu in all three groups was longer in the population of patients with Ns. Ns are most common in patients with longer Ddu and higher DA. The EP method is important in detecting Ns, especially in the early detection of subclinical forms of Ns and the prevention of disease complications.

Scientific Field: Medical science

Scientific Discipline: Neurology

Key Words: 1.autoimmune rheumatic diseases 2. peripheral neuropathy, 3. systemic lupus erythematosus, 4. systemic sclerosis, 5. rhematoid arthritis

UDK: 616.833-07:616-002.77(043.3)

CERIF Classification: B 007 B640

Creative Commons License Type: CCBY-NC-ND

## SADRŽAJ

<b>I UVOD</b> .....	1
I 1. Periferni nervni sistem.....	2
I 1.1. Anatomija.....	2
I 1. 2. Fiziologija perifernih živaca i prenos impulsa .....	3
I 1. 3. Bolesti perifernih nerava.....	5
I 1. 4. Klinički simptomi i znaci neuropatija.....	8
I 1. 5. Dijagnoza neuropatija.....	10
I 2. Neurološke manifestacije u sistemskim reumatskim bolestima .....	11
I 2. 1. Neurološke komplikacije sistemskog eritemskog lupusa.....	12
I 2. 2. Neurološke komplikacije u sistemskoj sklerozi.....	13
I 2. 2. 1. Promene na mišićima u sistemskoj sklerozi .....	14
I 2. 3. Neurološke komplikacije u reumatoidnom artritisu.....	14
I 3. Sistemske reumatske bolesti.....	16
I 3. 1. Sistemski eritemski lupus.....	17
I 3. 1. 1. Antitela u sistemskom eritemskom lupusu.....	17
I 3. 1. 2. Kliničke manifestacije sistemskog eritemskog lupusa.....	18
I 3. 1. 3. Procena aktivnosti bolesti.....	18
I 3. 2. Sistemska skleroza .....	20
I 3. 2. 1. Antitela u sistemskoj sklerozi.....	21
I 3. 3. Reumatoidni artritis.....	22
I 3. 3. 1. Kliničke manifestacije reumatoidnog artritisa.....	22

I 3. 3. 2. Antitela u reumatoidnom artritisu.....	23
<b>II CILJ HIPOPTEZE I ZNAČAJ ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>24</b>
II 1. Ciljevi istraživanja.....	25
II 2. Radne hipoteze.....	26
II 3. Značaj istraživanja.....	27
<b>III. MATERIJAL I METODE.....</b>	<b>28</b>
III 1. Mesto i vreme istraživanja i kadrovi.....	29
III 2. Uzorak istraživanja.....	29
III 3. Parametri istraživanja.....	30
III 3. 1. Elektrofiziološki parametri.....	30
III 3. 1. 1. Elektroneurografsko ispitivanje.....	30
III 3. 2. Klinički parametri.....	33
III 4. Indeks aktivnosti bolesti.....	34
III 5. Laboratorijske i imunološke analize.....	35
III 6. Statističke metode.....	36
<b>IV REZULTATI.....</b>	<b>37</b>
IV 1. Demografska obeležja ispitanika.....	38
IV 2. Neurofiziološki parametri.....	40
IV 2. 1. Tipovi i učestalost neuropatija na osnovu ENG nalaza u ispitivanim grupama.....	40

IV 2. 2. Senzitivnost elektrofizioloških parametara (amplitude, distalne latencije i brzine provođenja) u ispitivanoj populaciji.....	43
IV 2. 3. Korelacija elektrofizioloških parametara u odnosu na painDETECT u ispitivanoj populaciji.....	50
IV 3. Aktivnost bolesti.....	52
IV 3. 1. Korelacija aktivnosti bolesti, NIS i painDETECT testa u odnosu na prisustvo neuropatije.....	52
IV 3. 2. Uticaj starosti na elektrofiziološke parametre.....	57
IV 3. 3. Korelacija elektrofizioloških parametara u odnosu na aktivnost bolesti.....	60
IV 3.4. Korelacija aktivnosti bolesti sa smanjenom amplitudom, produženom distalnom latencijom i usporenom brzinom provođenja perifernih nerava.....	62
IV 4. Dužina trajanja bolesti.....	68
IV 4. 1. Korelacija dužine trajanja bolesti sa smanjenom amplitudom, produženom distalnom latencijom i usporenom brzinom provođenja perifernih nerava.....	68
IV 5. Imunološki parametri.....	71
IV 5. 1. Korelacija specifičnih antitela za autoimune reumatske bolesti sa neuropatijom u ispitivanoj populaciji.....	71
<b>V DISKUSIJA</b> .....	<b>78</b>
<b>VI ZAKLJUČAK</b> .....	<b>87</b>
<b>VII LITERATURA</b> .....	<b>90</b>
<b>VIII PRILOZI</b> .....	<b>103</b>
<b>IX SAŽETAK</b> .....	<b>114</b>
<b>X SUMMAARY</b> .....	<b>115</b>



# I UVOD

## I 1. PERIFERNI NERVNI SISTEM

### I 1.1. ANATOMIJA

Periferni nervni sistem ( PNS ) sastoji se od 12 kranijalnih živaca i 31-og para kičmenih (spinalnih) živaca: 8 vratnih, 12 grudnih, 5 slabinskih (lumbalnih), 5 sakralnih i 1 par koccigealnih.

Svaki spinalni živac izlazi iz kičmene moždine sa dva spinalna korena: prednji motorni i zadnji senzitivni koren. Prednji koren čine eferentna motorna i vegetativna vlakna, a zadnji koren aferentna senzitivna vlakna. Prednji koren polazi iz motornih ćelija prednjeg roga kičmene moždine i sadrži alfa motorna vlakna za inervaciju skeletnih mišića i gama motorna vlakna za inervaciju neuromišićnog receptora. Alfa i gama motorna vlakna su mijelinizovana i čine oko 70% svih vlakana prednjeg korena. Preganglijska simpatička vlakna su kratka i ulaze u simpatične ganglije grupisane u lanac koji se pruža duž kičmenog stuba, a postganglijska simpatična vlakna ulaze u sastav torakalnih i gornjih lumbalnih spinalnih živaca. Ona su mijelinskog i amijelinskog tipa, isto kao i preganglijska parasimpatička vlakna koja prate korenove tri sakralna živca. Zadnji senzitivni koren ulazi u kičmenu moždinu na zadnjoj strani.

Spajanjem prednjeg i zadnjeg korena nastaje spinalni živac u intervertebralnom otvoru. Zadnjem korenu je pridodata i spinalna ganglija gde se prekidaju senzitivna vlakna koja dolaze sa površine kože, iz potkožnog tkiva, zglobova i tetiva u sklopu periferinog živca. Spinalni nerv, po izlasku iz kičmene moždine, deli se na 4 grane od kojih je prednja grana najveća i inervišu kožu i mišiće trupa, ruku i nogu (1).

Spajanjem spinalnih korenova nastaju živčani spletovi (pleksusi). Postoje dva velika živčana pleksusa: gornji brahijalni splet čije završne grane inervišu kožu i mišiće ruku, koji polazi iz vratnog proširenja kičmene moždine (intumescencia cervicalis). Sastoji se od C5 do T1 spinalnog korena. Završne grane ovog spleta su: nervus axillaris, n. radialis, n. musculocutaneus, n. medianus, n. ulnaris, n. cutaneus antebrachii medialis i n. cutaneus brachii medialis.

Donji splet (plexus lumbo-sacralis) čije završne grane inervišu kožu i mišiće donjih ekstremiteta. Čine ga spinalni korenovi od drugog lumbalnog korena ( L2 ) do prvog i drugog

sakralnog korena (S1-S2). Ovaj splet polazi iz donjeg lumbalnog proširenja kičmene moždine (intumescentia lumbalis). Završne grane plexusa lumbalis: nervus femoralis, cutaneus femoris lateralis i nervus obturatorius. Završna grana plexusa sacralisa je nervus ischiadicus koji se deli na svoje dve završne grane, nervus tibialis i nervus peroneus (2, 3).

Spinalni živci se sastoje iz aksona tj., dugih nastavaka nervnih ćelija – neurita koji su obavijeni mijelinskom ili Schvanovom ovojnicom-neurilemom. Schvanova ovojnica je isprekidana Ranvierovim suženjima koja služe za ishranu nervnih vlakana. Neurit je sastavljen od veoma tankih niti-neurofibrila koji su spleteni aksonoplazmom i aksolemom u jedan valjak, ili aksijalni cilindar. Svako nervno vlakno ima svoju ovojnicu – endoneurium, a svaki živčani snop koji se sastoji od više živčanih vlakana ima, pak, deblju ovojnicu – perineurium. Oko celog živca nalazi se debela spoljna ovojnica - epineurium koja sadrži još i masne ćelije i krvne sudove (4).

## I 1.2. FIZIOLOGIJA PERIFERNIH ŽIVACA I PRENOS IMPULSA

Periferni živac sadrži, prema svojoj anatomskoj građi, funkciji i vulnerabilnosti, različita nervna vlakna. To su senzitivna ( aferentna ) i motorna i vegetativna (eferentna) vlakna. Živac koji sadrži više funkcionalno različitih vlakana, motorna i senzitivna, zove se mešoviti živac. Od debljine i funkcije vlakana, tj., mijelinskog omotača, zavisi brzina provođenja impulsa kroz periferne živce. Duž perifernog nerva impuls se prenosi mijelinom brzo, „skokovito” od jednog do drugog Ranvijerovog suženja, pa otud i velika brzina provođenja. Nemijelizovana vlakna sprovode sporo zbog tankog mijelinskog omotača (5).

Mijelinizovana vlakna su deblja i imaju prečnik između 2 i 18 mikrona, a nemijelinizovana su tanja i imaju prečnik od 0,2 do 2 mikrona. Prema brzini provođenja impulsa dele se na dve grupe: A (mijelinizovana) i C ( nemijelinizovana) vlakna.

Grupa A vlakana deli se na sledeće podgrupe:

- alfa, eferentna za skeletne mišiće, sa brzinom od 70 - 120 m/s,

- gama eferentna za mišićno vreteno, sa brzinom od 12 - 48 m/s ,

Ib - aferentna od Golgi-evog organa, sa brzinom provođenja od 70 - 120 m/s,

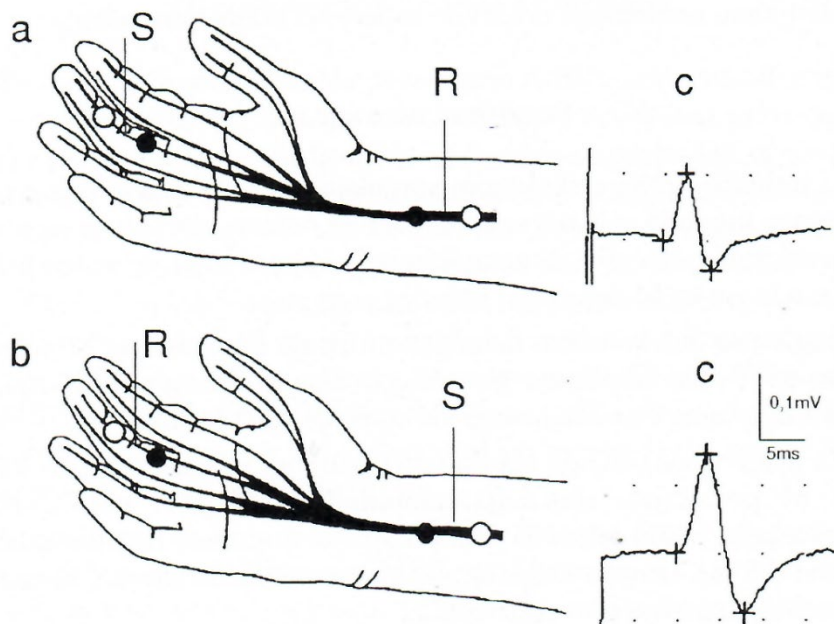
II – aferentna od mišićnog vretena, sa brzinom od 30 - 70 m/s,

III – aferentna od kožnih receptora za bol i pritisak, sa brzinom provođenja od 6 - 36 m/s.

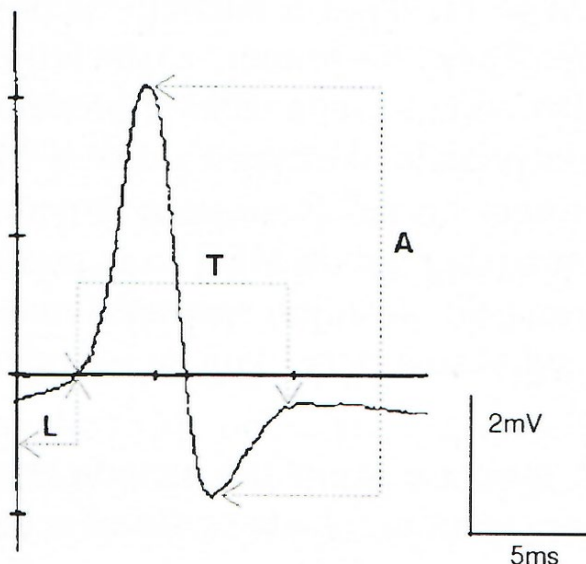
Vlakna tipa C su bez mijelina i nervni impuls provode veoma sporo od 4 – 6 m/s (6).

Alfa eferentna vlakna sastoje se iz velikog broja aksona za inervaciju skeletnih mišića. Svaki akson ima veći ili manji broj završnih ograna, od kojih svaki inerviše po jedno mišićno vlakno. Mesto ulaska nerva u mišićno vlakno naziva se neuromišićna sinapsa koja se sastoji iz presinaptičkog dela koga čine završeci aksona, sinaptičke pukotine i postsinaptičke mišićne membrane (7).

Prenos impulsa sa nerva na mišić odvija se u nekoliko faza. Za vreme depolarizacije terminalnog dela aksona, otvaraju se kalcijumovi kanali, tako da joni kalcijuma iz ekstracelularne tečnosti ulaze u terminalni aksonski završetak, vezuju za specifični protein, aktiviraju protein kinazu C i tako pokreću proces oslobađanja acetilholina. Na taj način se ovaj neurotransmiter oslobađa u sinaptičku pukotinu i vezuje za svoje receptore na postsinaptičkoj mišićnoj membrani. Aktivacija ovih receptora je aktivan proces koji preko određenih mehanizama uslovljava promenu membranskog potencijala, izaziva lokalnu depolarizaciju i stvaranje akcionog potencijala mišića koji se registruje metodom elektromiografije (8).



**Slika 1.** a. Ortodromno merenje senzitivne brzine provđenja n. medianusa, b. Antidromno, c. Neurogram (Đurić S, Martinović Ž, Klinička neurofiziologija, 1995)



**Slika 2.** Parametri M potencijala: L-latencija, A-amplituda, T-trajanje (Đurić S, Martinović Ž, Klinička neurofiziologija, 1995)

### I 1.3. BOLESTI PERIFERNIH NERAVA

Najčešće bolesti perifernih nerava su neuropatije koje predstavljaju disfunkciju jednog ili više perifernih nerava. Neuropatije se dele na nasledne i stečene.

Stečene neuropatije mogu biti:

1. imunski posredovane neuropatije
2. neuropatije udružene sa vaskulitisom, bolestima vezivnog tkiva i granulomatoznim bolestima

3. metaboličke i endokrine neuropatije,

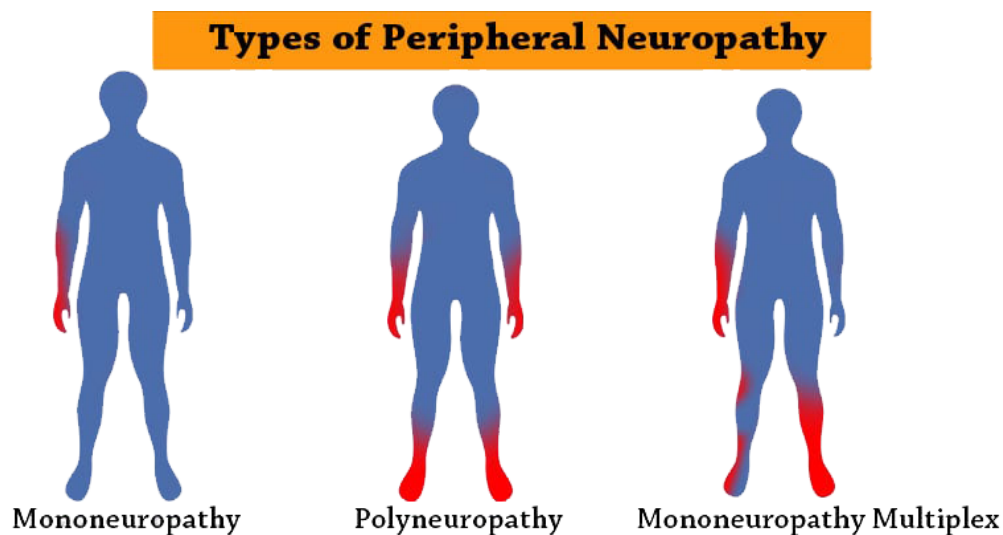
4. nutritivne

5. infektivne

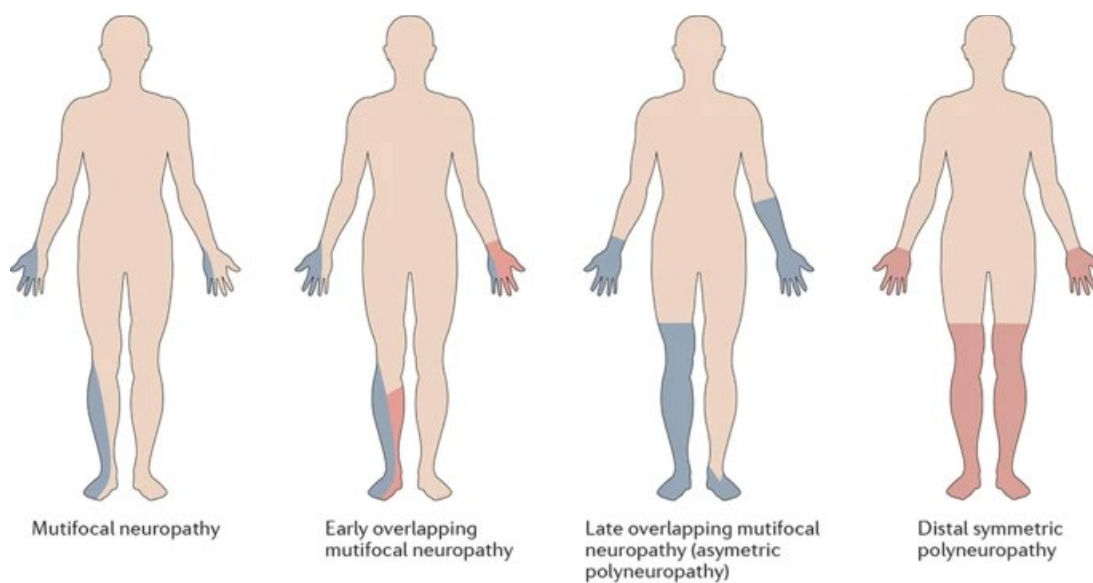
6. toksične

Neuropatije se u odnosu na funkcionalni tip valakana mogu podeliti na motorne i/ili senzitivne i autonomne neuropatije.

Oštećenje jednog nerva je mononeuropatija, više od dva nerva sa vremenskim razmakom između oštećenja svakog sledećeg nerva je mononeuritis multipleks, ili više nerava istovremeno, simetrične distribucije je polineuropatija (9).



**Slika 3.** Podela neuropatija u odnosu na broj oštećenih vlakana (Peripheral neuropathy, Meenakshy Varier, The Medindia, 2022)



**Slika 4.** Anatomski obrazac neuropatije (The nonsystemic vasculitic neuropathies, Collins M, Hadden R, 2017)

Oštećenje može zahvatiti samo akson, mijelinski omotač, telo neurona, potporno tkivo nerva i vasa nervorum, krvne sudove koji ishranjuju nerv.

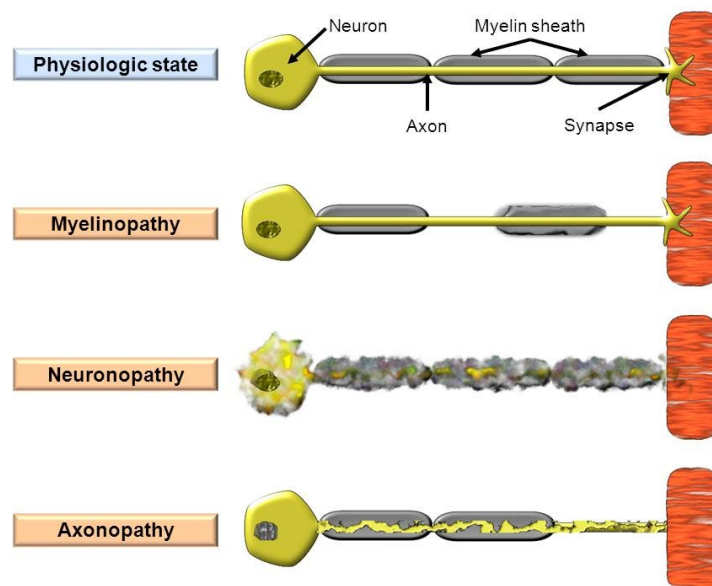
Elektroneuromiografija (ENMG) je glavna dijagnostička metoda koja pomaže u lokalizaciji lezija i određuje da li je patofiziološki u osnovi aksonsko ili demijelinizaciono oštećenje perifernih nerava.

Na osnovu patoloških promena neuropatije se dele u tri grupe neuropatija: aksonopatije, mijelinopatije i neuronopatije (10).

Aksonopatije su neuropatije kod kojih postoji primarno oštećenje aksona koje može biti fokalno, sistemsko sa aksonalnom degeneracijom različite etiologije, ili, pak, oštećenje strukture aksona sa Wallerovom degeneracijom. Ovaj oblik neuropatija najčešće se sreće kod sistemskih vaskulitisa, dijabetesa, sarkoidoze i infektivnih bolesti.

Mijelinopatije se karakterišu primarnim oštećenjem mijelina sa posledičnom demijelinizacijom perifernih nerava. Sreću se najčešće kod demijelinizirajućih akutnih i hroničnih polineuropatija koje su imunski posredovane.

Neuronopatije predstavljaju primarno oštećenje tela neurona u prednjim rogovima kičmene moždine i senzitivne u spinalnim ganglijama kičmene moždine sa posledičnom degeneracijom i perifernih i centralnih aksona. Predstavnik ovih neuropatija je bolest donjeg i gornjeg motornog neurona (11).



Slika 5. Tipovi oštećenja perifernih nerava (Neuropathic and phantom pain. Influencing pain, Botz B, Helyes Z, 2013)

U odnosu na debljinu oštećenih vlakana postoje neuropatije debelih vlakana i neuropatije tankih vlakana. Neuropatije tankih vlakana izdvajaju se kao poseban entitet u literaturi u poslednjih dvadesetak godina, kod kojih dolazi do oštećenja najtanjih mijelinizovanih i nemijelinizovanih A-delta i C vlakana senzitivnih ili autonomnih aksona koji inervišu kožu i glatke mišiće (12). Neuropatije tankih vlakana se manifestuju u vidu senzitivnih i autonomnih simptoma (13). U kliničkoj slici dominira neuropatski bol. Kod neuropatije tankih vlakana najčešće su neurološki i EMNG nalazi uredni, a dijagnoza se postavlja pomoću kvantitativnih senzornih testova (QST) i biopsije kože (14). Ovaj tip neuropatija može biti udružen sa različitim bolestima i često se sreće kod pacijenata sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva. Kod neuropatije debelih vlakana dolazi do oštećenja motornih A-alfa i senzitivnih-A beta vlakana i klinički se prezentuju slabošću i arefleksijom uz oštećenje dodira, vibracionog i položajnog senzibiliteta, pozitivan je Romberg sa zatvorenim očima, hod je ataksičan i može se registrovati pseudoatetoza (15),

Prema dužini zahvaćenih vlakana neuropatije se dele na: 1. neuropatije dugih vlakana, 2. neuropatije kratkih vlakana, 3. neuropatije na čije ispoljavanje ne utiče dužina. Kod neuropatija dugih vlakana usled oštećenja anterogradnog aksonskog transporta nije moguće obezbediti trofičke i potporne faktore za celu dužinu nerva tako da dolazi do oštećenja najdužih perifernih nerava, što se sreće kod dijabetesne neuropatije. Kod neuropatija kratkih vlakana dolazi do preuzimanja toksičnih, infektivnih ili imunoloških faktora u nivou terminalnih završetaka i prenošenja do neuronskog tela. Klinički se manifestuju proksimalnim mišićnim slabostima, a oštećenje senzibiliteta se ograničava na trup u vidu „starinskih kupaćih kostima“. Kod neuropatije na čije ispoljavanje ne utiče dužina vlakana podjednako su zahvacena i duga i kratka vlakna perifernih nerava i uglavnom se sreće kod imunski posredovane ili infektivne neuropatije (AIDP i HIDP) (16).

#### **I 1.4. KLINIČKI SIMPTOMI I ZNACI NEUROPATIJA**

Neuropatije predstavljaju heterogeni kompleks oboljenja perifernog nervnog sistema. Step en oštećenja svakog pojedinačnog nerva zavisi od uzroka, vrste patoloških promena i mehanizma njihovog nastanka.

Neuropatije zahvataju motorne, senzitivne i autonomne aksone perifernih nerava, pa otud u kliničkoj slici dominiraju i različiti simptomi i znaci.



Bol je jedan od najčešćih simptoma neuropatija i kod najvećeg broja pacijenata radi se o neuropatskom bolu (17)

Pozitivni (nadražajni) senzorni znaci su: hiperesteziya (pojačan doživljaj dodira), hiperalgeziya (pojačan doživljaj bolne draži), paresteziya (doživljaj trnjenja, bockanja), dizesteziya (neprijatan doživljaj spoljne draži), alodiniya (doživljaj bola pri draženju bezbolnom draži).

Negativni (ispadni) senzorni znaci su: hipesteziya (snižen doživljaj dodira), hipalgeziya (snižen doživljaj bolne draži), termhipesteziya (snižen doživljaj termičkih draži), anestezija (gubitak površnog senzibiliteta), senzorna ataksija (odsustvo osećaja položaja).

Pozitivni motorni znaci su: fascikulacije, miokimije, mišićni krampi i spazmi.

Negativni motorni znaci su: atrofije i hipotonija mišića, smanjena aktivna pokretljivost, sniženi ili ugašeni mišićni refleksi.

Autonomni znaci: ortostatska hipotenzija, anhidroza, smetnje mokrenja po tipu neurogene atonijske bešike, konstipacija ili prolivi, impotencija, gubitak dlakavosti, trofične promene kože i noktiju (18).

Kod najvećeg broja neuropatija pozitivni simptomi se najčešće javljaju u ranoj fazi, a negativni simptomi u kasnoj fazi neuropatija. Pozitivni i negativni senzitivni simptomi počinju u prstima stopala i šaka i sa razvojem bolesti šire se ushodno u vidu oštećenja senzibiliteta po tipu čarapa i rukavica. Simptomi se mogu javiti i u predelu prednje strane abdomena u vidu trunkalne neuropatije.

Izolovane ili multiple kranijalne neuropatije manifestuju se najčešće u vidu diplopija kao odraz eksterne oftalmoplegije (Miller-Fisher sindrom) ili u vidu jednostrane izolovane lezije n.oculomotoriusa kod dijabetesa, u vidu slabosti i oduzetosti mimične muskulature kod lezije n.facialis, u vidu jednostrane slabosti – Bellova paraliza, što se sreće kod dijabetesa, Lajmske bolesti, sarkoidoze ili u vidu obostrane slabosti - diplegija facijalisa najčešće kod Guillan-Barre sindroma (GBS). Dizartrija i disfagija nastaju usled lezije VII, IX, X kranijalnog nerva najčešće kod GBS (19).

## I 1.5. DIJAGNOZA NEUROPATIJA

U dijagnostičkom postupku neuropatija, pored anamneze i kliničke slike, presudnu ulogu ima elektroneuromiografija, metoda za ispitivanje funkcije perifernih nerava i mišića. Zatim, biohemijski parametri, nalaz likvora, biopsija nerava i mišića, ultrazvuk, magnetna rezonanca, kvantitativno senzorno testiranje (QST), laserski evocirani potencijali (LEP), metode za ispitivanje autonomne funkcije i genetička ispitivanja.

Za dijagnozu neuropatija jako je važan neurološki pregled, koji podrazumeva ispitivanje kranijalnih nerava, pregled ekstremiteta gde se može uočiti hipotrofija mišića u distalnim segmentima ruku i nogu, hipotonija, redukcija mišićne snage stopala i šaka, sniženje mišićnih refleksa. Za ispitivanje senzibiliteta procenjuje se funkcija tankih vlakana (bol i temperatura) i debelih vlakana (dodir, položajni senzibilitet, vibracije). Važno je ispitivanje hoda, gde se često sreće otežan hod na prstima i petama, kao i hod na široj osnovi i nemogućnost tandem hoda kod senzorne ataksije (20).

Elektroneuromiografija omogućuje da se jasno diferenciraju tip, stepen oštećenja, vrsta patološkog procesa i stepen oštećenja perifernih nerava.

Od laboratorijskih analiza potrebno je uraditi: nivo glikemije, sedimentaciju, krvnu sliku sa Le formulom, CRP, hepatogram, elektrolite, ureu, kreatinin, nivo vitamina B12, tireoidni status, elektroforezu proteina seruma sa imunofiksacijom. Pored toga mogu se raditi i dodatna laboratorijaska ispitivanja koja su specifična za određeni tip neuropatije: AntiGM1 antitela, MAG antitela, antisulfatidna ant, GQ1b, Gd1a, ANA, ANCA, RF, SSa, SSb, krioglobulini, angiotenzin konvertujući enzim, antiHu, antiMAG, HBS, HCV, HIV, VDRL, test na Boreliju burgdorferi.

Citohemijsko ispitivanje likvora sprovodi se kod sumnje na poliradikuloneuritis, sistemskih, infektivnih i paraneoplastičnih bolesti (21).

Ultrazvuk u dijagnostici neuropatija ima ulogu u diferenciranju fokalnih i sistemskih oštećenja nerava posebno kod kompresivnih neuropatija (22, 23, 24, 25).

Magnetna rezonanca perifernih nerava (MR neurografija) omogućava procenu lezije perifernog nerva i otkriva znake oštećenja mišića. Mogu se rano otkriti fokalne lezije perifernih nerava, tumori nerava, inflamacija i hipertrofije nerava. Moguća je i vizuelizacija brahijalnog i lumbalnog plexusa što je jako značajno za HIDP, MMN, dijabetesne amiotrofije i maligne infiltracije. Treba sprovesti i druga dopunska ispitivanja: Rtg pluća, CT abdomena i grudnog koša,

biopsija pljuvačnih žlezdi kod sumnje na Sjogrenov sindrom i amiloidozu, rektalnu i duodenalnu biopsiju kod sumnje na amiloidozu i celijakiju (26, 27, 28).

Kvantitativno senzorno testiranje (QST) služi za dijagnostiku neuropatija tankih vlakana. Ovom metodom ispituje se senzorna percepcija pri čemu se registruje odgovor receptora, najčešće na termički stimulus (29).

Bipsija kože se takođe primenjuje u dijagnostici neuropatija tankih vlakana, pri čemu se registruje redukcija denziteta intraepidermalnih vlakana (30).

Od testova za ispitivanje autonomne funkcije koriste se sudomotorno ispitivanje simpatikusa koji podrazumeva simpatički odgovor kože (SSR), test kvantitativnog sudomotornog aksonskog refleksa (QSART), testiranje termoregulacije znojenja (TST) (31).

Laserski evocirani potencijali za ispitivanje termalnih i nociceptivnih puteva, pri čemu smanjenje amplitude i produženje latence N2-P2 kompleksa upućuje na neuropatiju tankih vlakana (32, 33).

Genetička ispitivanja primenjuju se kod pacijenta kod kojih postoji sumnja na naslednu neuropatiju (34).

## **I 2. NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE U SISTEMSKIM REUMATSKIM BOLESTIMA**

Polje ovog istraživanja su neuropatije kod sistemskih reumatskih zapaljenjskih bolesti vezivog tkiva, u prvom redu, kod reumatoidnog artritisa, sistemskog lupusa i sistemske skleroze. Sistemske bolesti vezivnog tkiva predstavljaju heterogenu grupu autoimunih bolesti koje mogu dovesti do oštećenja svih organa i sistema, uključujući centralni (CNS) i periferni nervni sistem (PNS) (35, 36). Dosadašnja istraživanja o neurološkim manifestacijama kod autoimunih reumatskih bolesti pokazuju da su nešto češće promene u CNS-u, a da su u manjem procentu registrovane i periferne neuropatije. Međutim, suprotno od ovih istraživanja, neke studije su pokazale, ipak, veću frekvenciju neuropatija u poređenju sa CNS sindromima. Periferne neuropatije u sistemskim bolestima vezivnog tkiva predstavljaju jasnu komplikaciju bolesti ili inicijalnu manifestaciju klinički nedijagnostikovane bolesti (37, 38). Patogeneza neuropatija kod autoimunih reumatskih bolesti još uvek nije dovoljno razjašnjena, sa izrazito heterogenim mehanizmima nastanka. Na osnovu dosadašnjih istraživanja pretpostavlja se da pored ishemije

perifernih nerava uzrokovane vaskulitisom, učestvuju i antitela, cirkulišući imuni kompleksi, neurogena inflamacija, metabolički mehanizmi, krioglobulinemija, hronična inflamacija i proliferacija vezivnog tkiva, ali je jako značajna i aktivnost sistemskih reumatskih bolesti (39, 40, 41). Do sada su u literaturi uglavnom opisane vaskulitične neuropatije kod pacijenata sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva. Klinički se mogu prezentovati na više načina. Najčešće u vidu multifokalne neuropatije ili multiple mononeuropatije sa zahvatanjem najčešće peronealnog ili ulnarnog nerva i senzomotornim deficitom u distribuciji zahvaćenog nerva, ili u vidu asimetrične polineuropatije ili ređe u vidu simetrične distalne neuropatije. Retko se može sresti i klinička slika koja odgovara GBS ili HIDP. Zahvatanje kranijalnih nerava opisano je u oko 10% obolelih (42, 43).

### **I 2.1. NEUROLOŠKE KOMPLIKACIJE SLE**

Kod pacijenata sa SLE neuropatija se najčešće javlja u vidu asimetrične aksonalne senzomotorne neuropatije koja uglavnom zahvata donje ekstremitete. Može se manifestovati u vidu neuropatije tankih vlakana, kranijalne neuropatije, mononeuropatije ili mononeuritis multipleksa. Kod pacijenata sa SLE histološke promene su nađene u distalnim delovima aksona i dorzalnim spinalnim ganglijama.

Kod zahvaćenosti centralnog nervnog sistema mogu biti glavobolje, depresije, anksiozna stanja, psihotične manifestacije, kognitivni poremećaji, epileptični napadi, razni oblici neuropatija i moždani udar (zbog promena na krvnim sudovima u sklopu sekundarnog vaskulitisa) (44, 45, 46).

Kod ove bolesti neurološke komplikacije se sreću čak u 40-75% slučajeva (37). Isti autori u retrospektivnoj studiji na 1533 bolesnika sa SEL pokazuju da oštećenje perifernog nervnog sistema ima oko 14% bolesnika, najčešće u vidu senzomotorne i senzorne neuropatije (56%), kao i mononeuritis multipleksa u 9% bolesnika. Nasuprot tome, u retrospektivnoj studiji kineskih autora kod 4924 bolesnika sa SEL, verifikovana je senzorna i senzomotorna neuropatija u 59,5% bolesnika, mononeuritis multipleks u 13,9%, kranijalna neuropatija u 12,7%, neuropatija autonomnog nervnog sistema u 2,5% i akutna inflamatorna demijelinizirajuća polineuropatija (AIDP) u 1,3% bolesnika (47).

Ne mali broj istraživanja pokazuje da se mononeuritis multiplex javlja kao najteži oblik oštećenja PNS-a i uvek je udružen sa visokom aktivnošću SEL, ne retko može da prethodi ispoljavanju bolesti. Isti autori pokazuju da kod bolesnika bez polineuropatije češće se ispoljavaju i drugi klinički znaci u vidu febrilnosti, artritisa, miozitisa i oštećenja CNS-a (48, 49, 50, 51).

Prema tome, navedena istraživanja pokazuju da su neurološke komplikacije u vidu različitih oblika neuropatija zastupljene u velikom procentu bolesnika sa SLE.

## I 2. 2. NEUROLOŠKE KOMPLIKACIJE U SISTEMSKOJ SKLEROZI

Neurološke komplikacije u sistemskoj sklerozi nisu do skora bile dovoljno prepoznate i smatralo se da su retke. Danas se otkrivaju brže i manifestuju se kao kranijalne, periferne i autoimune neuropatije i ređe u vidu zahvatanja centralnog nervnog sistema. Najčešća kranijalna neuropatija je neuropatija nervusa trigeminusa koja je uni ili bilateralna praćena jakim lancirajućim kratkotrajnim bolom koji se provocira hladnoćom, govorom, pranjem zuba, brisanjem peškirom i sl. Periferne neuropatije su mešovite, senzomotorne, kao rezultat oštećenja senzitivnih i motornih aksona perifernih nerava (52, 53, 54).

Dosadašnja istraživanja kod bolesnika sa SSc pokazuju da je periferna neuropatija vodeća klinička slika čak u 25% bolesnika (55), a druga istraživanja kod 10% bolesnika (56). Kod SSc sa prisustvom anti Ro i anti La antitela, šest puta se povećava rizik od polineuropatije, a samo anti Ro 5,7% (57). Grupa autora je 1993.g. na grupi od 32 pacijenata, klinički definisala neuropatiju kod pet pacijenata, uključujući 2 pacijenta sa trigeminalnom neuropatijom i pojedinačne slučajeve polineuropatije, brahijalne plexopatije i lumbosakralne radikulopatije.

Neurofiziološka ispitivanja su kod 6 pacijenata pokazala subkliničke znake oštećenja PNS-a u vidu distalne aksonske polineuropatije, trigeminalne neuropatije, fokalne neuropatije ulnarnog nerva i kombinovane miopatije sa polineuropatijom. Rezultati navedene studije pokazuju da periferna neuropatija nije tako česta kod skleroderme, kako je u prethodnim radovima opisano (53, 58). Najnovija studija iz 2015.g. ispitivala je grupu od 60 pacijenata, pri čemu je kod 17 pacijenata periferna neuropatija definisana neuropatskim simptomima pomoću skale za procenu stepena neuropatije (Total Neuropathy Score (TNS)) i kod 12 pacijenata, elektrofiziološkim ispitivanjem (59). U grupi od 60 pacijenata elektrofiziološki neuropatija je potvrđena kod 20 pacijenata (60).

### **I 1. 2. 2. 1. PROMENE NA MIŠIĆIMA U SISTEMSKOJ SKLEROZI**

Oštećenje mišića u SSc javlja se kod velikog broja bolesnika ( 70-96% ). Manifestuje se slabošću proksimalne muskulature, osetljivošću i bolovima u mišićima. Rezultat je najčešće inflamatorne miopatije, preklapanja SSc sa polimiozitisom, fibrozne miopatije i ređe miozitisa (u serumu ovih bolesnika prisutna su anti PM –sci antitela).

Kod prisustva miozitisa u serumu povišena je i vrednost mišićnih enzima, što nije slučaj sa miopatijom. Biopsijom mišića u slučaju miopatije nalazi se infiltracija sa fibroznim tkivom, odnosno infiltracija inflamatornih ćelija u slučaju miozitisa. Preporučeni set za ispitivanje SSc bolesnika sa sumnjom na miopatiju ili miozitis podrazumeva kliničko ispitivanje snage proksimalne muskulature, određivanje mišićnih enzima (kreatinin fosfokinaza - CPK), elektromioneurografiju (EMNG) i MRI, odnosno biopsiju mišića (61, 62).

U toku evolucije bolesti veliki broj bolesnika sa SSc ima artralgijske, mialgijske, atrofije mišića, artritis sa ili bez fleksionih kontraktura, što može dovesti do trajnog oštećenja funkcije zgloba i nesposobnosti.

### **I 2. 3. NEUROLOŠKE KOMPLIKACIJE U REUMATOIDNOM ARTRITISU**

Najčešća neurološka komplikacija kod ove bolesti su poremećaji perifernog nervnog sistema u vidu različitih oblika neuropatija. Dosadašnja istraživanja pokazuju da su ređe u odnosu na sistemski lupus, ali ne i u zanemarljivom procentu.

Vaskulitična neuropatija kod pacijenata sa RA zahvata male i srednje krvne sudove i uglavnom se kod pacijenata sa dužim trajanjem reumatološke bolesti ispoljava u vidu aksonske senzomotorne polineuropatije, a u manjem procentu i u vidu mononeuritis multiplexa. Kod ovih pacijenata kod kojih je elektrofiziološki potvrđena neuropatija potrebno je određivanje nivoa reumatoidnog faktora (RF) u serumu, naročito ako postoji povišena sedimentacija eritrocita (63, 64).

Istraživanja Agarwala i saradnika (2008) ispitivali su 108 pacijenata sa dijagnozom reumatoidnog artritisa. Kod 23 pacijenta klinički se neuropatija manifestovala u vidu trnjenja ruku i nogu. U neurološkom nalazu vibracioni senzibilitet je bio snižen na oceni 9, a mišićni refleksi su bili sniženi ili ugašeni. Kod 62 pacijenta evidentirani su elektrofiziološki znaci neuropatije. Od toga 53 pacijenta imalo je čisto senzornu ili senzomotornu aksonsku neuropatiju (mononeuritis multiplex), dok su kod 9 pacijenata registrovani znaci demijelinizirajuće neuropatije (hronične inflamatorne demijelinizirajuće polineuropatije), a karpal tunnel sindrom je evidentiran kod 11 pacijenata. Neuropatija je bila uglavnom subklinička, predominantno aksonska i nije bila povezana sa dužinom trajanja reumatoidnog artritisa (38).

Druga, pak, istraživanja ukazuju na značaj elektromioneurografije u otkrivanju subkliničkih formi neuropatija kod pacijenata sa RA koji nisu imali neurološke znake oštećenja perifernog nervnog sistema (65). Navedeni autori su ispitivali 40 pacijenata neurološki i elektrofiziološki, pri čemu niko od navedenih pacijenata nije imao simptome i znake koji su upućivali na oštećenje perifernog nervnog sistema, ali je kod 26 pacijenata elektrofiziološki potvrđeno postojanje senzomotorne neuropatije, pri čemu je kod 2 pacijenta registrovan karpal tunnel sindrom. Na osnovu toga zaključili su da pacijenti mogu imati elektrofiziološke znake neuropatije u odsustvu kliničkih znakova zahvaćenosti perifernih nerava.

Slične rezultate objavljuju i Canesi i saradnici (1982.) na grupi od 34 bolesnika sa RA od kojih 30 sa latentnom neuropatijom potvrđenom elektroneuromiografijom, bez kliničkih znakova periferne neuropatije (66).

Interesantna su istraživanja Langa i saradnika (1981.) koji su ispitivali grupu od 23 pacijenta sa dijagnozom RA, starosti 23 do 56 godina, kod kojih je ispitivana neurofiziološka funkcija 6 senzitivnih nerava i rezultati korelirani sa kliničkim i laboratorijskim nalazima. Dobijena je značajna korelacija između neurofizioloških znakova i kliničkih simptoma. Međutim, nije bilo značajne korelacije između neurofizioloških i neuroloških nalaza i kliničkih i laboratorijskih rezultata: godište, pol, dužina trajanja bolesti, stadijum bolesti, reumatoidni faktor i sedimentacija (67).

### **I 3. SISTEMSKE REUMATSKE BOLESTI**

Zapaljenjske reumatske bolesti često su praćene poremećajima kako centralnog tako i perifernog nervnog sistema. Najčešće se sreću kod sistemskog eritemskog lupusa (SEL) i reumatoidnog artritisa (RA), a ređe kod sistemske skleroze (SSc). Oštećenja centralnog nervnog sistema (CNS) su dobro proučena, patogeneza je relativno poznata u koju su uključeni različiti imunološki mehanizmi. Za pojedine kliničke manifestacije oštećenja CNS-a poznati su i biomarkeri koji imaju manju ili veću, sigurnu ili moguću prediktivnu vrednost ili značaj u dijagnostici, prognozi i lečenju ovih sindroma (42).

Neurološke manifestacije zapaljenjskih reumatoloških bolesti uključuju i oštećenja perifernog i autonomnog nervnog sistema, koji mogu da prethode ispoljavanju bolesti, čija patogeneza još uvek nije dovoljno razjašnjena. Dosadašnja istraživanja o neurološkim manifestacijama kod reumatskih bolesti pokazuju da su to najčešće periferne neuropatije čija patogeneza nije dovoljno razjašnjena, ali se pretpostavlja da učestvuju, ne samo titar antiteta, već i aktivnosti bolesti (50).

#### **I 3. 1. SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS (SEL)**

Sistemska eritemski lupus je hronična inflamatorna autoimuna bolest koja zahvata različite organe i sisteme sa različitim kliničkim manifestacijama i serološkim nalazom brojnih autoantitela. Pojava ovog oboljenja je posledica poremećaja u imunskom sistemu.

Da bi došlo do pojave ove bolesti potrebno je da se steknu određeni uslovi, a to je udruživanje ili kombinacija više unutrašnjih i spoljnjih faktora. Međutim, etiologija ove bolesti je još uvek nepoznata. Smatra se da u osnovi ove bolesti stoje mnogobrojni faktori: genetski, hormonski, imunološki, virusne i bakterijske infekcije i faktori sredine. Uticaj hormona na pojavu i ozbiljnost SLE potvrđuje činjenica da se bolest prevalentno javlja kod žena u generativnom periodu. Serološkim ispitivanjem mogu se otkriti povišeni nivoi antivirusnih antitela na određene viruse (morbila, Ebstein-Barrov virus, parainfluence, parotitisa, rubeole). Postoje studije koje ukazuju na familijarnu genetsku predispoziciju za pojavu bolesti (68, 69, 70, 71).



Glavna karakteristika bolesti je heterogenost, kako u pogledu različitih kliničkih manifestacija i brojnih antitela, tako i u pogledu različite težine kliničke slike, toka i prognoze bolesti.

U patogenezi SLE centralnu ulogu igra poliklonska aktivacija i proliferacija B limfocita sa posledičnom produkcijom širokog spektra autoantitela, posebno antitela usmerena na nukleusne antigene. Antitela mogu uzrokovati manifestacije bolesti na dva načina: a) formiranjem imunskih kompleksa sa antigenom koji se deponuju u tkivima sa posledičnom aktivacijom komplementa što pokreće inflamaciju u zahvaćenim organima, i b) direktnim dejstvom autoantitela na odgovarajuće autoantigene membrana ćelija (npr. eritrocita ili trombocita) i eliminacijom ovih ćelija. Disregulacija apoptoze je takođe značajna u patogenezi. Poremećeno čišćenje apoptotičnih ćelija mogu dovesti do patološkog nakupljanja abnormalnog ćelijskog materijala sa sekundarnim autoimunim odgovorom. Patološke manifestacije u lupusnom nefritisu nastaju taloženjem imunoglobulina i formiranjem imunskih kompleksa u glomerulima i tubulo-intersticijskim delovima bubrega (72, 73, 74).

### I 3. 1. 1. ANTITELA U SLE

Glavna serološka karakteristika SLE je prisustvo cirkulišućih autoantitela na mnoštvo antigena. Ova bolest se karakteriše najvećim brojem merljivih autoantitela. Do sada je opisano više od sto različitih autoantitela usmerena na različite antigene unutrašnjih organa pa i na antigene centralnog nervnog sistema (CNS). ANA se nalaze skoro kod svih, a anti-dsDNK kod većine bolesnika sa SLE (u 50%) i smatraju se glavnim i korisnim markerom aktivnosti bolesti, ali nisu uvek u korelaciji sa aktivnošću bolesti (75). ANA, koja su preovladajuća antitela, imaju nisku specifičnost za dijagnozu SLE, jer se nalaze kod većine sistemskih autoimunskih bolesti, a u manjem procentu i kod zdravih osoba. Anti-DNK antitela čine podskup ANA koja se vežu za DNK. Ona su sastavni deo normalnog spektra prirodnih antitela kod zdravih pojedinaca, pretežno su klase IgM i slabo reaguju sa autoantigenima. Kod pacijenata sa SLE ova „prirodna” antitela prelaze u klasu IgG i povećavaju patogeni potencijal (76, 77).

Osim različite prevalencije antitela, postoji i velika varijabilnost u pogledu korelacije sa aktivnošću bolesti i udruženosti sa različitim kliničkim manifestacijama. Poznato je da porast anti-dsDNK antitela prethodi egzacerbaciji bolesti; udruženost anti-Ro antitela sa kongenitalnim

srčanim blokom, kao i povezanost anti-RNP antitela sa zahvatanjem CNS. Nasuprot tome, brojna autoantitela nemaju korelaciju sa aktivnošću bolesti (78, 79, 80).

Smatra se da većinu autoantitela nije korisno serijski određivati, ali ima dokaza da nivo određenih autoantitela treba pratiti, u prvom redu, nivo anti-dsDNK čiji titar u serumu raste pre pogoršanja bolesti, ili anti-nukleozomska antitela koja su povezana sa lupusnim nefritisom i egzacerbacijama SLE (81, 82).

### **I 3. 1. 2. KLINIČKE MANIFESTACIJE SLE**

Klinička slika SLE se karakteriše opštim znacima i simptomima bolesti kao što su: groznica, malaksalost, gubitak na težini, promene na koži u vidu „leptirastog crvenila „ na licu (simetrično na gornjim polovinama obraza i grebena nosa), alopecija, artralgijske, mijalgije, artritis, Raynaud-ov fenomen. Zatim, simptomi i znaci od strane kardiovaskularnog, digestivnog, hematološkog, centralnog nervnog sistema (glavobolja, psihički i kognitivni poremećaji, epileptični napadi i moždani udar), perifernog nervnog sistema i od strane bubrega. Koža, mišićno-koštani sistem i respiratorni sistem su prvenstveno pogođeni. Oštećenje kardiovaskularnog sistema podrazumeva perikarditis, miokarditis, endokarditis. Hematološke promene uključuju anemiju, leukopeniju, i/ili trombocitopeniju. Prisutnost antifosfolipidnih antitela može dovesti do tromboza i spontanog gubitka ploda. Često se javlja i ateroskleroza krvnih sudova zbog hronične inflamacije. Javlja se i pleuralni izliv i plućna hipertenzija. Kod poremećaja bubrega nastaje proteinurija, nefrotski sindrom, smanjena funkcija bubrega uz porast azotnih produkata. Bolesnici sa zahvatanjem bubrega imaju lošiju prognozu i oko 50% pacijenata sa SLE razvije lupusni nefritis, koji je glavni uzrok mortaliteta (83, 84).

### **I 3. 1. 3. PROCENA AKTIVNOSTI BOLESTI**

Procena aktivnosti bolesti kod bolesnika sa SLE je značajna iz više razloga. Odluka o daljem načinu lečenja, koja podrazumeva povećanje ili smanjivanje dotadašnje doze leka, ili uvođenje novog leka uz zadržavanje starog ili njegovo obustavljanje, zavisice od stepena aktivnosti SLE. Tokom perioda aktivne bolesti mogu se pojaviti reverzibilne ili ireverzibilne promene u različitim organima ili sistemima organa. Iz tog razloga je važno otkriti faze aktivnosti

bolesti i reagovati odgovarajućom terapijskom merom pre nego što promene u organima postanu ireverzibilne. Na osnovu različitog stepena aktivnosti bolesti, mogu se formirati odgovarajuće grupe bolesnika sa SLE. Primena indeksa aktivnosti u svakodnevnoj kliničkoj praksi može u krajnjem ishodu da poboljša prognozu bolesti.

Procena aktivnosti bolesti vrši se na osnovu anamneze o početku i toku bolesti, fizičkog pregleda, laboratorijskih analiza i nalaza dopunskih dijagnostičkih metoda pri čemu se popunjava upitnik i određuje indeks aktivnosti. Najčešće korišćeni upitnici su za indekse SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measure) i LAI (Lupus Activity Index).

SLEDAI procenjuje aktivnost u 9 sistema organa na osnovu prisustva ili odsustva 24 varijable u toku pregleda ili do 10 dana pre pregleda (85). Opseg vrednosti je od 0 do 105. Bolest se klasifikuje na osnovu zbira na sledeći način:

- bez aktivnosti 0
- niska aktivnost 1-5
- umerena aktivnost 6-10
- visoka aktivnost 11-19
- veoma visoka aktivnost 20 i više.

ECLAM je sličan indeksu SLEDAI, ali se različito boduju pojedine zajedničke manifestacije bolesti. Sastoji se iz 15 izabranih varijabli čijim se skorovanjem dobija numerička vrednost od 0 do 10.

LAI se sastoji od pet delova koji procenjuju simptome i znake bolesti i odgovarajuće terapijske i laboratorijske varijable koje održavaju aktivnost bolesti u periodu od dve sedmice:

- ukupna ocena lekara,
- simptomi,
- zahvat organskih sistema,
- lečenje
- laboratorijski podaci

Vrednost zbira za LAI se dobija kao aritmetička sredina ovih delova

### I 3. 2. SISTEMSKA SKLEROZA

Sistemska skleroza (SSc) je hronična autoimuna bolest nepoznatog uzroka, koja se karakteriše povećanim stvaranjem vlakana vanćelijskog veziva, njihovim taloženjem u zidove krvnih sudova, kožu i unutrašnje organe, što dovodi do fibroze kože i unutrašnjih organa, paralelno sa aktivacijom imunskog sistema i značajnim vaskularnim oštećenjem (86).

Prema kriterijumima Američke Asocijacije Reumatologa (Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee, 1980) postoje dve forme bolesti: lokalizovana i sistemska skleroza. Lokalizovana forma ima različitu lokalizaciju i stepen kožnog zadebljanja, obično u vidu traka na određenim delovima ekstremiteta, licu i čelu. Ne zahvata visceralne organe, za razliku od sistemske skleroze koja uvek ima elemente bolesti sa oštećenjem unutrašnjih organa. Na osnovu stepena i lokalizaciji zadebljanja kože skleroderma se deli na ograničenu (limitiranu) i difuznu sistemska sklerozu (87). Zahvaćena koža je zadebljana, tvrda, indurisana i vezana za subkutano tkivo, najizraženije na prstima šaka i na licu, a kasnije zahvata i ostale delove tela. Lice gubi finu mimiku, oko ustiju se javljaju radijalne brazde „ptičji izgled”, nos je izdužen, oči sitne. Raynaud fenomen predstavlja pojavu ishemije prstiju i nastaje kao posledica hladnoće ili emocija, usled čega se javljaju ulceracije na jagodicama prstiju.

Kliničke manifestacije bolesti su rezultat određenih patoloških procesa: neinflamatorne vaskulopatije malih krvnih sudova, patološke akumulacije kolagena u koži i drugim organima-fibroza. Autoimunost i vaskulopatija prethode fibrozi. Fibroza se stvara u koži, plućima, gastrointestinalnom traktu, srcu, tetivama i ligamentima, endokrinim žlezdama i krvnim sudovima. Fibroza organa najveći je uzrok mortaliteta. Međutim, tačni mehanizmi nastanka ovih procesa do sada nisu poznati.

Kliničke manifestacije SSc su heterogene i zavise od forme bolesti i organskog oštećenja. Kod difuzne forme nastaje fibroza kože i teško oštećenje unutrašnjih organa. Kod lokalizovane forme nastaju sporo progresivne kožne promene koje se ne protežu iznad laktova i kolena, na proksimalne ekstremitete, trup i karakteriše ih različit stepen zahvatanja unutrašnjih organa (88, 89). Na gastrointestinalnom traktu dolazi do poremećaja u motilitetu jednjaka, Baret-ov ezofagus, gastritis, hipomotilitet creva. Na plućima se često javlja fibroza, nespecifična intersticijska pneumonija i pleuralna efuzija. Najčešće promene na srcu su disfunkcija komore, srčana

insuficijencija, srčani blokovi i aritmije, perikardni izliv, plućna arterijska hipertenzija. Moguća je i sklerodermalna renalna kriza koja je vodeći uzrok smrti. Promene na zglobovima i kostima javljaju se u vidu sinovitisa, artralgijske, inflamatornog artritisa, kao i promene na kostima u vidu akroosteolize (90).

### I 3. 2. 1. ANTITELA U SISTEMSKOJ SKLEROZI

Antitela u sklerodermi su prvi put identifikovana 1960. godine; poznato je da mogu biti markeri kliničkih, genetskih i etioloških subtestova bolesnika. Smatra se da ostvaruju ulogu u patogeneznom mehanizmu SSc na sledeći način: modifikacijom postojećih autoantigena, uvećanjem imunološke reakcije i moguće, direktnom patogenošću autoantitela.

Danas se govori o totalnim ANA (tANA) i pojedinim specifičnim ANA (sANA), koja čine populaciju tANA i među kojima postoje značajne razlike u pogledu kliničkog i patogenetskog značaja. tANA dokazana su kod 20-97% pacijenata SSc i otkrivaju se tehnikom indirektno imunofluorescencije (TIIF) na ćelijama Hep-2 kao antigenoj podlozi (91). U cilju kvantitativnog određivanja sANA koristi se kvantitativni imunoenzimski metod-ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*), specifični i kvantitativni radioimunoesej (RIA), ili veoma specifična tehnika imunoblot. Kod SSc često se sreću i anticentromerna antitela – ACA.

Danas je poznato da najmanje 7 vrsta autoantitela može biti udruženo sa sklerodermalnim fenotipom: anticentromerna antitela (ACA), antitopoizomerna antitela (anti Sci-70, antitopo antitela), anti U1RNP antitela, antinukleolarna antitela, anti U3-RNP antitela, anti RNK polimeraza 3 antitela, Th/To, anti Pm/Scl antitela.

Devedesetih godina prošlog veka identifikovana su dodatna specifična antitela za sklerodermu povezana sa različitim kliničkim subsetovima bolesnika (92). Unutar limitirane i difuzne forme bolesti autoantitela su udružena sa značajnim razlikama u učestalosti i karakteristikama zahvatanja visceralnih organa.

Kao dodatna dijagnostika koristi se Rtg zglobova, magnetna rezonanca u proceni zglobnog oštećenja, kapilaroskopija.

### I 3. 3. REUMATOIDNI ARTRITIS

Reumatoidni artritis (RA) je hronično zapaljenjsko reumatsko oboljenje koje zahvata zglobove, unutrašnje organe, nervni sistem i kožu. Spada u sistemske bolesti vezivnog tkiva. Zapaljenje počinje u sinovijalnoj membrani-opni koja oblaže unutrašnjost zgloba i koja obezbeđuje ishranu zglobne hrskavice i stvaranje zglobne tečnosti. Kao posledica dolazi do stvaranja panusa-umnoženog tkiva zapaljene sinovijalne membrane, koje oštećuje strukture zgloba. Broj zahvaćenih zglobova je različit, ali je obično veći od pet.

Uzrok bolesti je još uvek nepoznat. Pretpostavlja se da je genetski faktor i izmenjeni autoimunski odgovor polazna osnova u nastanku ove bolesti. Postoji sklonost ka oboljevanju kod osoba sa specifičnim genskim obeležjima HLA DR4. Kod genetski predisponirane osobe pod dejstvom spoljnih faktora sredine (bakterije ili virusi) dolazi do pojave ove bolesti. Pretpostavlja se da u zglobu odnosno u sinovijalnoj membrani dolazi do reakcije između antigena i T limfocita i pod uticajem drugih imunoloških ćelija makrofaga i fibroblasta, citokina dolazi do zapaljenja. Češće se javlja kod žena, uglavnom između četvrte i šeste decenije života (93).

#### I 3. 3. 1. KLINIČKE MANIFESTACIJE RA

Bolest počinje postepeno, sa sporim razvojem simptoma i znakova, što može trajati nedeljama i mesecima. Prvi simptom je jutarnja ukočenost jednog ili više zglobova koja traje duže od jednog sata praćena bolom pri svakom pokretu, javlja se ukočenost, deformiteti i poremećaj funkcije zahvaćenih zglobova koji su topli i natečeni. Najčešće su zahvaćeni simetrično manji zglobovi šaka i stopala, ređe laktovi, kolena i skočni zglobovi. Pored navedenih simptoma, mogu biti prisutni i opšti simptomi zapaljenja (povišena telesna temperatura, malaksalost, gubitak apetita, gubitak telesne težine, umor).

RA se karakteriše i manifestacijama na drugim organima i to: srčane, plućne i očne manifestacije, uvećana slezina, neurološke tegobe, bolovi u mišićima, razdražljivost, depresija, Sjogrenov sindrom. Očne manifestacije se javljaju u vidu keratokonjuktivitisa. Sekundarni Sjogrenov sindrom je hronično zapaljenje pljuvačnih i suznih žlezda što uzrokuje poremećeno

lučenje suza i pljuvačke. Od kardiopulmonalnih tegoba moguća je zahvaćenost plućne maramice, fibroza pluća (94, 95, 96, 97).

### **I 3. 3. 2. ANTITELA U REUMATOIDNOM ARTRITISU**

Reumatoidni faktor je vrsta proteina koje imuni sistem proizvodi kada dolazi do oštećenja tkiva. Mnogi pacijenti imaju povišene vrednosti RF i tada govorimo o seropozitivnom RA.

Pored toga određuju se i antitela na ciklični citrulinski peptid (anti-CCP antitela) koje takođe proizvodi imuni sistem. Anti-CCP antitela predstavljaju važan dijagnostički marker za reumatoidni artritis, zbog učestalosti kod oko 80% ovih bolesnika sa izrazitom specifičnošću (Schellekens, Chou). Međutim antitela nisu kod svih pacijenata sa RA pozitivna. Pacijenti kod kojih je RF pozitivan i kod kojih je potvrđeno prisustvo anti-CCP antitela imaju težu kliničku sliku (98, 99, 100, 101, 102).

## **II CILJ, HIPOTEZE I ZNAČAJ ISTRAŽIVANJA**



## II 1. CILJ ISTRAŽIVANJA

- A. Osnovni cilj istraživanja je bio da se utvrde poremećaji PNS-a pomoću ENG-a kod bolesnika sa RA, SEL i SSc i njihova povezanost sa aktivnošću i dužinom trajanja bolesti.
- B. Odrediti koji je tip neuropatije najzastupljeniji kod pacijenata sa RA, SLE i SSc.
- C. Utvrditi dijagnostičku senzitivnost i specifičnost elektroneurografskih parametara kod RA, SEL i SSc. Odrediti koji su periferni nervi najviše oštećeni, i koji je neurofiziološki parametar najsenzitivniji (latenca, amplituda ili brzina provođenja).
- D. Odrediti koji su periferni nervi najviše oštećeni i da li su u korelaciji sa većom aktivnošću i dužinom trajanja bolesti.
- E. Proceniti da li pacijenti koji su imali nižu amplitudu senzitivnih i motornih nerava imaju veću aktivnost bolesti.
- F. Odrediti kliničke i subkliničke forme neuropatija na osnovu korelacije NIS i painDETECT skala sa ENG nalazom.
- G. Utvrditi odnos između painDETECT skale i ENG nalaza radi određivanja mogućnosti postojanja neuropatije tankih vlakana.
- H. Uporediti da li su standardna antitela u autoimunim reumatskim bolestima u korelaciji sa neuropatijom.
- I. Odrediti prediktore loše prognoze na osnovu parametara iz NIS skale, pain DETECT skale, ENG nalaza, specifičnih antitela i skala aktivnosti bolesti, koji bi mogli da ukažu na lošu prognozu i težu progresiju neuropatije. Iz tog razloga će biti važan rani skrining za svakog bolesnika radi ranog lečenja i sprečavanja komplikacija

## II 2. HIPOTEZE

Iz postavljenog cilja proističu sledeće radne hipoteze:

H0. Kod autoimunih reumatskih bolesti ne postoje poremećaji PNS-a, niti pozitivna korelacija između dužine trajanja bolesti, skora skale neurološkog deficita (NIS), skora skale za ispitivanje neuropatskog bola (painDETECT), ENG nalaza, specifičnih antitela za određene autoimune reumatske bolesti i aktivnosti bolesti.

H1. Kod autoimunih reumatskih bolesti dokazani su razni oblici neuropatija kao znak oštećenja PNS-a, a koje se mogu verifikovati ENG-om.

H2. Postoji pozitivna korelacija između dužine trajanja bolesti i neuropatije

H3. Postoji pozitivna korelacija između specifičnih antitela za određene autoimunske reumatske bolesti i neuropatije.

H4. Postoji korelacija između aktivnosti autoimune reumatske bolesti i stepena neuropatije.

H5. Postoji različita dijagnostička senzitivnost i specifičnost elektroneurografskih parametara kod različitih autoimunih reumatskih bolesti.

H6. Kod autoimunih reumatskih bolesti postoje poremećaji PNS-a i pozitivna korelacija između dužine trajanja bolesti, skora skale neurološkog deficita (NIS), skora skale za ispitivanje neuropatskog bola (painDETECT), ENG nalaza, specifičnih antitela za određene autoimune reumatske bolesti i aktivnosti bolesti.

### II 3. ZNAČAJ ISTRAŽIVANJA

**TEORIJSKI ZNAČAJ:** Ovim istraživanjem utvrdiće se postojanje različitih oblika neuropatija kod autoimunih reumatskih bolesti i procenat njihove zastupljenosti kod SLE, RA i SSc pomoću ENG-a, pri čemu se očekuje različita dijagnostička senzitivnost i specifičnost neurofizioloških parametara. Očekuje se, takođe, pozitivna korelacija između dužine trajanja, aktivnosti bolesti i stepena neuropatije, kao i korelacija između dužine trajanja, aktivnosti bolesti i neurološkog deficita utvrđenim određenom skalom. Pored toga, očekuje se i pozitivna korelacija između nivoa specifičnih antitela u serumu kod bolesnika sa autoimunom reumatskom bolešću i neuropatije u odnosu na isti kod bolesnika bez neuropatije.

**PRAKTIČNI ZNAČAJ:** Ovo istraživanje treba da ukaže na neophodnost skrininga primenom ENG metode kod bolesnika sa autoimunim reumatskim bolestima na početku bolesti, pre uvođenja terapije, kao i nakon 6 meseci radi praćenja toka bolesti. Do sada nije rađena korelacija između neuropatije, dužine trajanja i aktivnosti sistemskih reumatskih bolesti, kao ni korelacija između specifičnih antitela, karakterističnih za određene sistemske reumatske bolesti, i neuropatije, zbog čega je i odlučeno da se sprovede ovo istraživanje sa ciljem da se utvrdi da li bi smanjenje titra navdenih antitela i aktivnosti bolesti sprečili razvoj neuropatije. Takođe, ovo je prvo istraživanje na osnovu koga će se utvrditi koji je elektrofiziološki parametar najsenzitivniji u početnoj fazi neuropatije u cilju pravovremenog određivanja adekvatne terapije i sprečavanja razvoja težeg oblika neuropatije.

## **III MATERI JAL I METODE**

### III 1. MESTO ISTRAŽIVANJA I KADROVI

Istraživanje je obavljeno na Klinici za reumatologiju Instituta za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja. U istraživanje su bili uključeni neurolog, edukovan iz oblasti elektromioneurografije, reumatolog, neurofiziološki asistent i specijalista kliničke biohemije Instituta za biohemiju -UKC Niš.

### III 2. UZORAK ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je sprovedeno u vidu prospektivne studije u periodu od septembra 2017.godine do februara 2020. godine kao studija preseka i obuhvatilo je 189 pacijenata, od toga je 157 pacijenata završilo istraživanje- 61 bolesnik sa RA (54 žene i 7 muškaraca), 40 bolesnika sa SLE (39 žena i 1 muškarac) i 56 bolesnika sa SSc (50 žena i 6 muškaraca), prosečne starosti 55.2 godine  $\pm$ 10,8 (u rasponu od 33-82 godine), prosečnog trajanja bolesti 13.7 $\pm$ 9.1 godina (u rasponu od 4 meseca do 43 godine), koji su dijagnostikovani na Institutu Klinike za reumatologiju Niška Banja i koji se redovno ambulantno prate od strane reumatologa. Svi bolesnici su sagledani i obrađeni po jedinstvenoj metodologiji. Pacijenti koji su uključeni u istraživanje ispunjavali su kriterijume Evropskog udruženja reumatologa- EULAR (European League Against Rheumatism) i Američkog udruženja reumatologa -ACR (American College of Rheumatology) klasifikacione kriterijume za dijagnozu SLE, RA i SSc (103, 104). U istraživanje su bili uključeni pacijenti koji su imali simptome periferne neuropatije kao i asimptomatski pacijenti.

Iz eksperimentalne grupe isključeni su pacijenti koji boluju od neke druge autoimune reumatske bolesti, nediferentovane ili mešovite sistemske bolesti, akutne ili hronične bolesti drugih organa, cervikalne i lumbosakralne radikulopatije, kao i pacijenti sa neuropatijama druge etiologije (dijabetesna neuropatija, metabolička neuropatija, infektivni uzroci, uremija, traumatska neuropatija, jatrogena neuropatija, neuropatija uzrokovana upotrebom alkohola, paraneoplastični sindrom, hipovitaminoza B1, B12, E, hipotireoza).

Svi ispitanici su pre uključivanja u istraživanje bili informisani o ciljevima istraživanja. Pismena saglasnost dobijena je od svih pacijenata koji su učestvovali u istraživanju. Etički komitet Medicinskog fakulteta u Nišu dao je saglasnost za sprovođenje ovog istraživanja (rešenje br. 12-

3094/2). Dobijena je saglasnost Etičkog komiteta Instituta za lečenje i rehabilitaciju Niška banja (rešenje br. 03-7928/1).

### **III 3. PARAMETRI ISTRAŽIVANJA**

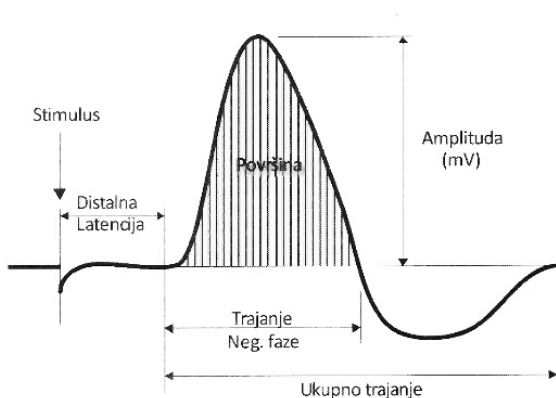
Kod svakog bolesnika analizirani su sledeći parametri: godine života, pol, dužina trajanja bolesti, vršena je procena aktivnosti bolesti na osnovu popunjavanja upitnika i određivana je vrednost indeksa aktivnosti, obavljen je klinički pregled, neurološki testovi i ENG ispitivanje. Kod svakog pacijenta obavljen je neurološki i reumatološki pregled. Istraživanje je podrazumevalo primenu odgovarajućih laboratorijskih, kliničkih, neurofizioloških i statističkih metoda.

#### **III 3. 1. ELEKTROFIZIOLOŠKI PARAMETRI**

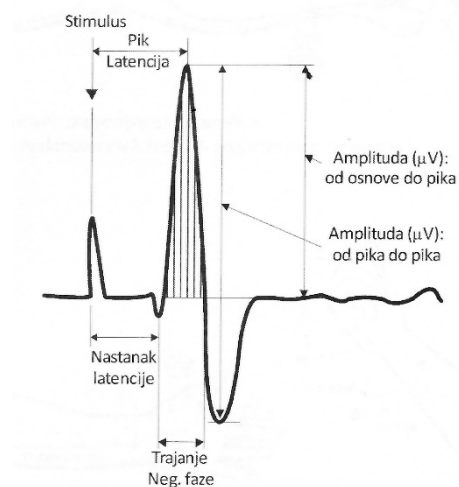
##### **III 3. 1. 1. Elektroneurografsko ispitivanje (ENG)**

Oblik i stepen neuropatije određivan je ENG ispitivanjem perifernih nerava na četvorokanalnom aparatu Neurowerk u Institutu za lečenje i rehabilitaciju kardiovaskularnih i reumatskih bolesti Niška Banja. Motorni evocirani potencijal (MEP) ispitivan je na n. medianusu, n. ulnarisu, n. peroneusu, n. tibialisu obostrano supramaksimalnom perkutanom nervnom stimulacijom. Elektrofiziološko ispitivanje senzitivnih vlakana perifernih nerava vršeno je antidromnom stimulacijom n. medianusa, n. ulnarisa, n. suralisa, n. peroneus superficialisa, n. plantaris medialisa i n. plantaris lateralisa. MEP je dobijen stimulacijom n. medianusa u zglobu ručja, u visini lakta i aksili i registrovan nad m. abductor policis brevis-om. MEP n. ulnarisa dobijen je stimulacijom nerva u visini zgloba ručja, u visini lakta i aksili i registrovan nad m. abductor digiti minimi. N. peroneus stimulisan je u predelu skočnog zgloba, ispod i iznad glave fibule, pri čemu je MEP registrovan nad m. extensor digitorum brevis-om. Stimulacija n. tibialisa vršena je u predelu medijalnog maleolusa i proksimalno u fossi poplitei, pri čemu je MEP registrovan nad m. flexor halucis brevis-om. Stimulacija n. ulnarisa i n. medianusa vršena je površinskom stimulaciónom elektrodom u predelu ručnog zgloba, dok je registracija vršena nad

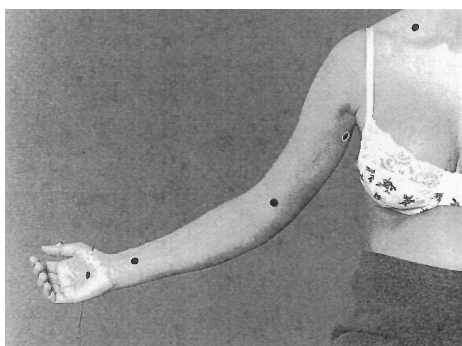
digitalnim nervom kažiprsta i malog prsta. Stimulacija suralnog nerva vršena je na 14cm iznad lateralnog maleolusa, a registracija odgovora neposredno ispod lateralnog maleolusa. Ispitivanje n.plantaris medialis vršeno je ortodromnom stimulacijom, nerv je stimulisan površinskom elektrodom koja je bila postavljena na palac, a odgovor je registrovan pomoću površinske elektrode koja je bila postavljena iza unutrašnjeg maleolusa. Stimulacija je vršena bipolarnom površinskom elektrodom sa anodom proksimalno postavljenom u odnosu na katodu. Registracija MEP-a vršena je površinskom elektrodom postavljenom nad odgovarajućim mišićem. Elektrofiziološko ispitivanje senzitivnih vlakana perifernih nerava vršeno je antidromno stimulacijom odgovarajućih nerava. Temperatura kože je merena na dorzumu stopala, korišćen je digitalni termometar, temperatura se kretala u rasponu od 30 do 32 stepena Celzijusovih. Analizirani su sledeći elektrofiziološki parametri: distalna latenca MEP-a i senzitivnog neurograma, amplituda MEP-a i senzitivnog neurograma, motorna i senzitivna brzina provođenja, trajanje MEP-a i senzitivnog neurograma. Analizirana je latenca F odgovora i praćeno je prisustvo motornih i senzitivnih blokova provođenja. Distalna latenca MEP-a je vreme od električnog stimulusa do pojave MEP-a i izražava se u milisekundama (ms). Amplituda MEP-a se meri od bazalne linije do vrha negativnog otklona i izražava se u milivoltima (mV). Motorna brzina provodljivosti (MBP) meri se u segmentu između proksimalnog i distalnog mesta stimulacije nerva i izražava se u m/s. Latenca senzitivnog neurograma predstavlja vreme od momenta stimulacije do pojave senzitivnog neurograma i izražava se u milisekundama (ms). Amplituda senzitivnog neurograma merena je od pika senzitivnog neurograma do bazalne linije i izražavana je u mikrovoltima. Senzitivna brzina provođenja izražavana je u m/s. Elektrodiagnostička studija izvođena je prema vodiču koji je preporučen od strane AANEM (American association of neuromuscular and electrodiagnostic medicine) (105). Rezultati su komparirani sa referentnim vrednostima koje se koriste u našoj ustanovi. Za stariju populaciju preko 60 godina korišćene su druge referentne vrednosti. Neuropatija je na osnovu kliničke slike i ENG ispitivanja podeljena u sledeće grupe: neodređena polineuropatija, mononeuritis multiplex, kompresivna neuropatija (karpal i tarzal tunel sindrom), akutna inflamatorna demijelinizirajuća polineuropatija (AIDP) i hronična inflamatorna demijelinizirajuća polineuropatija (HIDP). Na osnovu elektrofizioloških studija u zavisnosti od zahvaćenosti aksona ili mijelina neuropatija je podeljena na aksonsku ili demijelinizirajuću neuropatiju. Na osnovu kliničkog i ENG nalaza definisana je senzitivna, motorna ili senzomotorna neuropatija. Takođe određena je težina i stepen neuropatije, pri čemu je podeljena na lakšu, srednje tešku i tešku neuropatiju (106).



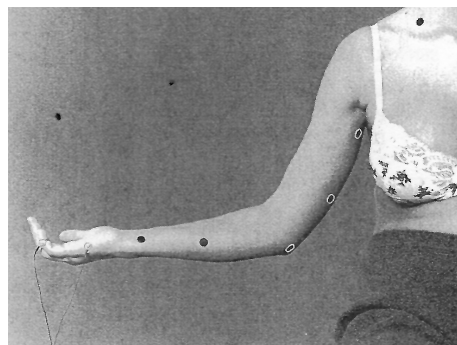
Slika 1. Parametri mišićnog evociranog potencijala (MEP)



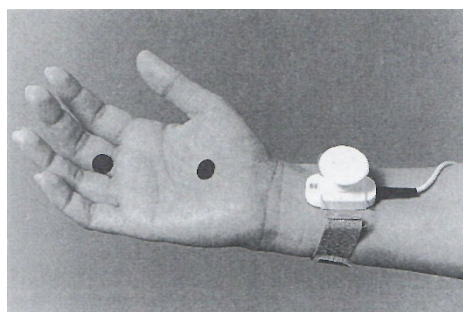
Slika 2. Parametri senzitivnog neurograma



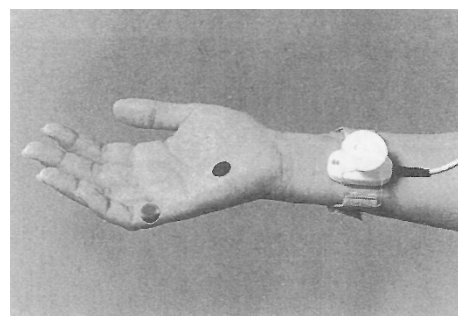
Slika 3. Motorna provodljivost n. medianus-a



Slika 4. Motorna provodljivost n. ulnaris-a

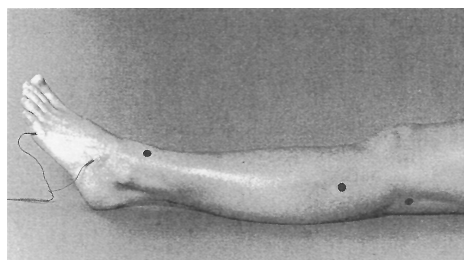


Slika 5. Antidromna stimulacija n. medianus-a

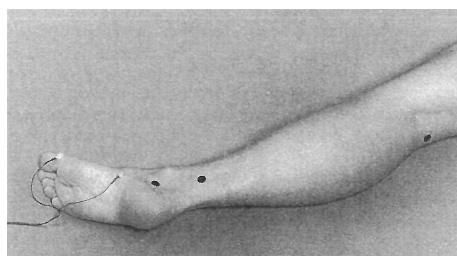


Slika 6. Antidromna stimulacija n. ulnaris-a

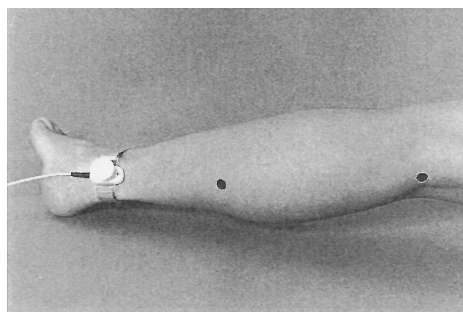




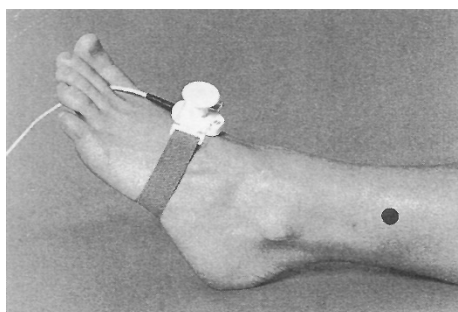
*Slika 7. Motorna provodljivost n. peroneus-a*



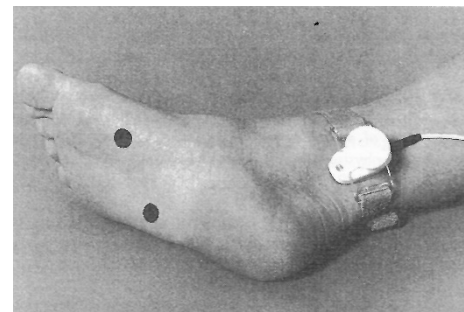
*Slika 8. Motorna provodljivost n. tibialis-a*



*Slika 9. Senzitivna provodljivost n. suralis-a*



*Slika 10. Senzitivna provodljivost n. peroneus superficialis-a*



*Slika 11. Senzitivna provodljivost n. plataris lateralis-a i medialis-a*

*Preuzeto iz Stalberg E, Falck B. Methods in Clinical Neurophysiology 1994; Volume 5, Number 1*

### III 3. 2. KLINIČKI PARAMETRI

Kliničke metode podrazumevale su ispitivanje pojedinih kliničkih parametara u okviru neurološkog i reumatološkog pregleda, uz primenu skorovanja neurološkog nalaza-Neuropathy impairment score (NIS) i skorovanja aktivnosti bolesti pomoću skala indeksa aktivnosti bolesti-Disease Activity Score (DAS 28SE skor), Sistemski Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), EUSTAR (Evropsko udruženje za borbu protiv sistemske skleroze) skora aktivnosti bolesti.

Za gradiranje neurološkog nalaza koristili smo skalu - Neuropathy impairment score (NIS) . Pomoću navedene skale ispitivane su 24 grupe mišića (kranijalni, mišići gornjih i donjih ekstremiteta), mišićni refleksi u 5 mišićnih grupa i senzibilitet (dodir-pritisak, vibracije, položaj, ubod iglom) . Skorovanje je vršeno na sledeći način: slabost je skorovana kao 0 = normalna snaga, 1 = 25% redukovana, 2=50%, 3=75%, i 4=100%. Totalni skor NIS skale je gradiran od 0 do 244, pri čemu najveći skor označava najveći stepen neurološkog deficita (107, 108, 109). Klinički pregled je dopunjen i potvrđen elektrofiziološkom studijom. Procena neuropatije bila je klinička kod pacijenata koji su imali neuropatiju pri neurološkom pregledu i koja je potvrđena ENG snimanjem, i subklinička koja nije dokazana neurološkim pregledom ali je potvrđena ENG -om.

### III 4. Indeks aktivnosti bolesti

Kod bolesnika sa RA za praćenje aktivnosti bolesti korišćen je indeks aktivnosti bolesti - Disease Activity Score (DAS 28SE skor). DAS 28 je kombinovani indeks kojim se ispituje: palpatorna osetljivost i otok 28 zglobova - PIP, MCP i ručnih zglobova šaka, laktova, ramena i kolena, brzina sedimentacije i procena aktivnosti bolesti od strane ispitanika. Na osnovu skora izvršena je podela aktivnosti kod pacijenata na sledeći način: DAS28 < 2,6 (remisija); DAS28 2,6-3,1 (niska aktivnost); DAS 28 3,2-5,1 (umerena aktivnost); DAS 28  $\geq$  5,2 (visoka aktivnost), (110). Kod svih bolesnika sa SLE za procenu aktivnosti bolesti korišćen je Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), primenjen je modifikovan SLE Disease Activity Index-2000. SLEDAI procenjuje aktivnost u 9 sistema organa na osnovu prisustva ili odsustva 24 varijable u toku pregleda ili do 10 dana pre pregleda. Opseg vrednosti je od 0-105. Skorovanje je vršeno na sledeći način: 0-5 (niska aktivnost), 6-12 (umerena aktivnost), 13-20 (visoka aktivnost) (111). Kod pacijenata sa SSc za procenu aktivnosti bolesti primenjen je revidiran EUSTAR activity index. Na osnovu revidiranog EUSTAR activity indeksa izvršeno je skorovanje i podela pacijenata u dve grupe: < 2,5 neaktivna / umereno aktivna bolest;  $\geq$  2,5 aktivna / visoko aktivna bolest (112).

### III 5. LABORATORIJSKE I IMUNOLOŠKE ANALIZE

Laboratorijski i serološki markeri bili su parametri koji ulaze u sastav aktivnosti bolesti. U okviru skora DAS 28, ispitivana je sedimentacija, u okviru SLEDAI indeksa ispitivani su komplement, anti-dsDNA antitela, prisustvo proteina u urinu, sediment urina, broj trombocita i leukocita. U okviru EUSTAR indeksa aktivnosti bolesti ispitivani su sedimentacija, CRP, ANA, ACA i Anti Scl 70 antitela.

Standardne laboratorijske analize (sedimentacija, trombociti, leukociti, proteini u urinu i sediment urina) rađene su standardnim laboratorijskim testovima.

Određivana su anti-ds-DNA antitela i titar anti-ds DNK, koji može da varira i u zavisnosti je od stepena aktivnosti bolesti, kao i inflamatorni markeri u serumu - proteini akutne faze i smatralo se da su povišeni ukoliko je sedimentacija eritrocita (SE) bila  $> 28\text{mm/h}$  ili CRP  $> 6\text{ IU/l}$ .

Serološkim testovima određivana su antinuklearna antitela (ANA) indirektnom imunofluorescencijom na HEP-2 ćelijama (Immunoconcepts, Sacramento, California, USA). Kao graničan titar ANA (titar „cut off“, tj onaj titar koji predstavlja najnižu vrednost prihvaćenu kao pozitivan rezultat testa) uzet je titar 1:40 tj. titar koji se u praksi preporučuje kao „skrining“.

Kod pacijenata sa SSc i RA određivano je prisustvo reumatoidnog faktora (RF). Vrednost je smatrana pozitivnom kada je RF bio  $>20\text{ IU/L}$ . Određivana su anti CCP antitela pomoću ELISA metode (enzyme-linked immunosorbent assay) metoda-Imtec. Uzorci su bili pozitivni u slučaju vrednosti  $> 25\text{ U/ml}$ .

Određivana su Anti Scl 70 antitela (Antitopoizomeraza antiteta-ATA) metodom CIE (Counter immunoelectrophoresis), Imtec, Immunodiagnosics, Berlin, Germany.

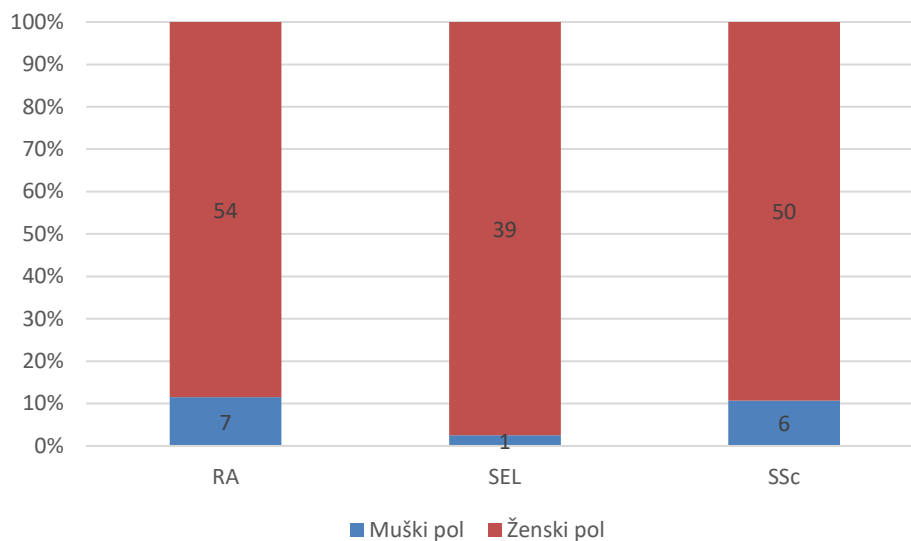
### III. 6. STATISTIČKE METODE

Podaci su prikazani u vidu aritmetičke sredine i standardne devijacije, odnosno u vidu apsolutnih i relativnih brojeva. Poređenje numeričkih obeležja između dve grupe vršeno je t-testom ili Mann-Whitney testom u skladu sa distribucijom podataka. Poređenje numeričkih obeležja između tri grupe vršeno je ANOVA ili Kruskal-Wallisovim testom u skladu sa distribucijom podataka. Poređenje kategorijskih obeležja vršeno je Hi-kvadrat testom. Povezanost numeričkih varijabli vršena je korelacionom analizom, Pirsonov koeficijent korelacije ili Spearmanov koeficijent rang korelacije, u skladu sa distribucijom podataka. Nulta hipoteza je testirana sa pragom značajnosti  $p < 0,05$ . Statistička obrada podataka vršena je u programskom paketu SPSS 16.0.

## **IV REZULTATI**

## IV 1. DEMOGRAFSKA OBLEŽJA ISPITANIKA

U istraživanje je uključen 61 pacijent sa RA, 40 pacijenata sa SLE i 56 pacijenata sa SSc. U ispitivanoj populaciji je 14 pacijenata muškog pola (8,9%) i 143 pacijenta ženskog pola (91,1%). Prosečna starost ispitivane populacije je  $55,16 \pm 10,76$  godina (Min 33, Max 82 godine). Prosečna dužina trajanja bolesti je  $13,69 \pm 9,71$  (Min 4 meseca, Max 43 godine).



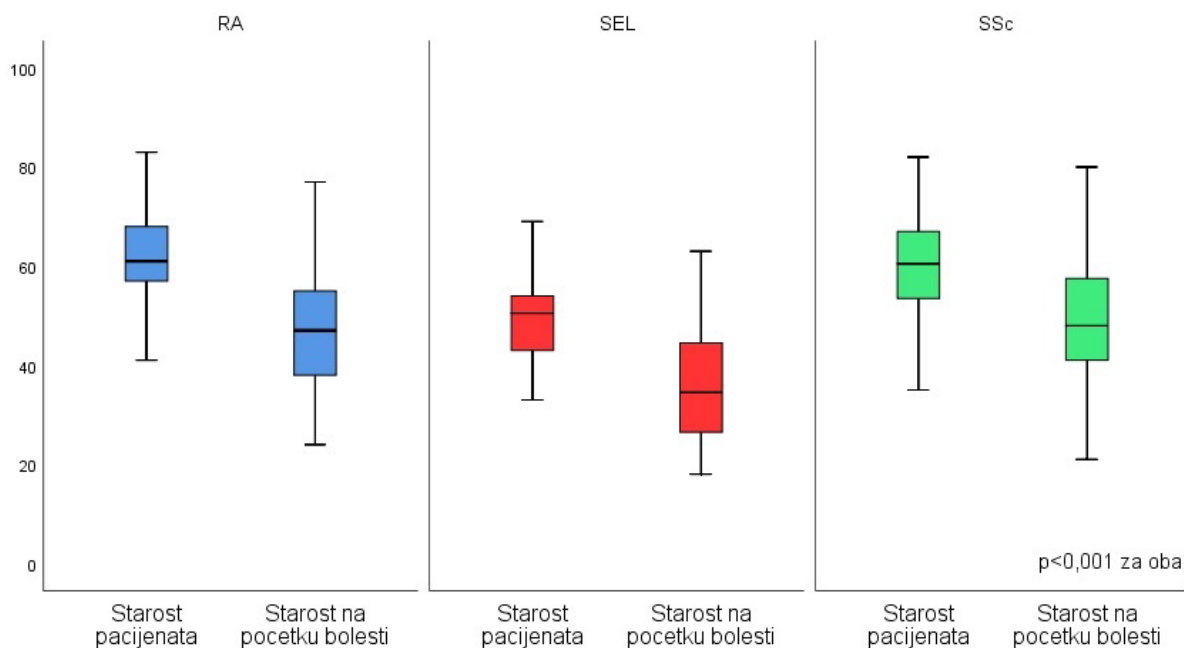
**Grafikon 1. Distribucija ispitanika prema polu u ispitivanim grupama**

Žene su činile 88,5% RA grupe, 97,5% SLE grupe i 89,3% SSc grupe. Grupe su bile ujednačene prema polu ( $p=0,259$ ). Distribucija ispitanika prema polu u ispitivanim grupama prikazana je na grafikonu 1. Pacijenti sa SLE su statistički značajno mlađi i mlađi su oboleli u odnosu na pacijente sa RA i SSc ( $p<0,001$  za sve) Demografski i klinički parametri u ispitivanim grupama dati su u tabeli 1, a starost ispitanika i starost u početku bolesti na grafikonu 2.

**Tabela1. Demografski i klinički parametri u ispitivanim grupama**

Parametar	RA		SLE		SSc		$p^1$
Starost	$60,67 \pm 10,62^a$		$49,90 \pm 8,98$		$58,91 \pm 10,41^a$		$<0,001$
Starost u trenutku postavljanja dijagnoze	$46,82 \pm 11,87^a$		$34,73 \pm 10,50$		$47,68 \pm 12,66^a$		$<0,001$
Dužina trajanja bolesti	$13,86 \pm 9,43$		$15,23 \pm 9,09$		$14,64 \pm 22,72$		0,249
Pol							
Muški	7	11,7	1	2,5	6	10,7	0,180 <sup>2</sup>
Ženski	54	88,5	39	97,5	50	89,3	

<sup>1</sup> t test, <sup>2</sup> Hi-kvadrat test, <sup>3</sup> Mann-Whitney test, <sup>a</sup> vs SLE  $p<0,05$ .



**Grafikon 2. Starost ispitanika i starost na početku bolesti u ispitivanim grupama**

Vrednosti NIS skale i pain DETECT skale se ne razlikuju statistički značajno u odnosu na ispitivane grupe ( $p=0,587$ , odnosno  $p=0,648$ ). Kod pacijenata sa SSc bilo je više onih sa limitiranom formom bolesti. (69,6% vs 30,4%) Klinički parametri u ispitivanim grupama dati su na tabeli 2. Negativan NIS i painDETECT test je imalo 34,4% pacijenata sa RA, 50,0% pacijenata sa SEL i 44,6% pacijenata sa SSc.

**Tabela 2. Klinički parametri u ispitivanim grupama**

Parametar	RA	SLE	SSc	$p^1$			
NIS	2,35±6,48	4,15±9,52	2,48±6,94	0,587			
painDETECT	6,07±6,52	7,00±10,43	6,39±7,92	0,648			
SSc podela							
Limitirana forma			39	69,6			
Difuzna forma			17	30,4			
painDETECT i NIS (negativan test)	21	34,4	20	50,0	25	44,6	0,264 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mann-Whitney test, <sup>2</sup> Hi-kvadrat test, <sup>a</sup> vs SEL  $p < 0,05$ . NIS = Neuropathy Impairment Score

## IV 2. NEUROFIZIOLOŠKI PARAMETRI

### IV 2.1. Tipovi i učestalost neuropatija na osnovu ENG nalaza u ispitivanim grupama

ENG nalaz se ne razlikuje statistički značajno između grupa bolesnika sa SLE, SSc i RA (Tabela 3). Patološki nalaz imalo je 23,3% pacijenata sa RA, 35,0% pacijenata sa SLE i 30,4% pacijenata sa SSc. U ispitivanoj populaciji ENG nalazom je registrovana periferna neuropatija kod 28,7% pacijenata. Najčešće je bila prisutna senzomotorna (18,5%), aksonska (23,6%), polineuropatija (23,6%), lakšeg stepena (17,8%). Učestalost ispitivanih ENG nalaza je bila ujednačena u odnosu na ispitivane grupe ( $p>0,05$ ).

Polineuropatija je prisutna kod 23,6% ukupne populacije, odnosno kod 18,0% pacijenata sa RA, 25,0% pacijenata sa SLE i 28,6% pacijenata sa SSc. Aksonska polineuropatija je dominirala u svim ispitanim grupama, dok je demijelinizaciona polineuropatija registrovana kod samo 3 pacijenta i to u grupi sa dijagnozom SLE. Mononeuritis multipleks je prisutan kod 3,2% ukupne populacije, odnosno kod 3,3% pacijenata sa RA, 7,5% pacijenata sa SLE. Sy karpalnog tunela je prisutan kod 10,2% ukupne populacije, odnosno kod 9,8% pacijenata sa RA, 10,0% pacijenata sa SLE i 10,7% pacijenata sa SSc. Sy tarznog tunela i HIDP su prisutni kod po 0,6% ukupne populacije odnosno kod po 2,5 pacijenata sa SLE. Teška forma neuropatije registrovana je samo kod jednog pacijenta u SSc grupi. (Tab 3.) U ispitivanoj populaciji 14,6% je imao kliničku formu, odnosno u 13,1% sa RA, 20,0% sa SEL i 12,5% sa SSc. U ispitivanoj populaciji 14,0% je imao subkliničku formu, odnosno u 9,8% sa RA, 15,0% pacijenata sa SLE i 17,9% sa SSc. Učestalost kliničkih i subkliničkih formi se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na ispitivane grupe ( $p=0,538$  odnosno  $p=0,734$ ). Moguće neuropatije tankih valakana su registrovane kod 30,6% ukupne populacije, odnosno kod 44,3% pacijenata sa RA, 15,0% pacijenata sa SLE i 26,8% pacijenata sa SSc. Utvrđeno je da se učestalost mogućih neuropatija tankih vlakana statistički značajno razlikuje u odnosu na ispitivane grupe ( $p=0,006$ ). Pacijenti sa RA imali su statistički značajno češće ovaj tip neuropatije u odnosu na pacijente sa SLE ( $p=0,004$ ).

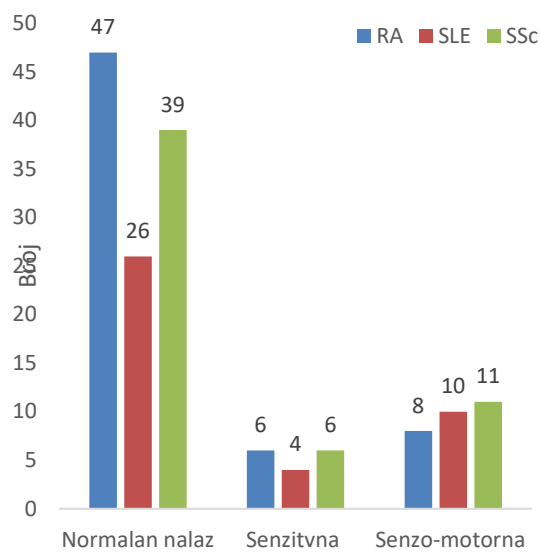


**Tabela 3. Tip neuropatije na osnovu ENG nalaza u odnosu na ispitivane grupe**

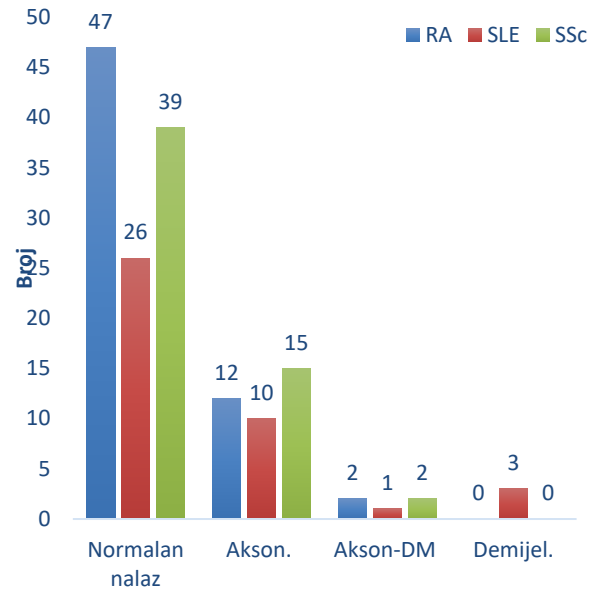
ENG nalaz	Ukupno		RA		SLE		SSc		p <sup>1</sup>
	N	%	N	%	n	%	N	%	
ENG 1									
Normalan nalaz	112	71,3	47	77,0	26	65,0	39	69,6	0,651
Senzitivna	16	10,2	6	9,8	4	10,0	6	10,7	
Senzo-motorna	29	18,5	8	13,3	10	25,0	11	19,6	
ENG 2									
Normalan nalaz	112	71,3	47	77,0	26	65,0	39	69,6	0,122
Aksonska	37	23,6	12	19,7	10	25,0	15	26,8	
Aksonskodemijelinizaciona	5	3,2	2	3,3	1	2,5	2	3,6	
Demijelinizaciona	3	1,9	0	0,0	3	7,5	0	0,0	
ENG 3									
Normalan nalaz	112	71,3	47	77,0	26	65,0	39	69,6	0,398
Polineuropatija	37	23,6	11	18,0	10	25,0	16	28,6	0,394
Mononeurittis multipleks	5	3,2	2	3,3	3	7,5	0	0,0	0,093
Carpal tunnel sy	16	10,2	6	9,8	4	10,0	6	10,7	0,987
Sy tarzalnog tunela	1	0,6	0	0,0	1	2,5	0	0,0	0,255
HIDP	1	0,6	0	0,0	1	2,5	0	0,0	0,255
ENG 4									
Normalan nalaz	112	71,3	47	77,0	26	65,0	39	69,6	0,718
Lakša	28	17,8	9	15,0	9	22,5	10	17,9	
Srednje teška	16	10,2	5	8,3	5	12,5	6	10,7	
Teška	1	0,6	0	0,0	0	0,0	1	1,8	
Neuropatija u ukupnoj populaciji	45	28,7	14	23,3	14	35,0	17	30,4	0,428
Klinicka forma	23	14,6	8	13,1	8	20,0	7	12,5	0,538
Subklinicka forma	22	14	6	9,8	6	15,0	10	17,9	0,734
Moguća neuropatija tankih vlakana	48	30,6	27 <sup>a</sup>	44,3	6	15,0	15	26,8	0,006

<sup>1</sup> Hi-kvadrat test, <sup>a</sup> vs SLE p<0,05, HIDP = Hronična inflamatorna demijelinizaciona polineuropatija, ENG 1-podela neuropatija u odnosu na funkcionalni tip vlakana, ENG 2-podela neuropatija na osnovu oštećenja aksona ili mijelina, ENG 3-podela neuropatija u odnosu na broj oštećenih nerava, ENG 4-podela neuropatija na osnovu ENG nalaza prema težini

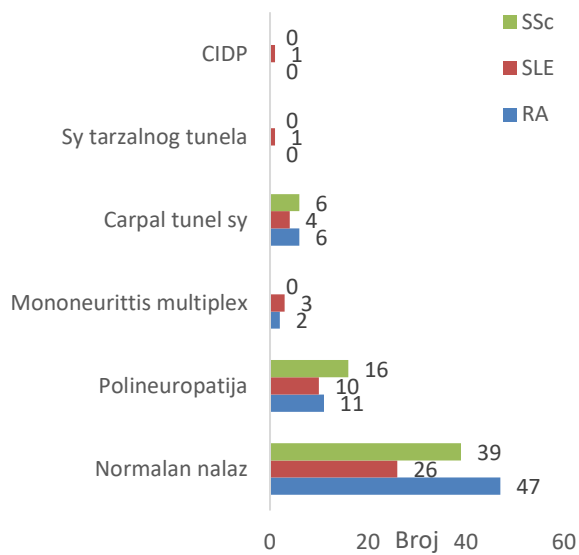
**ENG 1:**



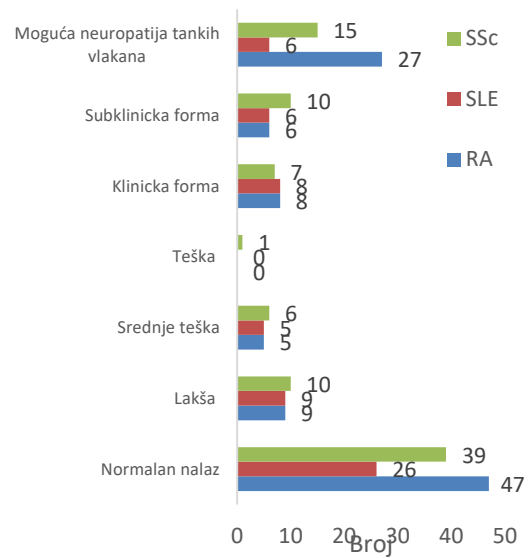
**ENG 2:**



**ENG 3:**

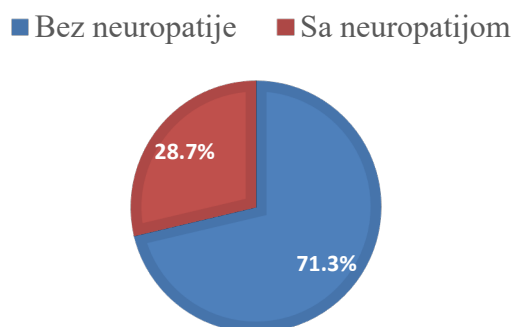


**ENG 4:**



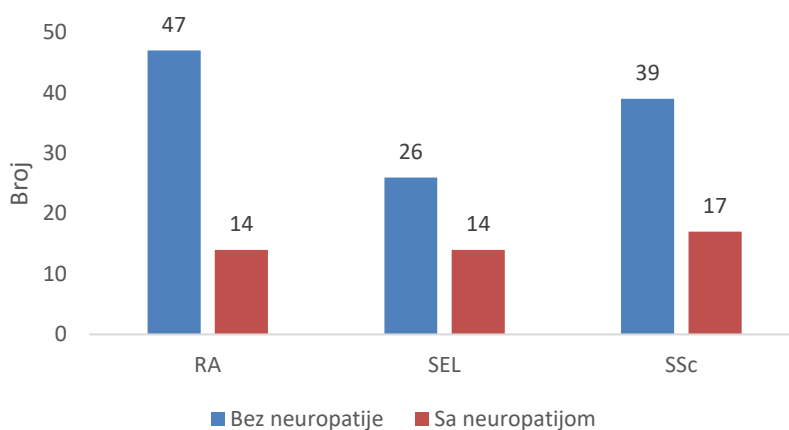
**Grafikon 3. Učestalost neuropatije u odnosu na ENG nalaz u ispitivanim grupama**

U ispitivanoj populaciji je 45 pacijenata imalo neuropatiju (28,7%) (Grafikon 4). Neuropatiju je imalo 41 pacijent ženskog pola i 4 pacijenta muškog pola.



**Grafikon 4. Učestalost neuropatije u ispitivanoj populaciji**

Neuropatija je utvrđena kod 14 pacijenata sa RA (23,0%), 14 pacijenata sa SLE (35,0%) i kod 17 pacijenata sa SSc (30,4%) (Grafikon 5). Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti neuropatija u odnosu na ispitivane grupe ( $p=0,396$ ).



**Grafikon 5. Učestalost neuropatija u odnosu na ispitivane grupe**

#### **IV 2.2. Senzitivnost elektrofizioloških parametara (amplitude, distalne latencije i brzine provođenja) u ispitivanoj populaciji**

Utvrđeno je da između ispitivanih grupa postoji statistički značajna razlika u amplitudi motornog n.ulnarisa ( $p=0,021$ ), senzitivnoj latenci ( $p=0,020$ ) i SBP ( $p=0,002$ ) n suralisa. Amplituda motornog n ulnarisa je statistički značajno veća kod RA u odnosu na SLE ( $p=0,011$ ) i SSc ( $p=0,046$ ). Senzitivna latenca n suralisa je statistički značajno manja kod RA u odnosu

na SLE ( $p=0,007$ ). SBP n suralisa je statistički značajno veća kod RA u odnosu na SLE ( $p=0,003$ ) i u odnosu na SSc ( $p=0,004$ ).

**Tabela 4. Amplituda, letenca i MBP kod ispitivanih nerava u odnosu na grupe**

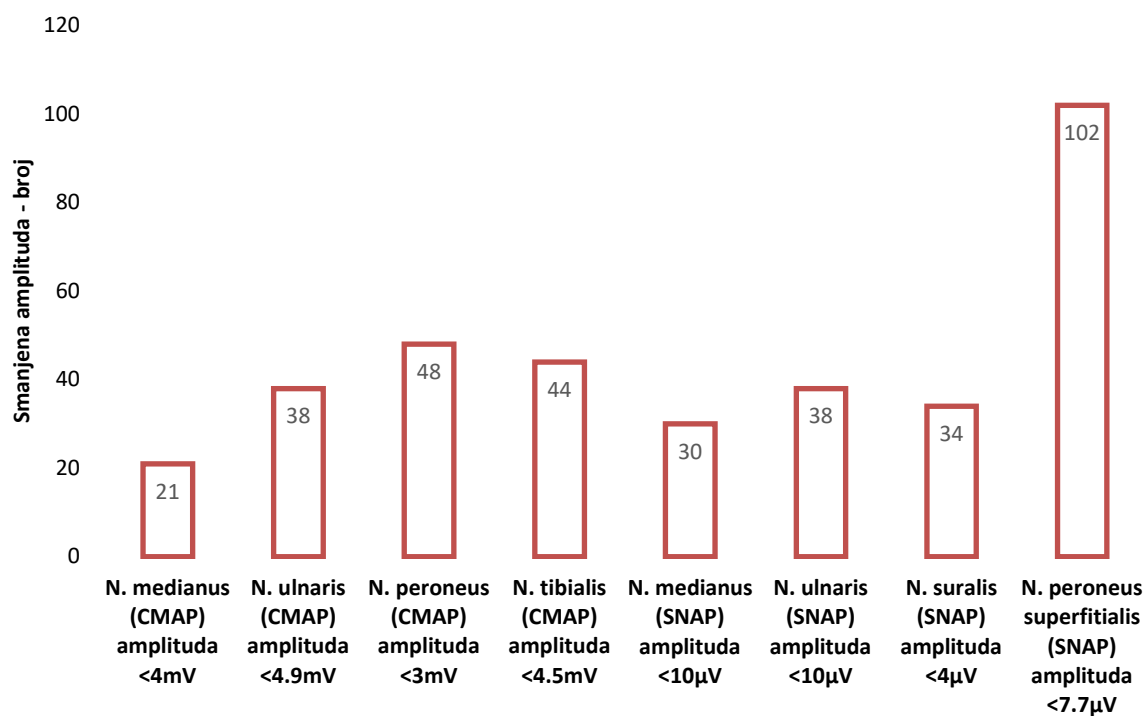
	RA	SLE	SScN	p <sup>1</sup>
<b>N medianus motorni</b>				
Amplituda D/L	8,07±2,29	7,79±3,27	7,69±3,20	0,335
MDL D/L	2,96±0,62	3,01±0,64	3,17±0,69	0,181
MBP D/L	57,48±5,65	58,84±6,40	57,02±5,34	0,397
<b>N ulnaris motorni</b>				
Amplituda D/L	9,94±10,87	8,11± 8,65 <sup>a</sup>	7,53±3,13 <sup>a</sup>	0,021
MDL D/L	2,33±0,51	2,53±0,61	2,40±0,48	0,052
MBP D/L	60,27±6,37	59,98±5,01	58,71±5,51	0,527
<b>N peroneus motorni</b>				
Amplituda D/L	4,85±2,64	4,70±2,36	4,69±2,20	0,937
MDL D/L	3,50±0,76	3,84±1,05	3,70±0,91	0,303
MBP D/L	45,22±8,57	44,97±9,94	44,21±7,60	0,217
<b>N tibialis motorni</b>				
Amplituda D/L	8,51±4,99	7,87±4,93	8,28±5,04	0,762
MDL D/L	4,39±0,82	4,65±1,02	4,79±0,99	0,116
MBP D/L	44,60±4,77	42,68±4,92	43,18±4,43	0,166
<b>N medianus senzorni</b>				
Amplituda D/L	25,23±15,81	31,19±23,90	29,49±22,99	0,470
SDL D/L	2,86±0,76	3,12±0,81	3,18±0,86	0,054
SBP D/L	59,36±11,53	55,34±12,07	54,31±12,29	0,119
<b>N ulnaris senzorni</b>				
Amplituda D/L	22,34±14,95	24,44±17,65	21,06±16,47	0,429
SDL D/L	2,57±0,61	2,69±0,62	2,72±0,64	0,258
SBP D/L	55,24±9,82	53,20±9,28	51,19±10,97	0,108
<b>N suralis</b>				
Amplituda D/L	8,15±6,87	8,27±6,16	8,26±6,16	0,916
SDL D/L	2,85±1,04	3,10±0,71 <sup>a</sup>	2,76±0,65	0,020
SBP D/L	53,32±10,78	47,33±10,02 <sup>a</sup>	47,46±12,13 <sup>a</sup>	0,002
<b>N peroneus superficijalis</b>				
Amplituda D/L	7,82±2,80	9,55±5,05	9,40±5,15	0,115
SDL D/L	3,00±0,94	2,63±0,43	2,85±0,64	0,073
SBP D/L	54,66±9,12	54,78±19,02	57,48±11,29	0,257

<sup>1</sup> Kruskal-Wallis-ov test, MDL- motorna distalna latencija, SDL-senzitivna distalna latencija, MBP-motorna brzina provođenja, SBP-senzitivna brzina provođenja, D/L (desni/levi)

Najsenzitivniji ENG parametri su bili amplituda i latenca, ali pre svega amplituda (Tabela 4). Najveće promene su evidentirane na amplitudi n. peroneus superfitialisa (65,0%), motornog n. peroneusa (30,6%) i n.tibialisa (28,0%). Smanjena amplituda ispitivanih nerava prikazana je na grafikonu 6.

**Tabela 5. Smanjena amplituda u ispitivanoj populaciji**

Amplituda	Broj	%
N. medianus (CMAP) amplitude <4Mv	21	13,4
N. ulnaris (CMAP) amplitude <4.9Mv	38	24,2
N. peroneus (CMAP) amplitude <3mV	48	30,6
N. tibialis (CMAP) amplitude <4.5mV	44	28,0
N. medianus (SNAP) amplitude <10μV	30	19,1
N. ulnaris (SNAP) amplitude <10μV	38	24,2
N. suralis (SNAP) amplitude <4μV	34	21,7
N. peroneus superfitialis (SNAP) amplitude <7.7μV	102	65,0



**Grafikon 6. Smanjena amplituda ispitivanih nerava u ispitivanoj populaciji**

Utvrđeno je da je smanjena amplituda senzitivnog n.medianus-a i n.ulnaris-a statistički značajno češća kod ženskog pola u odnosu na muški (p=0,018, odnosno p=0,018) Smanjena amplituda u ispitivanoj populaciji u odnosu na pol prikazana je na tabeli 6.

**Tabela 6. Smanjena amplituda u ispitivanoj populaciji u odnosu na pol**

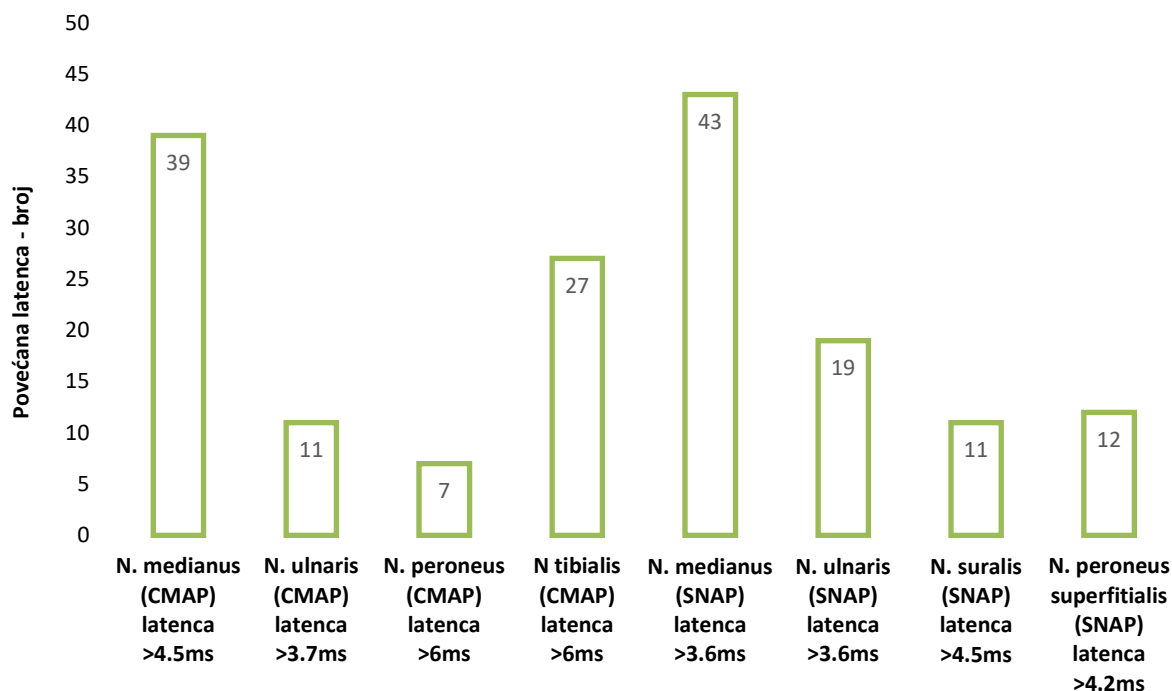
Amplituda	Muški pol		Ženski pol		p <sup>1</sup>
	Broj	%	Broj	%	
<i>N. medianus</i> (CMAP) amplitude <4mV	2	14,3	19	13,3	0,917
<i>N. ulnaris</i> (CMAP) amplitude <4.9mV	4	28,6	34	23,8	0,942
<i>N. peroneus</i> (CMAP) amplitude <3mV	3	21,4	45	31,5	0,436
<i>N. tibialis</i> (CMAP) amplitude <4.5mV	4	28,6	40	28,0	0,962
<i>N. medianus</i> (SNAP) amplitude <10μV	6	42,9	24	16,8	0,018
<i>N. ulnaris</i> (SNAP) amplitude <10μV	7	50,0	31	21,7	0,018
<i>N. suralis</i> (SNAP) amplitude <4μV	4	28,6	30	21,0	0,510
<i>N. peroneus superficialis</i> (SNAP) amplitude <7.7Mv	11	78,6	91	63,6	0,264

<sup>1</sup>Hi-kvadrat test

Produžena latenca je najčešća kod senzitivnog n.medianusa (27,4%) i motornog n.medianusa (24,8%)(Tabela 7). Kod ostalih nerava se javlja u kod manje od 10% ispitanika, osim kod n.tibialisa (17,2%) Produžena latencija ispitivanih nerava u ispitivanoj populaciji prikazana je na grafikonu 7.

**Tabela 7. Učestalost produžene latence u ispitivanoj populaciji**

Latenca	Broj	%
<i>N. medianus</i> (CMAP) latenca >4.5ms	39	24,8
<i>N. ulnaris</i> (CMAP) latenca >3.7ms	11	7,0
<i>N. peroneus</i> (CMAP) latenca >6ms	7	4,5
<i>N. tibialis</i> (CMAP) latenca >6ms	27	17,2
<i>N. medianus</i> (SNAP) latenca >3.6ms	43	27,4
<i>N. ulnaris</i> (SNAP) latenca >3.6ms	19	12,1
<i>N. suralis</i> (SNAP) latenca >4.5ms	11	7,0
<i>N. peroneus superficialis</i> (SNAP) latenca >4.2ms	12	7,6



**Grafikon 7. Produžena latenca ispitivanih nerava u ispitivanoj populaciji**

Utvrđeno je da se produžena latenca ispitivanih nerava ne razlikuje statistički značajno osim za motorni n.medianus ( $p=0,050$ ), kod koga je učestalost povećane distalne motorne latence statistički značajno veća kod muškaraca u odnosu na žene (50,0% vs 22,4%)(Tabela 8).

**Tabela 8. Učestalost produžene latence u ispitivanoj populaciji u odnosu na pol**

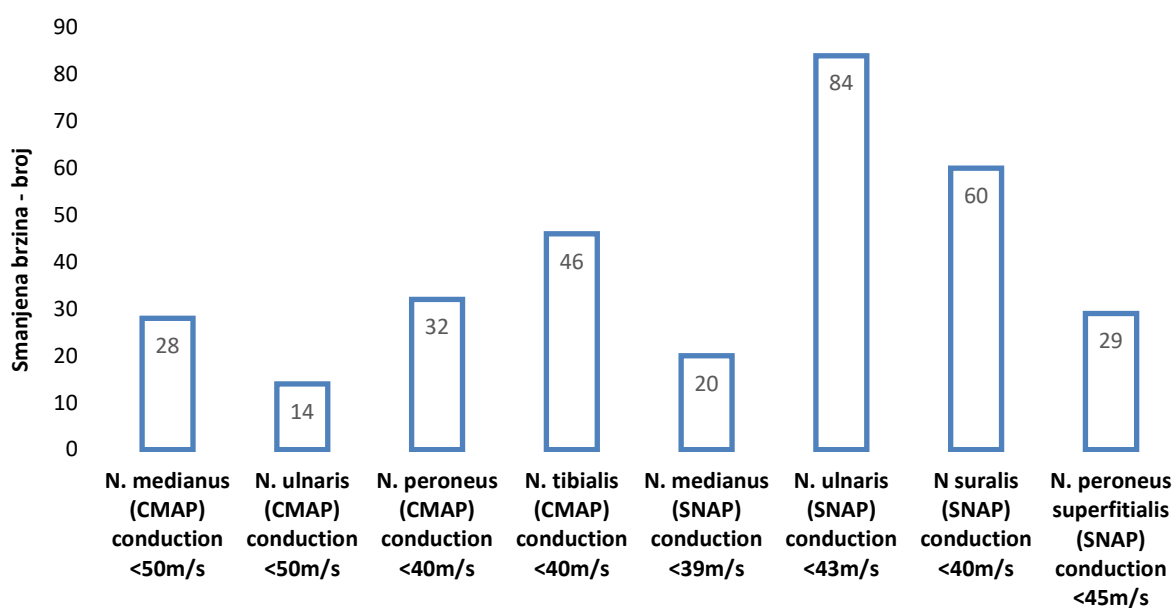
Latenca	Muški pol		Ženski pol		p <sup>1</sup>
	Broj	%	Broj	%	
N. medianus (CMAP) latenca >4.5ms	7	50,0	32	22,4	0,050
N. ulnaris (CMAP) latenca >3.7ms	1	7,1	10	7,0	1,000
N. peroneus (CMAP) latenca >6ms	0	0,0	7	4,9	1,000
N. tibialis (CMAP) latenca >6ms	4	28,6	23	16,1	0,418
N. medianus (SNAP) latenca >3.6ms	4	28,6	39	27,3	0,917
N. ulnaris (SNAP) latenca >3.6ms	2	14,3	17	11,9	0,793
N. suralis (SNAP) latenca >4.5ms	0	0,0	11	7,7	0,600
N. peroneus superficialis (SNAP) latenca >4.2ms	1	7,1	11	7,7	0,941

<sup>1</sup>Hi-kvadrat test

Smanjena brzina provođena je najčešća kod senzitivnog n.ulnarisa (53,5%), i kod n.suralisa (38,2%), zatim kod n.tibialisa (29,3%) (Tabela 9, Grafikon 8).

**Tabela 9. Smanjena brzina provođena u ispitivanoj populaciji**

Brzina	Broj	%
<i>N. medianus</i> (CMAP) conduction <50m/s	28	17,8
<i>N. ulnaris</i> (CMAP) conduction <50m/s	14	8,9
<i>N. peroneus</i> (CMAP) conduction <40m/s	32	20,4
<i>N. tibialis</i> (CMAP) conduction <40m/s	46	29,3
<i>N. medianus</i> (SNAP) conduction <39m/s	20	12,7
<i>N. ulnaris</i> (SNAP) conduction <43m/s	84	53,5
<i>N. suralis</i> (SNAP) conduction <40m/s	60	38,2
<i>N. peroneus superficialis</i> (SNAP) conduction <45m/s	29	18,5



**Grafikon 8. Smanjena brzina provođenja ispitivanih nerava u ispitivanoj populaciji**

Utvrđeno je da se učestalost smanjene brzine provođenja kod ispitivanih nerava ne razlikuje statistički značajno u odnosu na pol ( $p > 0,05$ ) Smanjena brzina provođenja u ispitivanoj populaciji u odnosu na pol prikazana je na tabeli 10.



**Tabela 10. Smanjena brzina provođena u ispitivanoj populaciji u odnosu na pol**

Brzina	Muški pol		Ženski pol		p <sup>1</sup>
	Broj	%	Broj	%	
<i>N. medianus</i> (CMAP) conduction <50m/s	5	35,7	23	16,1	0,143
<i>N. ulnaris</i> (CMAP) conduction <50m/s	2	14,3	12	8,4	0,805
<i>N. peroneus</i> (CMAP) conduction <40m/s	6	42,9	26	18,2	0,066
<i>N. tibialis</i> (CMAP) conduction <40m/s	5	35,7	41	28,7	0,807
<i>N. medianus</i> (SNAP) conduction <39m/s	1	7,1	19	13,3	0,812
<i>N. ulnaris</i> (SNAP) conduction <43m/s	5	35,7	79	55,2	0,264
<i>N. suralis</i> (SNAP) conduction <40m/s	5	35,7	55	38,5	1,000
<i>N. peroneus superficialis</i> (SNAP) conduction <45m/s	4	28,6	25	17,5	0,510

<sup>1</sup>Hi-kvadrat test

### IV 2. 3. Korelacija elektrofizioloških parametara u odnosu na painDETECT u ispitivanoj populaciji

Kod pacijenata sa RA utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u ENG nalazu na različitim nervima u odnosu na painDETECT ( $p>0,05$ ). ENG nalaz u odnosu na painDETECT kod pacijenata sa RA prikazan je na tabeli 11.

**Tabela 11. ENG nalaza u odnosu na painDETECT kod pacijenata sa RA**

Nerv	Parametar	Pain pozitivan	Pain negativan	p <sup>1</sup>
N. medianus	Amplituda	7,89±2,29	8,40±2,29	0,416
	MDL	2,95±0,69	2,98±0,48	0,843
	MBP	57,02±5,29	58,34±6,33	0,393
N.ulnaris	Amplituda	10,66±13,28	8,56±2,81	0,477
	MDL	2,38±0,53	2,25±0,48	0,339
	MBP	60,17±6,59	60,46±6,1	0,868
N.peroneus	Amplituda	4,50±2,33	5,50±3,08	0,163
	MDL	3,38±0,67	3,73±0,88	0,092
	MBP	44,82±10,2	45,97±4,08	0,623
N.tibialis	Amplituda	8,21±4,71	9,1±5,6	0,526
	MDL	4,46±0,79	4,24±0,86	0,332
	MBP	43,84±4,52	46,08±5,01	0,088
N.medianus senzorni	Amplituda	23,92±16,27	27,76±14,93	0,372
	SDL	2,83±0,81	2,9±0,67	0,744
	SBP	59,85±10,98	58,42±12,74	0,649
N.ulnaris senzorni	Amplituda	22,03±15,39	22,93±14,43	0,825
	SDL	2,55±0,65	2,60±0,55	0,778
	SBP	55,58±10,15	54,6±9,36	0,715
N.suralis	Amplituda	8,02±5,71	8,39±8,84	0,848
	SDL	3,01±1,22	2,54±0,43	0,100
	SBP	51,61±10,99	56,49±9,86	0,103
N.peroneus superficialis	Amplituda	7,75±3,16	7,93±2,04	0,821
	SDL	3,13±1,12	2,76±0,35	0,158
	SBP	53,69±10,54	56,45±5,42	0,280

<sup>1</sup>Mann-Whitney test MDL- motorna distalna latencija, SDL-senzitivna distalna latencija, MBP-motorna brzina provođenja, SBP-senzitivna brzina provođenja

Kod pacijenata sa SLE utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u odnosu na painDETECT kod sledećih elektrofizioloških parametara: motorna distalna latencija n.ulnaris-a ( $p=0,008$ ), amplituda n.peroneus-a ( $p=0,025$ ) i MBP ( $p=0,016$ ). distalna motorna latencija n.tibialis-a ( $p=0,040$ ) i MBP ( $p=0,003$ ); distalna senzitivna latencija N.suralis-a ( $p=0,006$ );

distalna senzitivna latencija n.peroneus superficialis-a(p=0,049), SBP (p=0,004). ENG nalaz u odnosu na painDETECT kod pacijenata sa SLE prikazan je na tabeli 12.

**Tabela 12. ENG nalaza u odnosu na painDETECT kod pacijenata sa SLE**

Nerv	Parametar	Pain pozitivan	Pain negativan	p <sup>1</sup>
N. medianus	Amplituda	7,26±2,93	8,27±3,55	0,338
	MDL	3,2±0,72	2,84±0,53	0,082
	MBP	59,06±7,76	58,63±5,05	0,834
N.ulnaris	Amplituda	6,87±3,9	9,23±11,37	0,394
	MDL	2,79±0,75	2,30±0,31	0,008
	MBP	59,71±5,75	60,22±4,37	0,754
N.peroneus	Amplituda	3,8±1,8	5,48±2,54	0,025
	MDL	4,08±1,23	3,63±0,82	0,177
	MBP	41,07±12,27	48,5±5,45	0,016
N.tibialis	Amplituda	6,4±4,34	9,14±5,15	0,083
	MDL	5,01±1,16	4,35±0,79	0,040
	MBP	40,23±5,6	44,79±3,06	0,003
N.medianus senzorni	Amplituda	25,49±20,52	36,34±26,01	0,154
	SDL	3,33±0,93	2,94±0,65	0,129
	SBP	52,09±12,28	58,28±11,37	0,106
N.ulnaris senzorni	Amplituda	21,08±14,65	27,48±19,84	0,257
	SDL	2,73±0,67	2,65±0,59	0,659
	SBP	52,65±9,21	53,7±9,54	0,725
N.suralis	Amplituda	8,62±8,1	7,99±4,2	0,089
	SDL	3,31±0,86	2,92±0,51	0,006
	SBP	42,49±10,61	51,26±7,73	0,503
N.peroneus superficialis	Amplituda	10,35±5,12	9,1±5,08	0,545
	SDL	2,64±0,39	2,62±0,46	0,049
	SBP	52,35±23,45	56,4±15,82	0,004

<sup>1</sup>Mann-Whitney test MDL- motorna distalna latencija, SDL-senzitivna distalna latencija, MBP-motorna brzina provođenja, SBP-senzitivna brzina provođenja

Kod pacijenata sa SSc utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u odnosu na painDETECT kod sledećih elektrofizioloških parametara: distalna motorna latencija n.medianus-a (p=0,003) i MBP (p=0,044); distalna motorna latencija n.ulnaris-a (p=0,036); amplituda senzitivnog neurograma n.medianus-a (p=0,032), distalna senzitivna latencija (p<0,001) i SBP (p<0,001); distalna senzitivna latencija n.peroneus superficialis-a (p=0,049), SBP (p=0,004) , amplituda senzitivnog neurograma n.ulnaris-a (p=0,042), distalna senzitivna latencija (p=0,001) i SBP (p<0,0001). ENG nalaz u odnosu na painDETECT kod pacijenata sa SSc prikazan je na tabeli 13.

**Tabela 13. ENG nalaza u odnosu na painDETECT kod pacijenata sa SSc**

Nerv	Parametar	Pain pozitivan	Pain negativan	p <sup>1</sup>
N. medianus	Amplituda	7,27±3,48	8,19±2,82	0,287
	MDL	3,42±0,73	2,89±0,53	0,003
	MBP	55,69±4,23	58,56±6,12	0,044
N.ulnaris	Amplituda	6,88±2,76	8,29±3,42	0,093
	MDL	2,53±0,55	2,26±0,35	0,036
	MBP	58,16±6,35	59,33±4,38	0,434
N.peroneus	Amplituda	4,6±2,67	4,78±1,57	0,758
	MDL	3,88±1,08	3,5±0,62	0,114
	MBP	43,91±9,98	44,56±3,36	0,752
N.tibialis	Amplituda	7,86±5,62	8,77±4,34	0,506
	MDL	4,92±1,09	4,65±0,86	0,308
	MBP	43,45±4,86	42,88±3,96	0,632
N.medianus senzorni	Amplituda	23,4±14,38	36,51±28,77	0,032
	SDL	3,53±0,94	2,77±0,52	0,000
	SBP	49,27±12,49	60,13±9,25	0,000
N.ulnaris senzorni	Amplituda	16,92±10,95	25,84±20,34	0,042
	SDL	2,96±0,72	2,44±0,39	0,001
	SBP	46,39±9,64	56,73±9,85	0,000
N.suralis	Amplituda	8,16±7,15	8,37±5,12	0,906
	SDL	2,79±0,77	2,72±0,52	0,708
	SBP	44,2±13	50,73±10,45	0,051
N.peroneus superficialis	Amplituda	8,89±2,9	9,81±6,46	0,554
	SDL	2,92±0,66	2,8±0,63	0,514
	SBP	56,02±12,94	58,65±9,9	0,444

<sup>1</sup>Mann-Whitney test MDL- motorna distalna latencija, SDL-senzitivna distalna latencija, MBP-motorna brzina provođenja, SBP-senzitivna brzina provođenja

### IV 3. AKTIVNOST BOLESTI

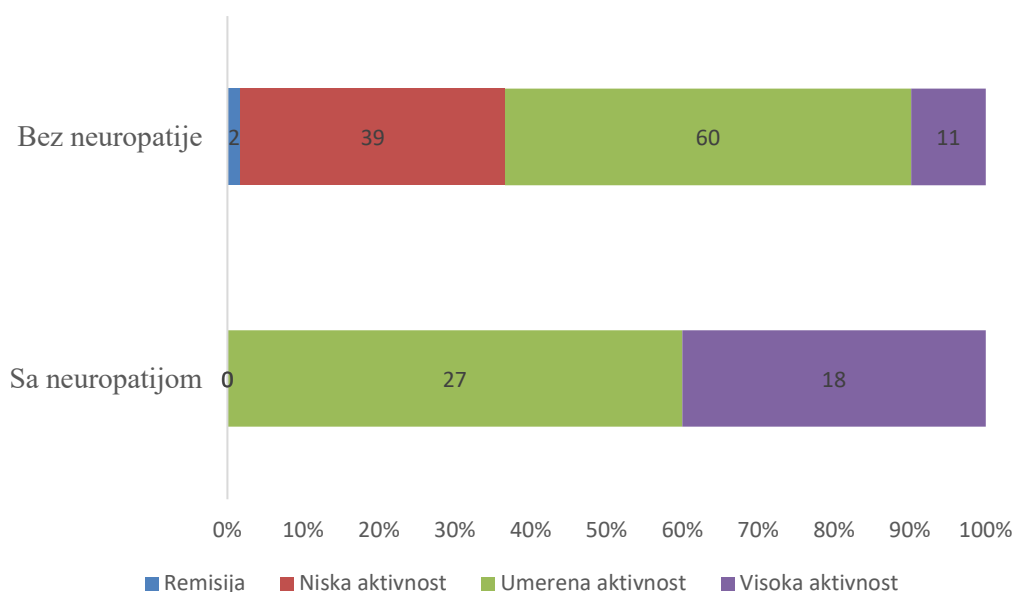
#### IV 3. 1. Korelacija aktivnosti bolesti, NIS i painDETECT testa u odnosu na prisustvo neuropatije

U ukupnoj populaciji, postoji statistički značajna povezanost aktivnosti bolesti i pojave neuropatije ( $p < 0,001$ ). Visoka aktivnost je prisutna kod 40,0% pacijenata sa neuropatijom i 9,8% pacijenata bez neuropatije. Aktivnost bolesti, učestalost negativnog NIS i painDETECT testa u ukupnoj populaciji prikazan je na tabeli 14 i aktivnost bolesti u odnosu na prisustvo neuropatije prikazan je na grafikonu 9. Učestalost negativnog NIS i painDETECT testa su statistički značajno češće kod pacijenata bez neuropatije (99,1 vs 48,9%, odnosno 57,1% vs 8,9%) ( $p < 0,0001$  za oba). Pacijenti koji su imali negativan NIS i painDETECT test su statistički značajno češći u grupi bez neuropatije (56,3% vs 6,7%) ( $p < 0,0001$ ).

**Tabela 14. Aktivnost bolesti, učestalost negativnog NIS i painDETECT testa u ukupnoj populaciji**

	Sa neuropatijom		Bez neuropatije		p <sup>1</sup>
Remisija	0	0,0	2	1,8	<0,001
Niska aktivnost	0	0,0	39	34,8	
Umerena aktivnost	27	60,0	60	53,6	
Visoka aktivnost	18	40,0	11	9,8	
NIS negativan	22	48,9	111	99,1	<0,001
Pain DETECT negativan	4	8,9	64	57,1	<0,001
PainDETECT i NIS negativan	3	6,7	63	56,3	<0,001

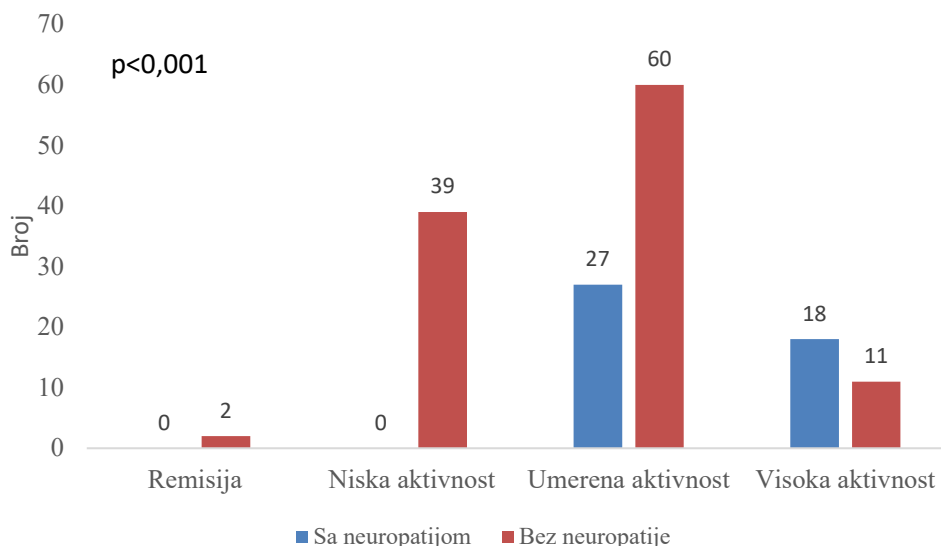
<sup>1</sup> Hi-kvadrat test



**Grafikon 9. Aktivnost bolesti u odnosu na prisustvo neuropatije**

Pacijenti sa neuropatijom u sve tri grupe bili su statistički značajno stariji u odnosu na pacijente bez neuropatije ( $p=0,006$ ,  $p=0,004$ , odnosno  $p=0,001$ ). Dužina trajanja bolesti u sve tri grupe bila je veća u grupi pacijenata sa neuropatijom, ali bez statističke značajnosti. Kod RA pacijenata sa neuropatijom statistički značajno češća je visoka aktivnost bolesti (64,3% vs 2,1%  $p<0,001$ ). NIS i painDETECT su statistički značajno veći kod RA pacijenata sa neuropatijom ( $p<0,001$  za oba). Pacijenti sa neuropatijom u sve tri grupe imali su statistički značajno veće vrednosti NIS i painDETECT u odnosu na pacijente bez neuropatije ( $p<0,001$  za sve). Većina pacijenata sa neuropatijom je imala umerenu (60,0%) i visoku aktivnost bolesti (40,0%). U grupi bez neuropatije većina pacijenata je imala umerenu aktivnost bolesti (53,6%). Aktivnost bolesti se statistički značajno razlikuje u odnosu na prisustvo neuropatije ( $p<0,001$ ). U grupi sa RA, postoji povezanost aktivnosti bolesti sa pojavom neuropatije ( $p<0,001$ ). Visoka

aktivnost je prisutna kod 64,3% pacijenata sa neuropatijom i 2,1% pacijenata bez neuropatije (Tabela 15, Grafikon 10). Aktivnost bolesti u odnosu na prisustvo neuropatije data je u na grafikonu 9 a aktivnost bolest u odnosu na neuropatiju kod RA populacije bolesnika prikazana je na grafikonu 10.



**Grafikon 10. Aktivnost bolesti kod RA pacijenata u odnosu na prisustvo neuropatija**

**Tabela 15. Demografske i kliničke karakteristike kod pacijenata sa RA**

	Sa neuropatijom		Bez neuropatije		p <sup>1</sup>
Starost	67,36±7,32		58,63±10,69		0,006
Dužina trajanja bolesti	15,82±11,78		13,27±8,66		0,889 <sup>2</sup>
DAS 28					
Remisija	0	0,0	2	4,3	<0,001 <sup>3</sup>
Niska	0	0,0	10	21,3	
Umerena	5	35,7	34	72,3	
Visoka	9	64,3	1	2,1	
NIS (pozitivan)	10,07±10,34		0±0,00		<0,001 <sup>2</sup>
NIS (negativan)	6	42,9	47	100,0	<0,001 <sup>3</sup>
painDETECT (pozitivan)	13,79±7,78		3,72±3,76		<0,001 <sup>2</sup>
painDETECT (negativan)	1	7,1	20	42,6	0,022 <sup>3</sup>

<sup>1</sup> t test, <sup>2</sup> Hi-kvadrat test, <sup>3</sup> Mann-Whitney test,

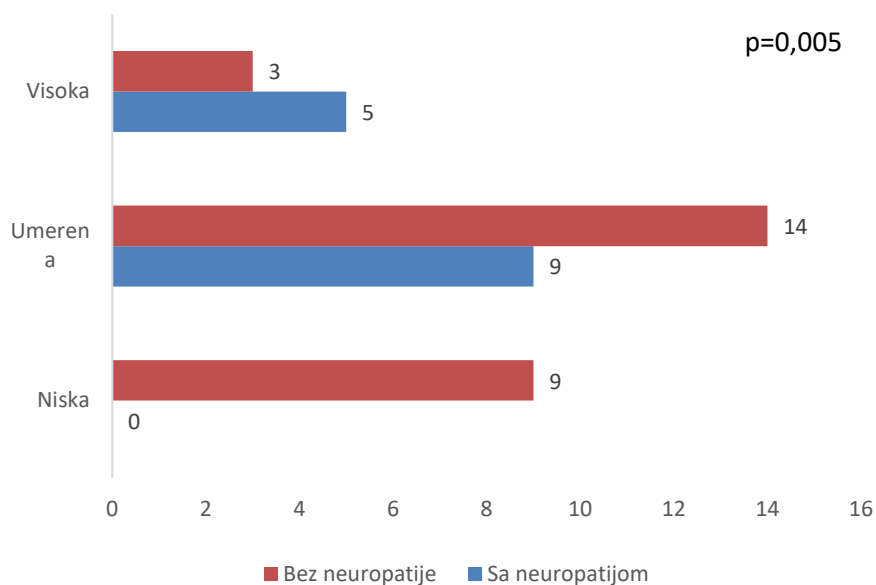
U grupi sa SLE, postoji povezanost aktivnosti bolesti sa pojavom neuropatije (p=0,005) (Grafikon 11). Visoka aktivnost je prisutna kod 35,7% pacijenata sa neuropatijom i 11,5% pacijenata bez neuropatije. Demografske i kliničke karakteristike kod pacijenata sa SLE prikazane su na tabeli 16. Negativan NIS je prisutan kod 42,9% pacijenata sa neuropatijom i svih SLE pacijenata bez neuropatije (p<0,001). Vrednost NIS-a je statistički značajno veća kod pacijenata sa neuropatijom u odnosu na pacijente bez neuropatije (p<0,001). Negativan

PainDetect je prisutan kod 7,1% pacijenata sa neuropatijom i 76,9% pacijenata bez neuropatije ( $p < 0,001$ ). Vrednost PainDETECT su statistički značajno veća kod pacijenata sa neuropatijom u odnosu na pacijente bez neuropatije ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 16. Demografske i kliničke karakteristike kod pacijenata sa SLE**

Karakteristika	Sa neuropatijom		Bez neuropatije		p <sup>1</sup>
Starost	55,29±6,53		47,00±8,87		0,004
Dužina trajanja bolesti	16,57±12,52		14,50±6,78		0,726 <sup>3</sup>
SLEDAI					
Niska	0	0,0	9	34,6	0,005 <sup>2</sup>
Umerena	9	64,3	14	53,8	
Visoka	5	35,7	3	11,5	
NIS (pozitivan)	11,86±13,16		0,00		<0,001 <sup>3</sup>
NIS (negativan)	6	42,9	26	100,0	<0,001 <sup>2</sup>
painDETECT (pozitivan)	17,36±11,41		1,42±3,13		<0,001 <sup>3</sup>
painDETECT (negativan)	1	7,1	20	76,9	<0,001 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> t test, <sup>2</sup> Hi-kvadrat test, <sup>3</sup> Mann-Whitney test, <sup>a</sup> vs SEL  $p < 0,05$ .



**Grafikon 11. Aktivnost bolesti u odnosu na prisustvo neuropatije kod pacijenata sa SLE**

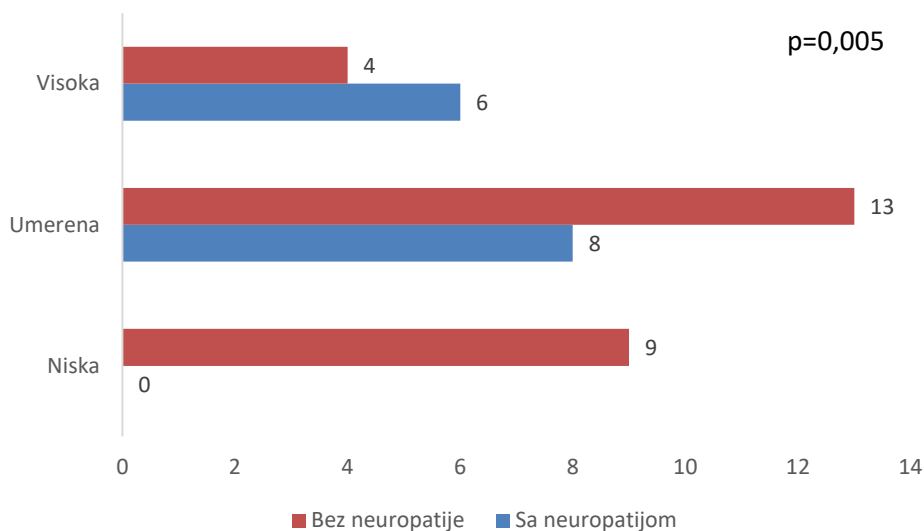
U grupi sa SSc, pacijenti sa neuropatijom su statistički značajno stariji u odnosu na pacijente bez neuropatije ( $p = 0,001$ ). Postoji statistički značajna povezanost aktivnosti bolesti sa pojavom neuropatije ( $p = 0,005$ ) (Grafikon 12). Visoka aktivnost je prisutna kod 42,9% pacijenata sa neuropatijom i 15,4% pacijenata bez neuropatije. (Tabela 17). Vrednost NIS je statistički značajno veća kod pacijenata sa neuropatijom ( $p < 0,001$ ). Negativan NIS je statistički značajno

češći kod pacijenata bez neuropatije (97,4% vs 58,8%) ( $p=0,001$ ). Vrednost painDETECT-a je statistički značajno veća kod pacijenata sa neuropatijom ( $p<0,001$ ). Negativan painDETECT je statistički značajno češći kod pacijenata bez neuropatije (61,5% vs 11,8) ( $p=0,001$ ). Demografske i kliničke karakteristike kod pacijenata sa SSc date su na tabeli 17, a aktivnost bolesti u odnosu na prisustvo neuropatije kod SSc populacije bolesnika prikazana je na grafikonu 12.

**Tabela 17. Demografske i kliničke karakteristike kod pacijenata sa SSc**

Karakteristika	Sa neuropatijom		Bez neuropatije		$p^1$
Starost	64,53±5,39		56,46±11,16		0,001
Dužina trajanja bolesti	15,06±11,20		10,65±9,10		0,141 <sup>3</sup>
Valentini	5,06±1,38		4,19±2,00		0,058 <sup>3</sup>
Aktivnost bolesti					
Niska	0	0,0	9	34,6	0,005 <sup>2</sup>
Umerena	8	57,1	13	50,0	
Visoka	6	42,9	4	15,4	
NIS (pozitivan)	7,94±10,92		0,10±0,64		<0,001 <sup>3</sup>
NIS (negativan)	10	58,8	38	97,4	0,001 <sup>2</sup>
painDETECT (pozitivan)	12,76±8,47		3,62±5,86		<0,001 <sup>3</sup>
pain DETECT (negativan)	2	11,8	24	61,5	0,002 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> t test, <sup>2</sup> Hi-kvadrat test, <sup>3</sup> Mann-Whitney test, <sup>a</sup> vs SEL  $p<0,05$ .



**Grafikon 12. Aktivnost bolesti u odnosu na prisustvo neuropatije kod pacijenata sa SSc**



**IV 3. 2. Uticaj starosti na elektrofiziološke parametre**

Korelaciona analiza je korišćena za procenu povezanosti starosti sa ENG nalazom kod pacijenata sa RA i dobijeni su sledeći rezultati: kod motornog n.medianusa amplituda je statistički značajno negativno povezana sa starošću ( $r=-0,361$ ,  $p=0,004$ ), a sa motornom latencom postoji statistički značajna pozitivna korelacija ( $r=0,461$ ,  $p<0,001$ ). Kod n.ulnarisa motorna latenca je statistički značajno pozitivno povezana sa starošću ( $r=0,318$ ,  $p=0,013$ ). Kod senzitivnog n.medianusa SB je statistički značajno negativno povezana sa starošću ( $r=-0,326$ ,  $p=0,010$ ), a sa senzitivnom latencom postoji statistički značajna pozitivna korelacija ( $r=0,309$ ,  $p=0,015$ ). Kod n.suralisa postoji statistički značajna pozitivna korelacija sa senzitivnom latencom ( $r=0,340$ ,  $p=0,009$ ), a statistički značajna negativna korelacija sa SBP ( $r=-0,345$ ,  $p=0,008$ ) i sa amplitudom ( $r=-0,356$ ,  $p=0,006$ ). Kod n.peroneus superficijalisa postoji statistički značajna pozitivna korelacija starosti sa senzitivnom latencom ( $r=0,307$ ,  $p=0,020$ ), a statistički značajna negativna korelacija sa SBP ( $r=-0,361$ ,  $p=0,006$ ) i sa amplitudom ( $r=-0,304$ ,  $p=0,021$ ). Kod n.peroneusa postoji statistički značajna pozitivna korelacija motorne latence i starosti ( $r=0,277$ ,  $p=0,030$ ) U tabeli 18 prikazana je povezanost starosti i ENG nalaza kod RA bolesnika

**Tabela 18. Povezanost starosti i ENG nalaza kod pacijenata sa RA (korelaciona analiza)**

RA grupa	Parametar	N.Medianus	N.Ulnaris	N.Peroneus	N.Tibialis	N. Medianus Senzorni	N.Ulnaris Senzorni	N. Suralis	N. peroneus superficijalis
Amplituda	R	<b>-0,361**</b>	-0,076	-0,236	-0,201	-0,172	-0,043	<b>-0,356**</b>	<b>-0,304*</b>
	P	<b>0,004</b>	0,560	0,070	0,128	0,185	0,741	<b>0,006</b>	<b>0,021</b>
MDL/SDL	R	<b>0,436**</b>	<b>0,318*</b>	0,014	0,133	<b>,309*</b>	<b>,315*</b>	<b>0,340**</b>	<b>0,307*</b>
	P	<b>0,000</b>	<b>0,013</b>	0,914	0,315	<b>0,015</b>	<b>0,013</b>	<b>0,009</b>	<b>0,020</b>
				DM	DM				
MBP/SBP	R	-0,086	-0,127	-0,192	-0,116	<b>-0,326*</b>	-0,220	<b>-0,345**</b>	<b>-0,361**</b>
	P	0,509	0,331	0,139	0,380	<b>0,010</b>	0,088	<b>0,008</b>	<b>0,006</b>
						SB	SB		

\* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$ , MDL- motorna distalna latencija, SDL-senzitivna distalna latencija, MBP-motorna brzina provođenja, SBP-senzitivna brzina provođenja

Korelaciona analiza je korišćena za procenu povezanosti starosti sa ENG nalazom kod pacijenata SLE i dobijeni su sledeći rezultati. Kod n.tibialisa postoji statistički značajna negativna korelacija MB i starosti ( $r=-0,317$ ,  $p=0,049$ ). Kod senzitivnog n.medianusa amplituda je statistički značajno negativno povezana sa starošću ( $r=-0,323$ ,  $p=0,042$ ). Kod

n.suralisa postoji statistički značajna negativna korelacija sa amplitudom ( $r=-0,332$ ,  $p=0,042$ ). Kod n.peroneus superficijalisa postoji statistički značajna negativna korelacija sa SBP ( $r=-0,415$ ,  $p=0,013$ ). Kod n.peroneusa postoji statistički značajna pozitivna korelacija starosti sa amplitudom ( $r=0,316$ ,  $p=0,050$ ) i motornom latencom ( $r=0,377$ ,  $p=0,017$ ) Povezanost starosti i ENG nalaza kod pacijenata sa SLE prikazani su na tabeli 19.

**Tabela 19. Povezanost starosti i ENG nalaza kod pacijenata sa SLE (korelaciona analiza)**

SLE grupa	Parametar	N.Medianus	N.Ulnaris	N.Peroneus	N.Tibialis	NmedianusSe nzorni	N.Ulnaris Senzorni	N. Suralis	N. peroneus superficijalis
Amplituda	R	-0,012	-0,040	-0,088	-0,061	<b>-,323*</b>	-0,238	<b>-,332*</b>	-0,291
	P	0,943	0,808	0,595	0,711	<b>0,042</b>	0,139	<b>0,042</b>	0,101
MDL/SDL	R	0,077	0,181	-0,008	0,280	0,020	-0,012	-0,054	0,080
	P	0,636	0,264	0,959	0,084	0,904	0,940	0,748	0,665
MBP/SBP				DM	DM				
	R	-0,181	-0,156	-0,282	<b>-,317*</b>	-0,095	-0,003	-0,029	<b>-,415*</b>
	P	0,264	0,337	0,077	<b>0,049</b>	0,558	0,985	0,863	<b>0,013</b>
						SB	SB		

\* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$ , MDL- motorna distalna latencija, SDL-senzitivna distalna latencija, MBP-motorna brzina provođenja, SBP-senzitivna brzina provođenja

Korelaciona analiza je korišćena za procenu povezanosti starosti sa ENG nalazom kod pacijenata SSc i dobijeni su sledeći rezultati. Kod n.medianusa amplituda je statistički značajno negativno povezana sa starosti ( $r=-0,436$ ,  $p=0,001$ ), a sa motornom latencom postoji statistički značajna pozitivna korelacija ( $r=0,311$ ,  $p=0,020$ ). Kod n.peroneusa i n.tibialisa amplituda je statistički značajno negativno povezana sa starošću ( $r=-0,308$ ,  $p=0,022$ , odnosno  $r=-0,511$ ,  $p<0,001$ ). Kod senzitivnog n.medianusa amplituda je statistički značajno negativno povezana sa starosti ( $r=-0,329$ ,  $p=0,013$ ), a sa senzitivnom latencom postoji statistički značajna pozitivna korelacija ( $r=0,451$ ,  $p<0,001$ ). Kod n.suralisa postoji statistički značajna pozitivna korelacija sa distlnom senzitivnom latencom( $r=0,321$ ,  $p=0,020$ ), a statistički značajna negativna korelacija sa SBP ( $r=-0,457$ ,  $p=0,001$ ). Kod n.peroneus superficijalisa postoji statistički značajna pozitivna korelacija sa senzitivnom latencom ( $r=0,395$ ,  $p=0,007$ ), a statistički značajna negativna korelacija sa SBP ( $r=-0,361$ ,  $p=0,015$ ). Povezanost starosti i ENG nalaza kod pacijenata sa SSc prikazani su na tabeli 20.

Tabela 20. Povezanost starosti i ENG nalaza kod pacijenata sa SSc (korelaciona analiza)

SSc grupa	Parametar	N.Medianus	N.Ulnaris	N.Peroneus	N.Tibialis	NmedianusSe nzorni	N.Ulnaris Senzorni	N. Suralis	N. peroneus superficialis
Amplituda	R	<b>-0,436**</b>	-0,109	<b>-0,308*</b>	<b>-0,511**</b>	<b>-0,329*</b>	-0,111	-0,190	-0,084
	P	<b>0,001</b>	0,425	<b>0,022</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,013</b>	0,415	0,177	0,581
MDL/SDL	R	<b>0,311*</b>	0,257	0,168	0,000	<b>0,451**</b>	0,172	<b>0,321*</b>	<b>0,395**</b>
	P	<b>0,020</b>	0,056	0,220	0,999	<b>&lt;0,001</b>	0,205	<b>0,020</b>	<b>0,007</b>
				DM	DM			DM	
MBP/SBP	R	-0,141	0,021	-0,223	-0,037	<b>-0,533**</b>	-0,175	<b>-0,457**</b>	<b>-0,361*</b>
	P	0,301	0,878	0,098	0,787	<b>&lt;0,001</b>	0,196	<b>0,001</b>	<b>0,015</b>
						SB	SB		

r- koeficijent korelacije, \*p<0,05, \*\*p<0,01 MDL- motorna distalna latencija, SDL- senzitivna distalna latencija, MBP-motorna brzina provođenja, SBP-senzitivna brzina provođenja

### IV 3. 3. Korelacija elektrofizioloških parametara (ENG) u odnosu na aktivnost bolesti

Kod pacijenata sa RA, utvrđeno je da se nalaz ENG statistički značajno razlikuje u odnosu na aktivnost bolesti kod n.ulnarisa – amplituda ( $p=0,020$ ). Statistički značajna razlika postoji između niske i visoke aktivnosti: za n.ulnaris – amplituda ( $p=0,005$ ). ENG nalaz u odnosu na aktivnost bolesti kod pacijenata sa RA prikazan je na tabeli 21.

**Tabela 21. ENG nalaza u odnosu na aktivnost bolesti kod pacijenata sa RA**

Nerv	Parametar	Niska aktivnost	Umerena aktivnost	Visoka aktivnost	$p^1$
N. medianus	Amplituda	8,63±2,18	8,2±2,28	6,86±2,23	0,171
	MDL	3,17±0,8	2,89±0,5	3,02±0,81	0,509
	MBP	58,1±5,73	57,39±5,95	57,07±4,71	0,888
N.ulnaris	Amplituda	10,72±3,86	10,55±13,33	6,61±2,19	0,020
	MDL	2,18±0,24	2,34±0,55	2,51±0,6	0,231
	MBP	60,12±6,45	60,74±6,75	58,62±4,86	0,724
N.peroneus	Amplituda	6,3±3,04	4,66±2,37	3,84±2,66	0,111
	MDL	3,43±0,69	3,61±0,74	3,17±0,88	0,269
	MBP	47,42±3,51	44,12±9,19	46,89±10,19	0,487
N.tibialis	Amplituda	9,71±3,57	8,46±5,43	7,29±4,86	0,256
	MDL	4,32±0,73	4,36±0,87	4,6±0,74	0,601
	MBP	46,13±2,93	44,55±5,53	42,93±2,76	0,151
N.medianus senzorni	Amplituda	23,52±11,74	26,15±17,87	23,75±11,8	1,000
	SDL	2,58±0,49	2,89±0,78	3,05±0,95	0,326
	SBP	64,14±9,72	58,42±11,01	57,29±14,83	0,251
N.ulnaris senzorni	Amplituda	21,86±15,49	22,71±15,31	21,48±14,36	0,994
	SDL	2,44±0,46	2,55±0,57	2,78±0,89	0,614
	SBP	57,13±7,55	55,39±10,28	52,38±10,65	0,579
N.suralis	Amplituda	7,93±4,95	8,66±7,99	6,31±3,24	0,633
	SDL	2,49±0,37	2,79±0,65	3,6±2,19	0,171
	SBP	57,3±7,56	53,18±9,76	48,01±17,05	0,211
N.peroneus superficialis	Amplituda	7,98±2,29	7,69±3,12	8,16±2,02	0,870
	SDL	2,65±0,67	2,95±0,49	3,75±2,08	0,055
	SBP	57,53±7,64	54,51±7,59	51,08±15,76	0,177

<sup>1</sup>Mann-Whitney test MDL- motorna distalna latencija, SDL-senzitivna distalna latencija, MBP-motorna brzina provođenja, SBP-senzitivna brzina provođenja

Kod pacijenata sa SLE, utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima ENG nalaza u odnosu na aktivnost bolesti kod različitih nerava ( $p>0,05$ ). ENG nalaz u odnosu na aktivnost bolesti kod pacijenata sa SLE prikazan je na tabeli 22.

**Tabela 22. ENG nalaza u odnosu na aktivnost bolesti kod pacijenata sa SLE**

Nerv	Parametar	Niska aktivnost	Umerena aktivnost	Visoka aktivnost	p <sup>1</sup>
N, medianus	Amplituda	6,63±2,99	8,08±2,92	8,23±4,21	0,154
	MDL	3,00±0,46	3,01±0,65	3,02±0,82	0,768
	MBP	59,33±7,57	59,24±6,96	57,55±4,05	0,928
N,ulnaris	Amplituda	7,44±3,99	9,29±11,38	6,22±3,83	0,587
	MDL	2,49±0,48	2,64±0,75	2,35±0,31	0,635
	MBP	62,82±5,42	59,94±4,89	57,51±3,82	0,197
N,peroneus	Amplituda	4,25±0,73	5,06±2,64	4,4±2,77	0,203
	MDL	3,89±0,76	3,75±1,08	3,98±1,26	0,509
	MBP	46,76±4,23	44,24±11,35	44,89±11,02	0,964
N,tibialis	Amplituda	6,38±3,39	8,76±4,96	7,44±6,03	0,150
	MDL	4,44±0,84	4,62±1,04	4,91±1,18	0,832
	MBP	45,1±3,68	42,7±3,62	40,48±7,18	0,164
N,medianus senzorni	Amplituda	39,73±26,56	30,59±26,01	24,75±15,03	0,288
	SDL	3,13±0,68	3,11±0,72	3,14±1,12	0,928
	SBP	53,73±8,48	54,86±12,31	57,79±14,86	0,769
N,ulnaris senzorni	Amplituda	28,45±22,53	23,68±17,87	22,42±12,93	0,874
	SDL	2,85±0,56	2,59±0,63	2,75±0,70	0,094
	SBP	51,27±7,77	53,98±9,61	53,3±10,45	0,377
N,suralis	Amplituda	8,50±4,40	7,02±4,35	10,83±10,01	0,238
	SDL	2,82±0,43	3,15±0,73	3,26±0,86	0,258
	SBP	51,18±5,34	45,75±11,19	47±10,77	0,131
N,peroneus superficialis	Amplituda	8,12±1,89	9,87±6,74	10,63±2,32	0,850
	SDL	2,84±0,56	2,53±0,29	2,59±0,48	0,094
	SBP	54,74±7,36	53,94±21,11	56,73±24,61	0,396

<sup>1</sup>Mann-Whitney test MDL- motorna distalna latencija, SDL-senzitivna distalna latencija, MBP-motorna brzina provođenja, SBP-senzitivna brzina provođenja

Kod pacijenata sa SSc utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u ENG nalazu u odnosu na aktivnost bolesti kod sledećih nerava: n.ulnarisa – distalna motorna latenca (p=0,010), n.medianisa senzorni – distalna senzitivna latenca (p=0,044) i MBP (p=0,047). ENG nalaz u odnosu na aktivnost bolesti kod pacijenata sa SSc prikazan je na tabeli 23. Kod n.ulnarisa statistički značajna razlika postoji između niske i umerene aktivnosti (p=0,010).

**Tabela 23. ENG nalaza u odnosu na aktivnost bolesti kod pacijenata sa SSc**

Nerv	Parametar	Niska aktivnost	Umerena aktivnost	Visoka aktivnost	p <sup>1</sup>
N. medianus	Amplituda	7,73±2,4	7,62±3,78	7,82±3,2	0,568
	MDL	2,97±0,43	3,35±0,81	3,09±0,74	0,104
	MBP	57,91±5,13	56,6±5,83	56,32±4,49	0,338
N.ulnaris	Amplituda	7,87±3,38	7,45±3,36	7,03±1,84	0,897
	MDL	2,2±0,32	2,51±0,49	2,52±0,65	0,010
	MBP	60,69±3,98	57,52±6,56	57,86±3,97	0,053
N.peroneus	Amplituda	5,33±2,09	4,42±2,42	4,04±1,48	0,191
	MDL	3,47±0,72	3,81±0,9	3,88±1,27	0,303
	MBP	45,64±3,6	42,56±9,46	45,99±7,61	0,208
N.tibialis	Amplituda	9,36±5,32	7,45±5,13	8,41±4,06	0,328
	MDL	4,55±0,94	4,9±1	5,02±1,08	0,307
	MBP	43,78±3,84	43,1±4,8	42,12±4,78	0,451
N.medianus senzorni	Amplituda	32,53±30,83	28,02±18,94	27,13±13,23	0,805
	SDL	2,82±0,5	3,47±0,98	3,09±0,82	0,044
	SBP	59,15±8,54	50,92±13,37	53,72±13,64	0,047
N.ulnaris senzorni	Amplituda	19,23±15,13	22,47±18,01	20,92±15,91	0,598
	SDL	2,64±0,46	2,83±0,79	2,58±0,46	0,780
	SBP	53,85±8,85	49,01±12,59	51,83±9,57	0,186
N.suralis	Amplituda	7,36±3,15	9,71±8,52	6,58±2,69	0,752
	SDL	2,81±0,54	2,63±0,79	2,96±0,48	0,487
	SBP	49,51±9,7	45,85±15,12	47,05±8,24	0,798
N.peroneus superficialis	Amplituda	8,98±2,43	10,73±7,86	7,64±1,28	0,903
	SDL	2,74±0,52	2,99±0,85	2,83±0,27	0,532
	SBP	60,37±10,49	55,28±13,34	54,91±7,25	0,200

<sup>1</sup>Mann-Whitney test MDL- motorna distalna latencija, SDL-senzitivna distalna latencija, MBP-motorna brzina provođenja, SBP-senzitivna brzina provođenja

#### **IV 3. 4. Korelacija aktivnosti bolesti sa smanjenom amplitudom, produženom distalnom latencijom i usporenom brzinom provođenja perifernih nerava**

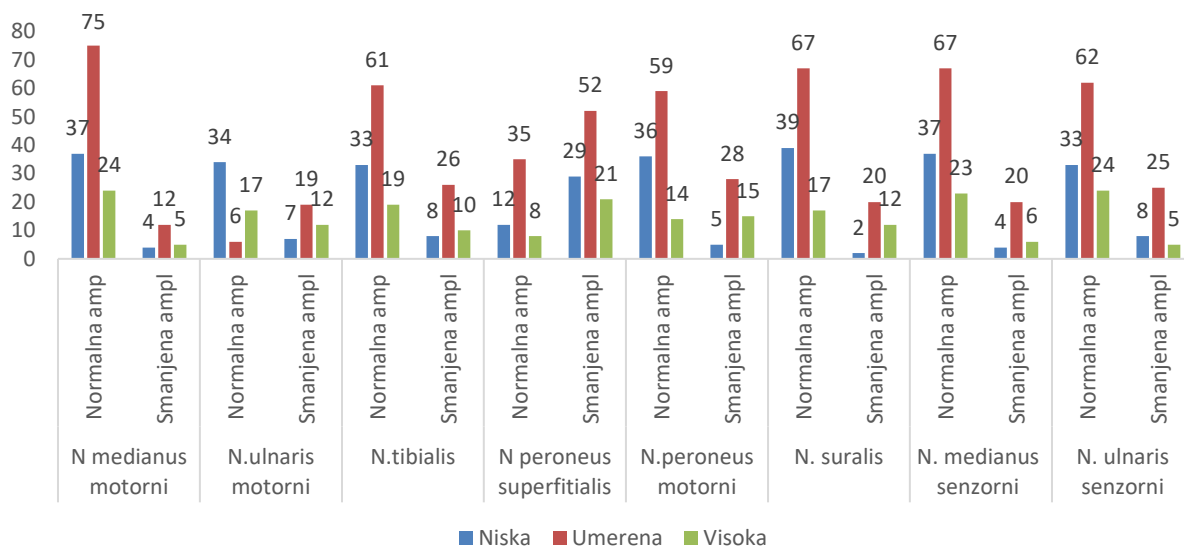
Utvrđeno je da se smanjena amplituda statistički značajno razlikuje u odnosu na aktivnost bolesti kod motornog n.peroneusa (p=0,001). Smanjena amplituda je prisutna kod 12,2% pacijenata sa niskom aktivnosti, 32,2% pacijenata sa umerenom aktivnosti i 51,7% pacijenata sa visokom aktivnosti kod kojih je smanjena amplituda ovog nerva (Tabela 24). Kod n.suralisa postoji statistički značajna razlika u učestalosti smanjene amplitude u odnosu na aktivnost bolesti (p=0,001). Smanjena amplituda je prisutna kod 4,9% pacijenata sa niskom aktivnosti,

23,0% pacijenata sa umerenom aktivnosti i 41,4% pacijenata sa visokom aktivnosti kod kojih je smanjena amplituda ovog nerva. Smanjena amplituda nerava u odnosu na aktivnost bolesti prikazana je na tabeli 24.

**Tabela 24. Smanjena amplituda nerava u odnosu na aktivnost bolesti**

	Aktivnost bolesti						p <sup>1</sup>
	Niska		Umerena		Visoka		
	N	%	N	%	N	%	
<b>N medianus motorni</b>							
Normalna amp	37	90,2	75	86,2	24	82,8	0,649
Smanjena ampl	4	9,8	12	13,8	5	17,2	
<b>N.ulnaris motorni</b>							
Normalna amp	34	82,9	6	78,2	17	58,6	0,060
Smanjena ampl	7	17,1	19	21,8	12	41,4	
<b>N.tibialis</b>							
Normalna amp	33	80,5	61	70,1	19	65,5	0,329
Smanjena ampl	8	19,5	26	29,9	10	34,5	
<b>N peroneus superfitalis</b>							
Normalna amp	12	29,3	35	40,2	8	27,6	0,307
Smanjena ampl	29	70,7	52	59,8	21	72,4	
<b>N.peroneus motorni</b>							
Normalna amp	36	87,8	59	67,8	14	48,3	0,001
Smanjena ampl	5	12,2	28	32,2	15	51,7	
<b>N. suralis</b>							
Normalna amp	39	95,1	67	77,0	17	58,6	0,001
Smanjena ampl	2	4,9	20	23,0	12	41,4	
<b>N. medianus senzorni</b>							
Normalna amp	37	90,2	67	77,0	23	79,3	0,200
Smanjena ampl	4	9,8	20	23,0	6	20,7	
<b>N. ulnaris senzorni</b>							
Normalna amp	33	80,5	62	71,3	24	82,8	0,328
Smanjena ampl	8	19,5	25	28,7	5	17,2	

<sup>1</sup>Hi-kvadra test



**Grafikon 13. Učestalost smanjene amplitude u odnosu na aktivnost bolesti kod ispitivanih nerava**

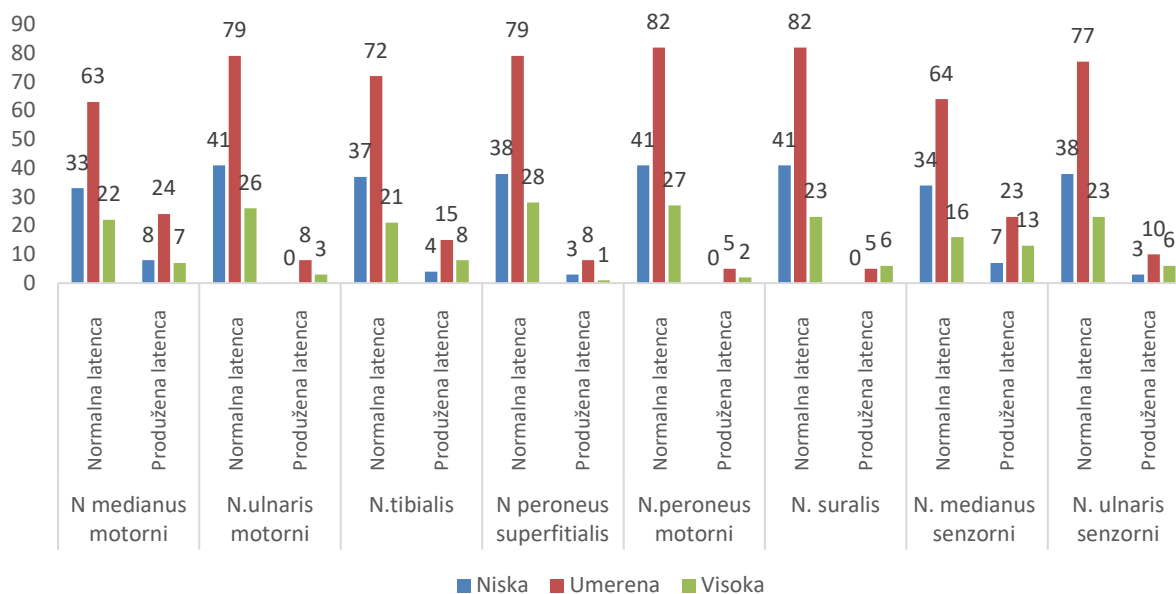
Utvrđeno je da se produžena latenca statistički značajno razlikuje u odnosu na aktivnost bolesti kod n.suralisa ( $p=0,003$ ). Produžena latenca je prisutna kod 5,7% pacijenata sa umerenom aktivnosti i 20,7% pacijenata sa visokom aktivnosti kod kojih je produžena latenca ovog nerava (Tabela 25). Kod senzitivnog n.medianusa postoji statistički značajna razlika u učestalosti smanjene amplitude u odnosu na aktivnost bolesti ( $p=0,036$ ). Produžena latenca je prisutna kod 17,1% pacijenata sa niskom aktivnosti, 26,4% pacijenata sa umerenom aktivnosti i 44,8% pacijenata sa visokom aktivnosti kod kojih je produžena latenca ovog nerava. Produžena latenca nerava u odnosu na aktivnost bolesti prikazana je na tabeli 25.



**Tabela 25. Produžena latenca nerava u odnosu na aktivnost bolesti**

	Aktivnost bolesti						p <sup>1</sup>
	Niska		Umerena		Visoka		
	N	%	N	%	N	%	
<b>N medianus motorni</b>							
Normalna latenca	33	80,5	63	72,4	22	75,9	0,612
Produžena latenca	8	19,5	24	27,6	7	24,1	
<b>N ulnaris motorni</b>							
Normalna latenca	41	100,0	79	90,8	26	89,7	0,121
Produžena latenca	0	0,0	8	9,2	3	10,3	
<b>N.tibialis</b>							
Normalna latenca	37	90,2	72	82,8	21	72,4	0,150
Produžena latenca	4	9,8	15	17,2	8	27,6	
<b>N peroneus superfitalis</b>							
Normalna latenca	38	92,7	79	90,8	28	96,6	0,599
Produžena latenca	3	7,3	8	9,2	1	3,4	
<b>N.peroneus motorni</b>							
Normalna latenca	41	100,0	82	94,3	27	93,1	0,265
Produžena latenca	0	0,0	5	5,7	2	6,9	
<b>N. suralis</b>							
Normalna latenca	41	100,0	82	94,3	23	79,3	0,003
Produžena latenca	0	0,0	5	5,7	6	20,7	
<b>N. medianus senzorni</b>							
Normalna latenca	34	82,9	64	73,6	16	55,2	0,036
Produžena latenca	7	17,1	23	26,4	13	44,8	
<b>N. ulnaris senzorni</b>							
Normalna latenca	38	92,7	77	88,5	23	79,3	0,232
Produžena latenca	3	7,3	10	11,5	6	20,7	

<sup>1</sup>Hi-kvadra test



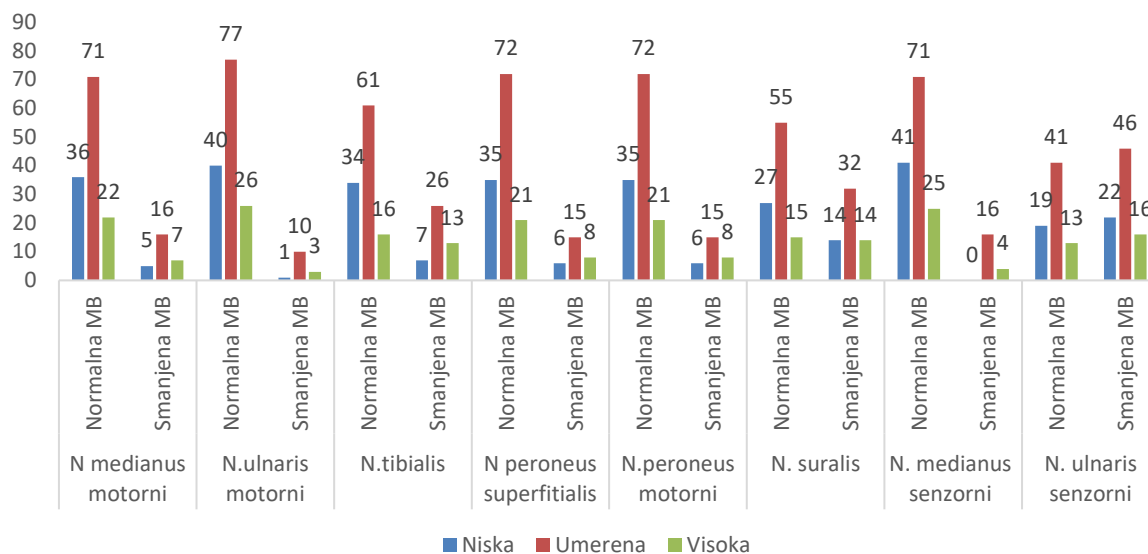
**Grafikon 14. Učestalost produžene latence u odnosu na aktivnost bolesti kod ispitivanih nerava**

Utvrđeno je da se smanjena MBP statistički značajno razlikuje u odnosu na aktivnost bolesti kod n.tibialisa ( $p=0,042$ ). Smanjena MBP je prisutna kod 17,1% pacijenata sa niskom aktivnosti, 29,9% pacijenata sa umerenom aktivnosti i 44,8% pacijenata sa visokom aktivnosti kod kojih je smanjena MBP ovog nerva (Tabela 26). Kod senzitivnog n.medianusa postoji statistički značajna razlika u učestalosti smanjene SBP u odnosu na aktivnost bolesti ( $p=0,014$ ). Smanjena SBP je prisutna kod 18,4% pacijenata sa umerenom aktivnosti i 13,8% pacijenata sa visokom aktivnosti kod kojih je smanjena SB MB ovog nerva. Na tabeli 26. prikazana je smanjena brzina provođenja nerava u odnosu na aktivnost bolesti.

**Tabela 26. Smanjena brzina provođenja nerava u odnosu na aktivnost bolesti**

	Aktivnost bolesti						p <sup>1</sup>
	Niska		Umerena		Visoka		
	N	%	N	%	N	%	
<b>N medianus motorni</b>							
Normalna MBP	36	87,8	71	81,6	22	75,9	0,429
Smanjena MBP	5	12,2	16	18,4	7	24,1	
<b>N ulnaris motorni</b>							
Normalna MBP	40	97,6	77	88,5	26	89,7	0,234
Smanjena MBP	1	2,4	10	11,5	3	10,3	
<b>N.tibialis</b>							
Normalna MBP	34	82,9	61	70,1	16	55,2	0,042
Smanjena MBP	7	17,1	26	29,9	13	44,8	
<b>N peroneus superficialis</b>							
Normalna MBP	35	85,4	72	82,8	21	72,4	0,352
Smanjena MBP	6	14,6	15	17,2	8	27,6	
<b>N.peroneus motorni</b>							
Normalna MBP	34	82,9	73	83,9	18	62,1	0,034
Smanjena MBP	7	17,1	14	16,4	11	37,9	
<b>N. suralis</b>							
Normalna SBP	27	65,9	55	63,2	15	51,7	0,448
Smanjena SBP	14	34,1	32	36,8	14	48,3	
<b>N. medianus senzorni</b>							
Normalna SBP	41	100,0	71	81,6	25	86,2	0,014
Smanjena SBP	0	0,0	16	18,4	4	13,8	
<b>N. ulnaris senzorni</b>							
Normalna SBP	19	43,3	41	47,1	13	44,8	0,977
Smanjena SBP	22	53,7	46	52,9	16	55,2	

<sup>1</sup>Hi-kvadra test



**Grafikon 15. Učestalost smanjene brzine provođenja u odnosu na aktivnost bolesti kod ispitivanih nerava**

#### 4. DUŽINA TRAJANJA BOLESTI

##### IV 4. 1. Korelacija dužine trajanja bolesti sa smanjenom amplitudom, produženom distalnom latencijom i usporenom brzinom provođenja perifernih nerava

Dužina trajanja bolesti je statistički značajno veća kod smanjene amplitude n.peroneusa superficijalisa ( $p=0,029$ ), motornog n.peroneusa ( $p=0,029$ ), n.tibialisa ( $p=0,012$ ), n.suralisa ( $p=0,011$ ). Dužina trajanja bolesti u odnosu na smanjenu amplitudu ispitivanih nerava prikazana je na tabeli 27.

**Tabela 27. Dužina trajanja bolesti u odnosu na smanjenu amplitudu ispitivanih nerava**

Nerv	Dužina bolesti	trajanja
N.medianus -motorni		
Smanjena ampl	13,40±10,57	
Normalna amp	13,74±9,61	
p-vrednost <sup>1</sup>	0,771	
N.ulnaris motorni		
Smanjena ampl	13,20±9,97	
Normalna amp	13,86±9,66	
p-vrednost <sup>1</sup>	0,683	
N.ulnaris motorni		
Smanjena ampl	13,20±9,97	
Normalna amp	13,86±9,66	
p-vrednost <sup>1</sup>	0,683	
N.peroneus motorni		
Smanjena ampl	16,43±10,81	
Normalna amp	12,49±8,97	
p-vrednost	0,029	
N.tibialis		
Smanjena ampl	17,04±10,79	
Normalna amp	12,39±8,97	
p-vrednost	0,012	
N.peroneus superfitalis		
Smanjena ampl	14,96±10,28	
Normalna amp	11,34±8,11	
p-vrednost <sup>1</sup>	0,029	
N. suralis		
Smanjena ampl	18,10±11,46	
Normalna amp	12,48±8,84	
p-vrednost	0,011	
N. medianus senzitivni		
Smanjena ampl	12,52±9,29	
Normalna amp	13,98±9,82	
p-vrednost	0,518	
N. ulnaris senzitivni		
Smanjena ampl	14,08±10,32	
Normalna amp	13,57±9,55	
p-vrednost	0,925	

<sup>1</sup> Mann-Whitney test

Utvrđeno je da se dužina trajanja bolesti ne razlikuje statistički značajno u odnosu na povećanu latencu ispitivanih nerava ( $p > 0,05$ ). Dužina trajanja bolesti u odnosu na produženu latencu ispitivanih nerava prikazana je na tabeli 28.

**Tabela 28. Dužina trajanja bolesti u odnosu na produženu latencu ispitivanih nerava**

Nerv	Dužina bolesti	trajanja
N.medianus -motorni		
Produžena latenca	14,36±10,63	
Normalna latenca	13,48±9,42	
p-vrednost <sup>1</sup>	0,746	
N.ulnaris motorni		
Produžena latenca	13,20±9,97	
Normalna latenca	13,86±9,66	
p-vrednost <sup>1</sup>	0,683	
N.peroneus motorni		
Produžena latenca	13,86±7,10	
Normalna latenca	13,69±9,83	
p-vrednost	0,683	
N.tibialis		
Produžena latenca	14,18±10,80	
Normalna latenca	13,59±9,51	
p-vrednost	0,739	
N.peroneus superfitalis		
Produžena latenca	16,92±10,66	
Normalna latenca	13,43±9,61	
p-vrednost <sup>1</sup>	0,296	
N. suralis		
Produžena latenca	20,00±12,33	
Normalna latenca	13,22±9,36	
p-vrednost	0,071	
N. medianus senzitivni		
Produžena latenca	15,31±10,80	
Normalna latenca	13,09±9,24	
p-vrednost	0,263	
N. ulnaris senzitivni		
Produžena latenca	15,95±9,19	
Normalna latenca	13,39±9,77	
p-vrednost	0,155	

<sup>1</sup> Mann-Whitney test

Utvrđeno je da se dužina trajanja bolesti statistički značajno razlikuje u odnosu na smanjenu brzinu sprovođenja n.ulnarisa ( $p=0,035$ ). Dužina trajanja bolesti se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na smanjenu brzinu sprovođenja kod ostalih nerava. Dužina trajanja bolesti u odnosu na smanjenu MBP ispitivanih nerava prikazana je na tabeli 28.

**Tabela 29. Dužina trajanja bolesti u odnosu na smanjenu MBP ispitivanih nerava**

Nerv	Dužina bolesti	trajanja
N.medianus -motorni		
Smanjena MBP	15,48±12,56	
Normalna MBP	13,31±8,98	
p-vrednost <sup>1</sup>	0,574	
N.ulnaris motorni		
Smanjena MBP	19,07±10,33	
Normalna MBP	13,17±9,52	
p-vrednost <sup>1</sup>	0,035	
N.peroneus motorni		
Smanjena MBP	16,17±11,61	
Normalna MBP	13,06±9,10	
p-vrednost	0,222	
N.tibialis		
Smanjena MBP	14,55±9,95	
Normalna MBP	13,34±9,63	
p-vrednost	0,462	
N.peroneus superfitalis		
Smanjena MBP	15,55±11,72	
Normalna MBP	13,28±9,20	
p-vrednost <sup>1</sup>	0,222	
N. suralis		
Smanjena MBP	14,28±10,10	
Normalna MBP	13,33±9,50	
p-vrednost	0,570	
N. medianus senzitivni		
Smanjena MBP	13,00±10,11	
Normalna MBP	13,80±9,68	
p-vrednost	0,683	
N. ulnaris senzitivni		
Smanjena MBP	14,90±10,58	
Normalna MBP	12,30±8,45	
p-vrednost	0,137	

<sup>1</sup> Mann-Whitney test

## IV 5. IMUNOLOŠKI PARAMETRI

### IV 5. 1. Korelacija specifičnih antitela za autoimune reumatske bolesti sa neuropatijom u ispitivanoj populaciji

U grupi pacijenata sa RA, utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti RF pozitivnog nalaza i pozitivnih Anti CCP antitela u odnosu na prisustvo neuropatije

( $p=0,090$ , odnosno  $p=0,918$ ). U grupi pacijenata sa SLE, utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti ANA pozitivnog nalaza i Anti dsDNK pozitivnog nalaza u odnosu na prisustvo neuropatije ( $p=0,500$ , odnosno  $p=0,119$ ).

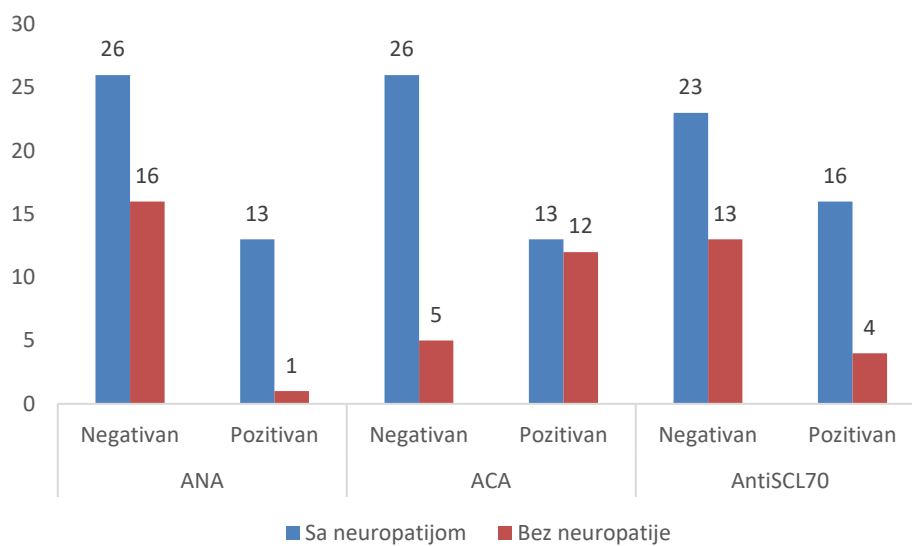
U grupi pacijenata sa SSc, utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti Anti SCL 70 pozitivnog nalaza u odnosu na prisustvo neuropatije ( $p=0,209$ ). Učestalost ANA pozitivnog nalaza i ACA pozitivnog nalaza se statistički značajno razlikuje u odnosu na prisustvo neuropatija ( $p=0,043$ , odnosno  $p=0,010$ ). Imunološki parametri u odnosu na prisustvo neuropatije prikazani su na tabeli 30. Na grafikonu 16 prikazana je učestalost imunoloških parametara u odnosu na prisustvo neuropatije kod pacijenata sa SSc.

**Tabela 30. Imunološki parametri u odnosu na prisustvo neuropatije**

Karakteristika	Sa neuropatijom		Bez neuropatije		$p^1$
<b>RA</b>					
RF					
Negativan	22	46,8	3	21,4	0,090
Pozitivan	25	53,2	11	78,6	
AntiCCP					
Negativan	27	58,7	8	57,1	0,918
Pozitivan	19	41,3	6	42,9	
<b>SLE</b>					
ANA					
Negativan	21	80,8	10	71,4	0,500
Pozitivan	5	19,2	4	28,6	
Anti dsDNK					
Negativan	10	38,5	9	64,3	0,119
Pozitivan	16	61,5	5	35,7	
<b>SSc</b>					
ANA					
Negativan	26	66,7	16	94,1	0,043 <sup>2</sup>
Pozitivan	13	33,3	1	5,9	
ACA					
Negativan	26	66,7	5	29,4	0,010
Pozitivan	13	33,3	12	70,6	
AntiSCL70					
Negativan	23	59,0	13	76,5	0,209
Pozitivan	16	41,0	4	23,5	

<sup>1</sup>Hi-kvadrat test, <sup>2</sup>Fisherov test egzaktne verovatnoće





**Grafikon 16. Učestalost imunoloških parametara u odnosu na prisustvo neuropatije kod pacijenata sa SSc**

## **V. DISKUSIJA**

Sistemske bolesti vezivnog tkiva predstavljaju heterogenu grupu autoimunih bolesti u kojima može doći do oštećenja svih organa i sistema, uključujući centralni (CNS) i periferni nervni sistem (PNS) (113, 114).

Sistemske manifestacije su česte kod autoimunih reumatskih bolesti, uključujući oštećenje perifernog nervnog sistema. Periferni nervni sistem obuhvata nerve i ganglione i čine ga somatski i autonomni nervni sistem. Somatski deo obuhvata spinalne i kranijalne nerve kao i njihove ganglije koji sadrže senzitivna i motorna vlakna. Autonomni deo obuhvata simpatički i parasimpatički sistem (115). Većina perifernih nerava je mešovitog tipa, sadrže i somatska i autonomna nervna vlakna. U autoimunskim sistemskim bolestima dolazi do oštećenja tela neurona, aksona ili mijelina što uzrokuje pojavu periferne neuropatije sa senzitivnim, motornim i autonomnim manifestacijama (116).

Neuropatije predstavljaju bolesti perifernog nervnog sistema od korene do kičmene moždine do završetaka perifernih nerava. Step oštećenja svakog pojedinačnog nerva zavisi od uzroka, vrste patoloških promena i mehanizma njihovog nastanka (117).

Periferna neuropatija u sistemskim bolestima vezivnog tkiva predstavlja jasnu komplikaciju bolesti ili inicijalnu manifestaciju klinički nedijagnostikovane bolesti (118). Postoje različiti uzroci koji dovode do oštećenja perifernog nerva usled čega mogu biti zahvaćeni telo neurona, akson, mijelinski omotač, potporno tkivo nerva i vasa nervorum kao i krvni sudovi koji ishranjuju nerv. Zbog kompleksne strukture perifernih nerava koji sadrže senzitivna, motorna i autonomna vlakna, u slučaju njihovog oštećenja, dolazi do nastanka različitih simptoma i elektrofizioloških poremećaja koji su od velikog značaja u dijagnostici neuropatija (119).

Iako navedena oboljenja često dovode do značajne funkcionalne onesposobljenosti, pravovremeno postavljena dijagnoza i rana primena odgovarajuće terapije omogućavaju postizanje remisije kod većine pacijenata. Dijagnoza polineuropatija se uglavnom zasniva na neurološkom pregledu, elektromiografskom (EMNG) ispitivanju, kao i laboratorijskim i imunološkim analizama, što je primenljivo i u našem istraživanju (120).

Utvrđivanje tipa ili tzv. karakterizacija neuropatija određuje se nakon dobijanja anamnestičih podataka, neurološkog pregleda, ENG nalaza i zahteva dobro poznavanje funkcionalne anatomije perifernog nervnog sistema, etiologije i kliničkih karakteristika različitih neuropatija (121).

U odnosu na broj oštećenih nerava, neuropatije mogu biti fokalne (mononeuropatije), multifokalne (mononeuritis multiplex), i difuzne (polineuropatije). Na osnovu zahvaćenosti funkcionalnog tipa vlakana postoje motorne, senzitivne i autonomne neuropatije. U našem istraživanju u svim ispitivanim grupama kod pacijenata sa autoimunim reumatskim bolestima dominirale su senzomotorne polineuropatije. U odnosu na patoanatomske karakteristike perifernih nerava neuropatije se dele na neuronopatije, mijelinopatije i aksonopatije. U našem istraživanju u većem procentu registrovane su aksonopatije podjednako u svim ispitivanim grupama. Prema dužini zahvaćenih vlakana razlikujemo neuropatije dugih vlakana, neuropatije kratkih vlakana i neuropatije na čije ispoljavanje ne utiče dužina vlakana. U našem istraživanju u ukupnoj populaciji registrovane su neuropatije na čije ispoljavanje ne utiče dužina vlakana u formi mononeuritis multiipleksa kod (3, 2%) i HIDP kod (0,6%) pacijenata.

U odnosu na debljinu oštećenih vlakana postoje neuropatije debelih vlakana i neuropatije tankih vlakana (122).

Neuropatije tankih vlakana izdvajaju se kao poseban entitet u literaturi poslednjih dvadesetak godina, kod kojih dolazi do oštećenja najtanjih mijelinizovanih i nemijelinizovanih A-delta i C vlakana senzitivnih ili autonomnih aksona koji inervišu kožu i glatke mišiće (123). Neuropatije tankih vlakana se manifestuju u vidu senzitivnih i autonomnih simptoma. U kliničkoj slici dominira neuropatski bol. Kod neuropatije tankih vlakana najčešće je neurološki nalaz i EMNG nalaz uredan, i dijagnoza se postavlja pomoću kvantitativnih senzornih testova (QST), autonomnih testova i određivanjem gustine epidermalnih nervnih vlakana u biopsijskom uzorku kože, što zahteva specijalne uređaje i tehniku snimanja (124, 125). Ovaj tip neuropatija može biti udružen sa različitim bolestima i često se sreće kod pacijenata sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva. U svakodnevnom radu sa pacijentima koji boluju od autoimunih reumatskih bolesti kod kojih dominira osećaj žarenja u stopalima i šakama u smislu neuropatskog bola, u slučaju negativnog ENG nalaza, treba diferencijalno dijagnostički razmatrati mogućnost neuropatije tankih vlakana. Imajući u vidu da ovaj tip neuropatija zahteva specijalnu tehniku za dijagnozu, one

nisu bile cilj našeg istraživanja, već neuropatije debljih vlakana koje se dijagnostikuju konvencionalnom EMNG tehnikom. U našoj grupi pacijenata sa RA, SLE i SSc, neuropatija debelih vlakana registrovana je u ukupnoj populaciji kod 45 (28%) pacijenata, dok je 48 (30,6%) pacijenata imalo simptome u vidu trnjenja i žarenja u vidu neuropatskog bola, dominantno u donjim ekstremitetima, što nije potvrđeno neurološkim pregledom i ENG metodom. U skladu sa tim na osnovu pain DETECT testa koji je bio pozitivan i negativnog ENG nalaza, zaključili smo da se kod 30,6% pacijenata u ukupnoj populaciji najverovatnije radi o neuropatiji tankih vlakana, o čemu bi se sprovela dalja istraživanja u budućnosti sa ciljem da se navedene metode uvedu u redovnu dijagnostiku pacijenata kod kojih je prisutan neuropatski bol.

Najčešći tip periferne neuropatije u ukupnoj populaciji je bila senzomotorna u 18,5% pacijenata i aksonska distalna simetrična polineuropatija u 23,6% pacijenata. Neuropatija tipa mononeuritis multiplex u ukupnoj populaciji registrovana je kod 3,2% pacijenata, karpal tunel sindrom kod 10,2%, senzitivna neuropatija kod 10,2%, sindrom tarzalnog tunela 0,6% i jedan pacijent 0,6% sa HIDP.

U ukupnoj populaciji demijelinizaciona neuropatija je bila retka i registrovana je samo kod 3% pacijenata.

Imunski posredovane neuropatije predstavljaju heterogenu grupu oboljenja koja nastaju usled pada imunske tolerancije na antigene perifernih nerava (mijelina, Švanovih ćelija, aksona) ili okolnih krvnih sudova. U ovu grupu neuropatija spadaju akutna inflamatorna poliradikuloneuropatija, hronična inflamatorna demijelinizaciona poliradikuloneuropatija, multifokalna motorna neuropatija, disimune i vaskulitične neuropatije (126). Kod autoimunih reumatskih bolesti postoje razni oblici perifernih neuropatija čija patogeneza nije dovoljno razjašnjena, ali se pretpostavlja da pored neurogene inflamacije, promena na zidovima krvnih sudova i metaboličkih mehanizama, učestvuju, ne samo titar antitela, već i aktivnost bolesti (127). U skladu sa tim u cilju otkrivanja uzroka i mehanizma nastanka neuropatija u autoimunim reumatskim bolestima u našem istraživanju ispitivali smo korelaciju specifičnih antitela za autoimune reumatske bolesti, aktivnost bolesti i dužinu trajanja bolesti sa neuropatijom. Naši rezultati su pokazali da u ukupnoj populaciji specifična antitela za sistemske reumatske bolesti nisu bila u korelaciji sa neuropatijom, dok su dužina trajanja bolesti i aktivnost bolesti bitno uticale na razvoj i pogoršanje periferne neuropatije. Dužina trajanja bolesti je takođe u ukupnoj populaciji

bila u korelaciji sa pojavom neuropatije i bitno uticala na smanjenje amplitude perifernih nerava donjih ekstremiteta, dominantno n. peroneusa, n. tibialisa, n. suralisa i n. peroneus superficialisa. U našem istraživanju u ukupnoj populaciji visoka aktivnost je bila prisutna kod 40,0% pacijenata sa neuropatijom i 9,8% pacijenata bez neuropatije. Aktivnost bolesti za razliku od dužine trajanja bolesti uzrokovala je veće elektrofiziološke promene, i pored sniženja amplitude, uzrokovala je u većem procentu i produženje distalne latencije i usporenje brzine provođenja perifernih nerava i dovela do veće progresije neuropatije.

Neke studije pokazuju da su periferna neuropatija i neuropatski bol česte kod zdrave starije populacije. S obzirom na to Hanewinkel et al. ispitivali su prevalencu neuropatija kod starijih osoba i osoba srednje životne dobi u grupi od 1,310 ispitanika i registrovali je kod 5,5% osoba. Uglavnom je polineuropatija bila idiopatska i prevalentno prisutna kod muškaraca. Zaključili su da i godine života predstavljaju rizik faktor za pojavu neuropatije (128). Slične rezultate publikovali su

Mello et al. koji su sprovedli ENG studiju kod starijih zdravih dobrovoljaca i zaključili da su abnormalni nalazi u neurografskom nalazu bili prisutni kod starijih osoba (129). Naše istraživanje je takođe, pored mlađih i osoba srednje životne dobi, obuhvatilo i pacijente starije životne dobi kod kojih je bila veća dužina trajanja osnovne sistemske reumatske bolesti i kod kojih su takođe rađena ENG ispitivanja, ali su za njih korišćene normativne vrednosti ENG parametara naše laboratorije koje su gradirane shodno godinama pacijenata.

U našem istraživanju u ukupnoj populaciji pacijenata sa RA, SLE i SSc, pacijenti sa neuropatijom su statistički značajno stariji u odnosu na pacijente bez neuropatije. Na osnovu toga korelaciona analiza je korišćena za procenu povezanosti starost sa ENG parametrima kod pacijenata sa RA, SLE i SSc. Kod starijih pacijenata sa autoimunim reumatskim bolestima najveće promene registrovane su na distalnoj senzitivnoj i motornoj latenci. Shodno tome starost u korelaciji sa autoimunim reumatskim bolestima je uticala na produženje distalne latencije perifernih nerava, ali ne kao posledica starosti već u sklopu neuropatije koja je nastala kao posledica autoimmune reumatske bolesti.

U dostupnoj literaturi, postoji veći broj studija koje opisuju poremećaje CNS-a kod autoimunih reumatskih bolesti. Nasuprot tome, mnogo je manji broj radova koji su ispitivali ENG parametre u autoimunim reumatskim bolestima i to najčešće kod SLE i RA. Međutim, nije rađeno poređenje

i istraživanje u sve tri grupe istovremeno kod SLE, RA i SSc između neuropatija, ENG nalaza, dužine trajanja i aktivnosti bolesti, kao ni dijagnostički značaj pojedinih elektrofizioloških parametara što je i bio cilj našeg istraživanja. Cilj studije je bio da identifikujemo različite oblike neuropatija i njihovu prevalencu koristeći kliničke i elektrofiziološke metode u sve tri grupe pacijenata i da utvrdimo njihovu povezanost sa aktivnošću i dužinom trajanja bolesti i utvrdimo da li je bilo razlike između navedenih grupa kod pacijenata sa RA, SSc i SLE. Sledeće, pokušali smo da u sve tri grupe pacijenata otkrijemo dijagnostički značaj pojedinih elektrofizioloških parametara u korelaciji sa aktivnošću i dužinom trajanja bolesti što bi imalo veliki značaj u ranoj detekciji neuropatija i sprečavanju razvoja težih oblika neuropatija u sistemskim reumatskim bolestima. ENG metoda je jako značajna i u detekciji subkliničkih formi neuropatija i prevenciji komplikacija bolesti.

ENG nalaz se nije razlikovao statistički značajno između grupa. Patološki nalaz imalo je 23,3% pacijenata sa RA, 35,0% pacijenata sa SLE i 30,4% pacijenata sa SSc. Aksonska polineuropatija je dominirala u svim ispitivanim grupama, dok je demijelinizaciona polineuropatija registrovana kod samo tri pacijenta i to u grupi pacijenata sa SLE. Mononeuritis multiplex u većem procentu je registrovan kod SLE (7,5%) u odnosu na RA (3,3%). Karpal tunnel sindrom je u nešto većem procentu registrovan kod SSc (10,7%) i SLE (10%) u odnosu na RA (9,8%). Tarzal tunnel sindrom i HIDP registrovani su samo u grupi SLE (0,6%). U svim grupama su bile lakše i srednje teške forme neuropatija, dok je u SSc grupi bila teška forma neuropatije samo kod jednog pacijenta. U sve tri grupe neuropatija je bila najzastupljenija kod žena. Učestalost kliničkih i subkliničkih formi se ne razlikuju statistički značajno u odnosu na ispitivane grupe. Učestalost mogućih neuropatija tankih vlakana statistički se značajno razlikuje u odnosu na ispitivane grupe. Pacijenti sa RA imaju statistički značajno češće ovaj tip moguće neuropatije. Pri korelaciji elektrofizioloških parametara u ispitivanim grupama, kod pacijenata sa SLE u odnosu na pacijente sa RA i SSc registrovane su veće promene u amplitudi motornog n. ulnarisa i senzitivnoj distalnoj latenci i SBP kod n. suralisa. U ispitivanim grupama neuropatija je u korelaciji sa aktivnošću bolesti. Kod RA pacijenata sa neuropatijom registrovana je visoka aktivnost bolesti (u 64,3%), kod SLE visoka aktivnost bolesti je bila prisutna kod 35,7% i kod SSc pacijenata registrovana je visoka aktivnost bolesti kod 42,9% pacijenata u korelaciji sa neuropatijom,

Postoje istraživanja koja su potvrdila korelaciju između aktivnosti bolesti i stepena neuropatije u manjoj grupi pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom i reumatoidnim artritismom (130). Međutim u drugim sprovedenim istraživanjima registrovan je veoma nizak skor aktivnosti u korelaciji sa neuropatijom (131, 132).

Naši rezultati pokazuju da u ukupnoj populaciji postoji korelacija između aktivnosti bolesti i neuropatije i da aktivnost bolesti utiče negativno na elektrofiziološke parameter (amplitudu, distalnulatecu i brzinu provođenja).

Lang i saradnici ispitivali su grupu od 23 pacijenta sa dijagnozom RA, starosti 23 do 56 godina, kod kojih je ispitivana neurofiziološka funkcija 6 senzitivnih nerava i rezultati korelirani sa kliničkim i laboratorijskim nalazima. Dobijena je značajna korelacija između neurofizioloških parametara i kliničkih simptoma. Međutim nije bilo značajne korelacije između neurofizioloških i neuroloških nalaza i kliničkih i laboratorijskih rezultata. Registrovali su subkliničku mononeuropatiju n. medianusa kod pet pacijenata, na osnovu toga predložili su da se rutinski u svakodnevnu praksu uvede elektrofiziološki pregled n.medianusa (67). U našoj studiji su takođe registrovane subkliničke forme raznih oblika neuropatija i shodno tome zaključili smo da je potrebno raditi ENG ispitivanje simetrično za sva četiri ekstremiteta, upravo zbog multifokalnog zahvatanja perifernih nerava, ali i radi određivanja oblika neuropatija. Aneja et al. ispitivali su grupu od 66 pacijenata sa RA sa kliničkim i bez kliničkih manifestacija neuropatije, kod kojih je ENG ispitivanjem potvrđena neuropatija kod 37, 87% pacijenata, gde je dokazana visoka prevalenca subkliničke neuropatije. Istraživanje je potvrdilo da pacijenti mogu imati elektrofiziološke znake neuropatije u odsustvu kliničkih znakova zahvaćenosti perifernih nerava i potvrdili mogućnost postojanja latentne neuropatije otkrivene ENG-om, kod kojih nije bilo kliničkih znakova periferne neuropatije. Time su ukazali na značaj ove metode u ranom otkrivanju subkliničke neuropatije u RA. Registrovali su takođe kod 8 pacijenata (12,2%) neuropatiju tankih vlakana koja je otkrivena metodom sudomotornog ispitivanja simpatikusa - simpatički odgovor kože (SSR), i kvantitativnim senzornim testiranjem (QST) (133).

Canesi i saradnici potvrdili su kod 30 od 34 pacijenata sa reumatoidnim artritismom, kod kojih nije bilo kliničkih znakova periferne neuropatije latentnu neuropatiju potvrđenu elektroneurografijom(66). Slične rezultate publikovali su i Biswas et al. (134). U našem istraživanju registrovano je u ukupnoj populaciji 14,6% kliničkih i 14% subkliničkih formi bolesti.



Subkliničkih formi je bilo više u grupi SSc i SLE. Na osnovu toga zaključili smo da je neophodan skrining ENG metodom kod svih pacijenata sa sistemskim autoimunim bolestima na početku bolesti pre uvođenja terapije i nakon 6 meseci radi praćenja efekta terapije i napredovanja bolesti. U prilog tome je i istraživanje Lanzilo i saradnika koji su ispitivali 40 pacijenata sa dijagnozom RA, neurološki i elektrofiziološki, pri čemu niko od navedenih pacijenata nije imao simptome i promene u neurološkom nalazu, koji su upućivali na oštećenje PNS, ali je kod 26 pacijenata (65%) elektrofiziološki potvrđeno postojanje senzomotorne neuropatije, pri čemu je kod tri pacijenta registrovan karpal tunnel sindrom. Na osnovu toga zaključili su da pacijenti mogu imati elektrofiziološke znake neuropatije u odsustvu kliničkih znakova zahvaćenosti perifernih nerava (65). U odnosu na navedenu studiju naše istraživanje je pokazalo manju zastupljenost senzomotorne neuropatije u grupi pacijenata sa RA (13,3%). I kod reumatoidnog artritisa se često sreću razni oblici neuropatija kao rezultat oštećenja PNS. Takođe postoje studije koje se bave ne samo kliničkim i biohemijskim ispitivanjima, već i primenom EMNG metode u cilju dokazivanja oštećenja PNS. U studiji El Hawala et al. ispitivana je grupa od 50 pacijenata sa RA. Bez obzira na aktivnost bolesti elektrofiziološki nalazi su pokazali neuropatiju na donjim ekstremitetima kod 78% pacijenata, od toga 48% pacijenata imalo je kompresivnu neuropatiju, dok je ostalih 30% imalo simetričnu polineuropatiju sa aksonskom degeneracijom (135). Naši rezultati pokazuju da su kompresivne neuropatije zastupljene u mnogo manjem procentu u odnosu na druge oblike neuropatija (kod 6% pacijenata ili 9,8%). Interesantna su istraživanja koja pokazuju veći procenat subkliničkih formi neuropatija dokazane pomoću ENG metode, kao i da su dužina trajanja i aktivnost bolesti u korelaciji sa neuropatijom kod RA, što je i naše istraživanje pokazalo. Postoje istraživanja koja pokazuju da neuropatija nije bila povezana sa dužinom trajanja bolesti. U vezi sa tim, Agarwal i saradnici ispitivali su 108 pacijenata sa dijagnozom RA. Od toga, 53 pacijenta imalo je čisto senzornu ili senzomotornu aksonsku neuropatiju, dok su kod 9 pacijenata registrovani znaci demijelizacione neuropatije.

Neuropatija je uglavnom bila subklinička, predominantno aksonska, i nije bila povezana sa aktivnosti bolesti kao ni sa dužinom trajanja bolesti (38). Slične rezultate publikuju Sakin i Sim et al. (136, 137).

Međutim, istraživanja Toledana i sar. na grupi od 524 pacijenta sa SLE, pokazuju da je kod 93 pacijenta (17,7%) registrovana periferna neuropatija, što je u manjem procentu u odnosu na

naše rezultate (35%). Međutim naša grupa pacijenata imala je duže trajanje bolesti u odnosu na navedeno istraživanje. Od toga kod 36,6% registrovana je polineuropatija, mononeuropatija kod 23,7%, dok je Guillan-Barre sindrom registrovan kod 1,1% pacijenata. Najzastupljenija je bila senzo-motorna aksonska polineuropatija, koja je u najvećem procentu registrovana kod žena, što je i naše istraživanje pokazalo. Isti autori pokazuju da je neuropatija registrovana kod pacijenata kod kojih je dijagnoza SLE postavljena u kasnijem životnom dobu i da ista ima statistički značajnu povezanost sa razvojem oštećenja perifernog nervnog sistema (138). Naši rezultati pokazuju da su pacijenti sa SLE mlađe životne dobi u odnosu na pacijente sa RA i SSc. Slične rezultate objavili su u istraživanjima Olney et al.

Distalna aksonska neuropatija bila je prevalentno prisutna kod pacijenata sa SLE i SSc (40). Naši rezultati su slični rezultatima u navedenoj studiji. Florica i saradnici u retrospektivnoj studiji na 1533 bolesnika sa SLE registrovali su kod 14% bolesnika oštećenje PNS, najčešće u vidu senzomotorne i senzitivne neuropatije (56%), kao i mononeuritis multiplex (9%). S druge strane, pacijenti sa polineuropatijom imali su i visok skor aktivnosti bolesti-SLEDAI. Najčešća oštećenja PNS bila su na donjim ekstremitetima, prevalentno na n. peroneusu i n. suralisu (37). Naše istraživanje je pokazalo da su najveće promene takođe bile na n. peroneusu, ali i na n. tibialisu i n. peroneus superficijalisu i takođe su bile u korelaciji sa većom aktivnošću bolesti. Nasuprot tome, u retrospektivnoj studiji kineskih autora kod 4924 bolesnika sa SLE verifikovana je polineuropatija u 59,5% bolesnika, mononeuritis multiplex u 13,9%, kranijalna neuropatija u 12,7%, neuropatija autonomnog nervnog sistema u 2,5% i akutna demijelinizirajuća polineuropatija (AIDP) u 1,3% bolesnika.

Mononeuritis multiplex, kao najteži oblik oštećenja PNS-a, bio je udružen sa visokom aktivnošću i često je prethodio ispoljavanju bolesti. Prevalenca polineuropatija u SLE bila je veća kod pacijenata koji su imali aktivnu formu bolesti (47). Oomatia et al. u 25. -godišnjoj studiji ispitivali su 2, 097 pacijenata sa SLE, pri čemu je prevalenca perifernih neuropatija bila 5,9% (123 od 2,097 pacijenata), a 66,7% ovih pacijenata (82 od 123) imalo je perifernu neuropatiju povezanu sa SLE. Od 82 pacijenta 46 (56,1%) imalo je aksonsku neuropatiju i to dominantno senzomotornu 21 (25,6%), što je u skladu sa našim rezultatima, dok je demijelinizaciona polineuropatija registrovana samo kod jednog pacijenta. Kod 17,1% pacijenata registrovana je neuropatija tankih valakana (131). Saigal et al. su ispitivali 50 pacijenata sa SLE kod kojih je elektrofiziološki

neuropatija registrovana kod 36% pacijenata, što je u skladu sa našim rezultatima. Registrovana je uglavnom niska amplituda što je ukazivalo na aksonsku neuropatiju, što je i naše istraživanje potvrdilo. Navedeni autori navode da je SLEDAI bio povećan kod pacijenata sa neuropatijom. Kako i kojim mehanizmima visoka aktivnost utiče na razvoj neuropatije, još uvek nije dovoljno proučeno. I druga istraživanja pokazuju ne mali broj pacijenata sa polineuropatijom kod SLE. Najzastupljeniji tip kod ove bolesti je senzomotorna neuropatija (130). Slične rezultate objavljuju Mohamed et al na grupi od 30 pacijenata sa SLE. Pored senzomotorne polineuropatije, pokazuju da i karpal tunel neuropatija nije retka i da je, registrovana čak kod 10 (33,3%) pacijenata. U odnosu na aktivnost bolesti (SLAM) indeks je pokazao značajan porast kod pacijenata sa polineuropatijom u odnosu na pacijente kod kojih nije evidentirana polineuropatija, što se slaže sa našim rezultatima (139).

SSc je ređa sistemska bolest u odnosu na SLE i RA, koja se karakteriše povećanim stvaranjem vlakana vanćelijskog veziva i njihovim taloženjem u različitim organima paralelno sa aktivacijom imunskog sistema što dovodi do zatezanja, zadebljanja, fibroze kože i do oštećenja unutrašnjih organa, naročito srca, pluća, bubrega i gastrointestinalnog trakta. Etiologija i patogeneza SSc nisu poznate. Mogu biti od značaja vaskularne lezije, imunološki poremećaji i poremećaji koji dovode do prekomerne produkcije kolagena. Oštećenja PNS-a u vidu različitih oblika polineuropatija koje su elektrofiziološkim ispitivanjima i dokazane sreću se i kod SSc, ali u manjem procentu u odnosu na SLE. Dosadašnja istraživanja kod bolesnika sa SSc pokazuju da je periferna neuropatija vodeća klinička slika čak u 25% bolesnika, a druga istraživanja kod 10% bolesnika. Kliničke manifestacije ove bolesti su rezultat obliterantne vaskulopatije malih krvnih sudova kože i drugih organa, znatno ređe i krvnih sudova perifernih nerava.

Najmanji je broj studija koje su se bavile istraživanjem neuropatija i njihovim odnosom sa ENG parametrima i aktivnosti bolesti kod SSc, što je i bio jedan od ciljeva našeg istraživanja. Takođe do sada kod pacijenata sa SSc nije rađena korelacija između aktivnosti bolesti i neuropatije. Paike et al. ispitivali su grupu od 60 pacijenata sa dijagnozom SSc, pri čemu je registrovana prevalenca neuropatije kod 17 (28%) pacijenata na osnovu skale - Total Neuropathy Score (TNS) i pomoću ENG, kod pet pacijenata sa simptomima neuropatije i kod pet pacijenata bez simptoma neuropatije. Neuropatija je bila prisutna u većem procentu kod osoba muškog pola, Afro-Amerikanaca, kod oblika kutane skleroderme i kod pozitivnih anti-U1 RNP antitela (59). Raja et

al. određivali su prevalencu neuropatije u grupi od 60 pacijenata sa dijagnozom SSc i njihovi rezultati su pokazali da je polineuropatija registrovana kod 22 (36,7%) pacijenta, što je bilo u korelaciji sa rezultatima naše studije (60).

Amaral i saradnici u sistematskoj reviji iz 2013.g. analizirali su 9506 pacijenta sa dijagnozom SSc i 224 pacijenata sa lokalizovanom sklerodermom. Pokazali su da je kod navedenih grupa miopatija bila najzastupljenija kod 51,8% pacijenata, periferna senzomotorna polineuropatija 14,25%, karpal tunnel sindrom kod 6,56% i trigeminalna neuropatija kod 16,52% pacijenata. Isti autori opisuju i autonomnu neuropatiju sa zahvaćenošću kardiovaskularnog i gastrointestinalnog sistema, ali u manjem procentu (52). Grupa autora je 1993.g. na grupi od 32 pacijenta, klinički definisala neuropatiju kod pet pacijenata, uključujući dva pacijenta sa trigeminalnom neuropatijom i pojedinačne slučajeve polineuropatije, brahijalne plexopatije i lumbosakralne radikulopatije. Neurofiziološka ispitivanja su kod 6 pacijenata pokazala subkliničke znake oštećenja PNS-a u vidu distalne aksonske polineuropatije, fokalne neuropatije ulnarnog nerva i kombinovane miopatije sa polineuropatijom. Rezultati navedene studije pokazuju da periferna neuropatija nije tako česta kod skleroderme, kako je u prethodnim radovima opisano (53). Sriwong et al. ispitivali su grupu od 50 pacijenata sa dijagnozom SSc. Kod ove grupe pacijenata rađena je ENG-a i registrovana je kompresivna neuropatija n. medianusa u zglobu ručja, pri čemu je kod 28% pacijenata registrovan karpal tunnel sindrom lakšeg stepena, kod 22% registrovan je karpal tunnel srednje težeg stepena i kod 6% pacijenata teškog stepena (140).

Nimitbancha et al. ispitivali su grupu od 70 pacijenata sa dijagnozom SSc, pri čemu je rađen neurološki pregled i ENG metoda, u cilju određivanja kompresivne neuropatije u zglobu ručja. Prevalenca karpal tunnel sindroma bila je 44% - lakših oblika karpal tunnel sindroma i 6,7% -težih oblika, što pokazuje da je karpal tunnel sindrom česta kompresivna neuropatija kod pacijenata sa SSc (141). Naša istraživanja pokazuju značajno manji procenat zastupljenosti kompresivne neuropatije n.medianusa u predelu zgloba ručja, gde je od ukupno 56 pacijenata sa dijagnozom SSc kod 6 pacijenata (10,7%) registrovan karpal tunnel sindrom. Heller et al. ispitivali su grupu od 50 pacijenata sa SSc, pri čemu su kod 20 (40%) pacijenata nađene neurološke abnormalnosti, od toga oštećenje perifernog nervnog sistema registrovano je kod 18% pacijenata, miopatija je registrovana kod 22% pacijenta, a promene u CNS-u registrovane su kod 6% pacijenata (142). Naša studija je pokazala da je u ukupnoj populaciji SSc periferna neuropatija registrovana kod 17

(30,4%) pacijenata što je značajno veći procenat u odnosu na navedeno istraživanje. U sistematskoj reviji AlMehmadi et al. ispitivane su 113 studije gde je u grupi od 949 pacijenata sa SSc prevalenca periferne neuropatije bila 27, 37%, što je u korelaciji sa našim istraživanjem (143). Ivanova et al. ispitivali su grupu od 50 pacijenata sa dijagnozom limitirane forme SSc i 17 pacijenata sa difuznom kutanom formom SSc, gde je polineuropatija registrovana pomoću ENG-e kod 32 (47,8%) pacijenata, što je bio nešto veći procenat u odnosu na naše istraživanje (144).

Naša studija je pokazala da je kod pacijenata sa SSc najzastupljeniji oblik neuropatije bila distalna simetrična aksonska polineuropatija. Naši rezultati pokazuju da je kod ukupno 56 pacijenata sa dijagnozom SSc neuropatija registrovana pomoću ENG ispitivanja kod 17 (30,4%) pacijenata. Od toga je u grupi od 56 pacijenata sa SSc registrovana senzitivna neuropatija kod 6 (10,7%), senzomotorna kod 11 (19,6%), aksonska kod 15 (26,8%), aksonsko-demijelinizaciona kod 2 (3,6%), demijelinizaciona neuropatija nije registrovana u navedenoj grupi pacijenata sa SSc, distalna simetrična polineuropatija registrovana je kod 16 (28,6%) pacijenata i bila je najzastupljenija u odnosu na ostale oblike neuropatija,

Mononeuritis multipleks nije registrovan u navedenoj grupi, karpal tunel sindrom kod 6 (10,7%) pacijenata, tarzal tunel sindrom nije registrovan u navedenoj grupi. Klinička forma neuropatije registrovana je kod 7 (12,5%) pacijenata, a subklinička forma kod 10 (17,9%) pacijenata. U dosadašnjim studijama kod SSc registrovan je uglavnom ukupan procenat zastupljenosti neuropatije, ali retko su rađena klasifikacija i određivanje oblika neuropatije i procenat zastupljenosti neuropatije na osnovu ENG ispitivanja. Takođe nije rađen značaj pojedinih elektrofizioloških parametara u korelaciji sa aktivnošću bolesti. U našoj studiji je registrovano 39 pacijenata sa limitiranom formom bolesti, dok je difuzna forma bolesti registrovana kod 17 pacijenata. Manji broj pacijenata imalo je kliničke simptome neuropatije ali pomoću ENG nije bilo moguće isključiti neuropatiju tankih vlakana kod kojih postoji oštećenje tankih nemijelizovanih vlakana u koži. U odnosu na sve tri grupe, najveći procenat pozitivnog nalaza painDETECT testa i negativnog ENG nalaza je registrovan u RA grupi (44,3%) što ukazuje na moguću neuropatiju tankih valakana.

S obzirom da je u ukupnoj populaciji u najvećem procentu registrovana aksonska neuropatija za koju je elektrofiziološki specifična niska amplituda, naš cilj je bio da se ispita u kojoj meri dužina

trajanja bolesti i aktivnost bolesti utiču na smanjenje amplitude s obzirom da je ona najsenzitivniji parametar u početnom stadijumu neuropatije kod autoimunih reumatskih bolesti. U dostupnoj literaturi bilo je radova u kojima je pokazano da su promene u amplitudi bile najzastupljenije kod n.suralisa i motornog n.peroneusa. Na osnovu toga, istraživali smo da li je niska amplituda nerava u korelaciji sa aktivnošću i dužinom trajanja bolesti. Naše istraživanje je pokazalo:

1. Da je najsenzitivniji elektrofiziološki parametar amplituda perifernih nerava.
2. Da su najveće elektrofiziološke promene evidentirane na amplitudi motornog n.peroneusa i n.tibialisa i senzitivnog n.peroneus superficijalisa i da su u korelaciji sa dužinom trajanja bolesti
3. Aktivnost bolesti za razliku od dužine trajanja bolesti , i pored sniženja amplitude, uzrokuje u većem procentu produženje distalne latencije i usporenje brzine provođenja perifernih nerava, što dovodi do veće progresije neuropatije

Naša istraživanja pokazuju da je ENG nalaz esencijalan u postavljanju precizne dijagnoze neuropatije i u praćenju efekta primenjene terapije kod pacijenata sa autoimunim reumatskim bolestima.

## **VI. ZAKLJUČAK**

1. Na osnovu ENG ispitivanja kod pacijenata sa SLE, RA i SSc zaključili smo da je najčešći tip neuropatije aksonska, senzo-motorna polineuropatija.
2. Najsenzitivniji elektrofiziološki parametar je amplituda perifernih nerava.
3. Najveće elektrofiziološke promene su evidentirane na amplitudi motornog evociranog potencijala n. peroneusa i n. tibialisa, senzitivnog evociranog potencijala n. peroneus superficijalisa i u korelaciji su sa dužinom trajanja bolesti.
4. Aktivnost bolesti, za razliku od dužine trajanja bolesti, uzrokuje veće elektrofiziološke promene i pored sniženja amplitude, uzrokuje u većem procentu i produženje distalne latencije, usporenje brzine provođenja perifernih nerava i dovodi do veće progresije neuropatije.
5. Naše istraživanje nije ukazalo na statistički značajnu povezanost ukupnih i specifičnih antitela za određenu bolest sa perifernom neuropatijom.
6. Ovo istraživanje ukazuje na različitu dijagnostičku senzitivnost ENG parametara, što je posebno značajno za rano otkrivanje periferne neuropatije.
7. U našoj zemlji do sada nisu rađena ispitivanja dijagnostičke senzitivnosti i specifičnosti pojedinih elektrofizioloških parametara u dokazivanju neuropatija kod sistemskih reumatskih bolesti, zbog čega je ovo istraživanje od velikog značaja i glavni je razlog potrebe za redovnim elektrofiziološkim praćenjem toka osnovne bolesti i efekta primenjene terapije.
8. Kliničko merenje stepena neuropatije korišćenjem skala je znatno manje precizno u odnosu na merenje elektrofizioloških parametara pomoću ENG nalaza, što opravdava i potvrđuje klinički i dijagnostički značaj ovog istraživanja.
9. S obzirom na multifokalno zahvatanje perifernih nerava potrebno je ENG raditi paralelno na sva četiri ekstremiteta radi dobijanja relevantnog stanja neuropatije i to precizirati u vodiču koji je potrebno u perspektivi napraviti za dijagnostiku periferne neuropatije kod pacijenata sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva
10. Potrebno je raditi ENG na početku bolesti, pre uvođenja standardne i biološke terapije i ponavljati ENG snimanje na 6 meseci, kako bi se pratio tok razvoja eventualne neuropatije, pravovremeno primenila adekvatna terapija, u daljem toku izvršila korekcija iste i sprečili mogući relapsi i sekvele.



11. Ovo istraživanje je ukazalo na neophodnost primene ENG metode na početku bolesti za rano otkrivanje periferne neuropatije, kada je klinička slika još uvek nepotpuna, radi utvrđivanja subkliničkih formi neuropatija.
12. Na osnovu pain DETECT nalaza, koji je bio pozitivan u ukupnoj populaciji od 30,6%, i ENG nalaza, koji je u istoj grupi bio negativan, pretpostavili smo da su kod pacijenata sa sistemskim reumatskim bolestima verovatno u većem procentu prisutne i neuropatije tankih vlakana, zbog čega su potrebna dodatna istraživanja u tom pravcu.
13. Kod pacijenata kod kojih je prisutan neuropatski bol, a neurološki i ENG nalaz su u granicama fizioloških okvira, potrebno je u svakodnevni klinički rad po protokolu uvesti OST test, a u slučajevima gde je on negativan, uraditi po potrebi i biopsiju kože radi potvrde i lečenja neuropatskog bola, jer se najverovatnije radi o neuropatiji tankih vlakana.
14. Neadekvatan izbor i kašnjenje sa primenom terapije uzrokovalo bi trajna i nepovratna aksonska oštećenja perifernog nervnog sistema i dovelo do trajnog invaliditeta pacijenata.
15. Monitoring neuropatije pomoću ENG snimanja, dijagnostika neuropatije tankih vlakana i pravovremeno i adekvatno vođenje terapije u korelaciji sa aktivnošću bolesti, bilo bi značajno u cilju boljeg terapijskog odgovora, predviđanja epizoda egzacerbacija bolesti i poboljšanja prognoze neuropatija u sistemskim reumatskim bolestima.
16. Naše istraživanje daje mogućnost za dalja klinička istraživanja na osnovu kojih bi se napravili detaljni vodiči za prevenciju, ranu dijagnostiku, praćenje i pravovremeno i adekvatno lečenje početnih faza neuropatija, radi sprečavanja daljih komplikacija kod pacijenata sa sistemskim reumatskim bolestima.

## **VII. LITERATURA**

1. Glavan I. Živčane bolesti. Medicinska knjiga Beograd-Zagreb 1963; 767-768.
2. Marinković S, Milisavljević M, Kostić V. Funkcionalna i topografska neuroanatomija. Naučna knjiga Beograd 1989; 51-65.
3. Malobabić S, Gudović R. Klinička neuroanatomija. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva – Beograd 1995; 30-58.
4. King R. Anatomy of the peripheral nerve In Vallat J. M, Weis J, Gray F, Keohane K. Peripheral nerve disorders: Pathology and genetics. International Society of Neuropathology, John Wiley and Sons, 2014; 57-62.
5. Đurić i sar. Klinička neurofiziologija 1998; 114-115.
6. Kimura J. Electrodiagnosis in disease of nerve and muscle: principles and practice, F. Davis company, Philadelphia, 1989;57-62.
7. Blum A, Rutkove S. The clinical neurophysiology primer. Humana Press, Totowa, 2007; 67-68.
8. Stalberg E, Trontelj J, Sanders D. Single Fiber EMG. 2010; 1-6.
9. Alport A. R, Sander H.W. Clinical approach to peripheral neuropathy: anatomic localisation and diagnostic testing Continuum Lifelong Learning Neurol 2012; 18 (1): 13-38.
10. Smith AG, Singleton JR. The diagnostic yield of a standardized approach to idiopathic sensory-predominant neuropathy. Arch intern Med 2004; 164:1021-1025.
11. Willison HJ, Winer JB. Clinical evaluation and investigation of neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74 (2):3-8.
12. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. Brain 2008; 131 (Pt 7): 1912-25.
13. Gemignani F, Bellanova MF, Saccani E, Pavesi G. Non-length-dependent small fiber neuropathy: Not a matter of stockings and gloves. Muscle Nerve 2022; 65(1): 10-28.
14. Tekatas A, Tekatas DD, Solmaz V, Karaca T, Pamuk ON. Small fiber neuropathy and related factors in patients with systemic lupus erythematosus; the results of cutaneous silent period and skin biopsy. Adv Rheumatol 2020; 60(1): 31.

15. Hovaguimian A, Gibbons C.H. Diagnosis and treatment of pain in small fiber neuropathy. *Curr Pain Headache Rep.* 2011; 15 (3): 193-200.
16. Amato A.A, Russel J.A. Approach to the patient with neuromuscular disease. In *Neuromuscular Disease.* By The McGraw-Hill Companies 2008; 3-17.
17. Hughes RA. Peripheral neuropathy. *BMJ* 2022; 324 (7335): 466-469.
18. Torpy JM, Kincaid JL, Glass RM. Peripheral neuropathy. *JAMA patient page* 2010; 303 (15): 1556.
19. Stević Z, Lavrnić D, Rakočević-Stojanović V, Basta I, Nikolić A, Kačar A, Mrjanović I, Perić S. *Neuropatije.* Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. Akademska misao, Beograd 2018; 13-25.
20. Oh SJ. *Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies.* 3rd. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2003; 10-15.
21. Vernino S, Wolfe GI. Antibody testing in peripheral neuropathies. *Neurol Clin.* 2007; 25 (1): 29-46.
22. Wu. WT, Chang KV, Hsu YC, Tsai YY, Mezzian K et al. Ultrasound imaging and guidance for distal peripheral nerve pathologies at the wrist/hand. *Diagnostics* 2023; 13 (11): 1928.
23. Suk J, Walker F, Cartwright M. Ultrasound of peripheral nerves. *Curr Neurol Neurosci Rep,* 2013; 13 (2): 328.
24. Gallardo E, Noto Y, Simon NG. Ultrasound in the diagnosis of peripheral neuropathy: structure meets function in the neuromuscular clinic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 1066-1074.
25. Lawande A, Warriar S, Joshi M. Role of ultrasound in evaluation of peripheral nerves. *Indian J Radiol Imaging* 2014; 24 (3): 254-258.
26. Kollmer J, Bendszus M. Magnetic resonance neurography: Improved diagnosis of peripheral neuropathies. *Neurotherapeutics* 2021; 18 (4): 2368-2383.
27. Ku V, Cox C, Mikeska A, MacKay B. Magnetic resonance neurography for evaluation of peripheral nerves. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj.* 2021; 16 (1): 17-23.
28. Thawait S, Chaudhry V, Thawait K, Belzberg A, Carrino J, Chhabra A. High-resolution MR neurography of diffuse peripheral nerve lesions. *AJNR* 2011; 32 (8): 1365-1372.

29. Fabry V, Gerdelat A, Acket B, Cintas P, Rousseau V, Uro-Coste E, Evrard S, Pavy-Le Traon A. Which method for diagnosing small fiber neuropathy? *Front Neurol* 2020; 11: 342.
30. Magda P, Latov N, Renard M, Sander H. Quantitative sensory testing: High sensitivity in small fiber neuropathy with normal NCS/EMG. *Journal of the peripheral nervous system* 2003; 7 (4): 225-8.
31. Illigens B, Gibbons C. Sweat testing to evaluate autonomic function. *Clin Auton Res* 2009; 19 (2): 79-87.
32. Suh B. Quantitative sudomotor axon reflex test (QSART) as a diagnostic tool of small fiber neuropathy. *ACN* 2022; 24 (1): 1-6.
33. Madsen C, Finnerup N, Baumgartner U. Assessment of small fibers using evoked potentials. *Scand J Pain* 2014; 5 (2): 111-118.
34. Lehmann H, Wunderlich G, Fink G, Sommer C. Diagnosis of peripheral neuropathy. *Neurological Research and Practice* 2020; 2: 20.
35. Sofat N, Malik O, Higgins C. Neurological involvement in patients with rheumatic disease. *QJM* 2006; 99 (2): 69-79.
36. Bougea A, Anagnostou E, Konstantinos G, Paraskevas G, Triantafyllou N, Krarizou E. A systematic review of peripheral and central nervous system involvement of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, primary Sjogren syndrome and associated immunological profiles. *Int J Chronic Dis* 2015; 201: 11.
37. Florica B, Aghdassi E, Su J, Gladman DD, Urowitz MB, Fortini PR. Peripheral neuropathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41 (2): 203-11.
38. Agarwal V, Singh R, Wiclaf, Chauhan S, tahlan A, Ahuja CK, Goel D, Pal L. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008; 27 (7): 841-4.
39. The American College of rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. ACR AD HOC Committee on neuropsychiatric lupus nomenclature. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (4): 599-608.
40. Olney RK. AAEM minimonograph#38: neuropathies in connective tissue disease. *Muscle Nerve* 1992; 15 (5): 531-42.

41. Petrović R. Sistemski eritemski lupus: praćenje aktivnosti bolesti i procena lečenja. *Acta Rheum Belgrad*. 2010;40(2):31-6.
42. Petronijević M. Oštećenje perifernog nervnog sistema u reumatskim bolestima. *Acta rheum Belgrad* 2015; 45 (suppl. 1): 15-9.
43. Liu Y, Jin L. Clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis and treatment of peripheral neuropathies in connective tissue disease: More diverse and frequent in different subtypes than expected. *Diagnostics* 2021; 11 (11): 1956.
44. Kakati S, Barman B, Ahmed SU, Hussain M. Neurological manifestations in systemic lupus erythematosus: A single centre study from North EAST india. *J Clin Diagn Res* 2017; 11 (1): 05-09.
45. D Cruz D. Management of central nervous system manifestations of rheumatic disease. *Rheumatology* 2018; 57 (3): key075.096.
46. Bortoluzzi A, Piga M, Silvagni E, Chessa E, Mathieu A, Govani M. Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a retrospective study on prevalence, associated factors and outcome. *Lupus* 2019; 28 (4): 465-74.
47. Xianbin W, Mingyu W, Dong X, Huiying L, Yan X, Fengchun Z, Xiaofeng Z. Peripheral neuropathies due to systemic lupus erythematosus in China. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94 (11):e625.
48. Bhowmik A, Banerjee P. Mononeuritis multiplex complicating systemic lupus erythematosus. *Indian Pediatr* 2012; 49 (7): 581-2.
49. Yamashita H, Eri T, Ueda Y, Ozaki T, Takahashi H, Tsuno T, takahashi Y, kano T, Mimori A. Diagnosis and treatment of primary Sjogren syndrome-associated peripheral neuropathy: a six-case series. *Mod Rheumatol* 2013; 23 (5): 925-33
50. Gbane-Kone M, Diomande M, Ouali B, Kawale Coulibaly A, Nawe Ngandeu A, Eti E, Kouakou M. Severe axonal peripheral polyneuropathy revealing a systemic lupus erythematosus: About one case. *Open Journal of Rheumatology and autoimmune disease* 2015; 5 (2): 36-9.
51. Collins MP. Mononeuropathy multiplex. In: Daroff R, Aminoff M, editors. *Encyclopedia of the Neurological Sciences*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2014.p. 94-5.
52. Amaral T, Peres F, Lapa A, Marques-Neto J, Appenzeller S. Neurologic involvement in scleroderma: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43 (3): 335-47.

53. Hietahajru A, Jaaskelainen S, Kalimo H, Hietarinita M. Peripheral neuromuscular manifestations in systemic sclerosis. *Muscle Nerve* 1993; 16 (11): 453-458.
54. Maltez N, Choi M, Troyanov Y, Wang M, Jantz M, Fritzler M et al. Trigeminal neuralgia in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2021; 51 (1): 318-323.
55. Stanković A, Stamenkovic B. Sistemska skleroza. *Bolesti lokomotornog sistema. U: Interna medicina. Medicinski fakultet, Niš, 2004; 453-458.*
56. Fauchais AL, Magy L, Vidal E. Central and peripheral neurological complications of primary Sjogren's syndrome. *Presse Med* 2012; 41 (9 Pt 2): e485-93.
57. Brito-Zeron P, Akasbi M, Bosch X, Bove A, Perez-De-Lis M, Diaz-lagares C, Retamozo S, Gandia M, Perez-Alvarez R, Soto-Cardenas MJ, Siso A, Valls-Sole J, Graus F, Ramos-Casals M. Classification and characterisation of peripheral neuropathies in 102 patients with primary Sjogrens syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31 (1): 103-10.
58. Scofield AK, Radfar L, Ice JA, Vista E, Anaya JM, Houston G, Lewis D, Stone DU, Chodosh J, Hefner K, Lessard CJ, Moster KL, Scofield RH. Relation of sensory peripheral neuropathy in Sjogren syndrome to anti-Ro/SSA. *J Clin Rheumatol* 2012; 18 (6): 290-3.
59. Paik J, Mammen A, Wigley F, Shah A, Hummers L, Polydefkis M. Symptomatic and electrodiagnostic features of peripheral neuropathy in scleroderma. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68 (8): 1150-7.
60. Raja J, Balaikerisnan T, Ramanaidu LP, Gob KJ. Large fiber peripheral neuropathy in systemic sclerosis: A prospective study using clinical and electrophysiological definition. *Int J Rheum Dis* 2021; 24 (3): 347-54.
61. Ranque B, Authier FJ et al. A descriptive and prognostic study of systemic sclerosis – associated myopathies. *AnnRheum Dis* 2009; 68:1474-7.
62. Pinto L, Castela W, Branco JC. Muscle involvement in Systemic Sclerosis-diagnosis evaluation. *Acta Rheumatol Port* 2010; 35(2):142-5.
63. Paul R, Nandi A, Roy D, Ghosh R, Sau T, Thakur I et al. Rheumatoid arthritis complicated by myositis and vasculitic neuropathy: A rare association. *JAPI* 2019; 67: 5772.
64. Ginsberg. Vasculitis and the peripheral nervous system. *Rheumatology* 2020; 59 (3): 55-59.

65. Lanzillo B, Pappone N, Crisci C, di Girolamo C, Massini R, Caruso G. Subclinical peripheral nerve involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41 (7): 1196-202.
66. Canesi B, Colombo S, Marobbio C, Rossi AF. Latent neuropathy in rheumatoid arthritis. Electrophysiological study of 45 cases. *Minerva Med* 1982; 73 (9): 473-8.
67. Lang AH, Kalliomaki JL, Puusa A, Halonen JP. Sensory neuropathy in rheumatoid arthritis: an electroneurographic study. *Scand J Rheumatol* 1981; 10 (2): 81-4.
68. Tsokos Gc. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011; 365(22):2110-21.
69. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67 (2): 195-205.
70. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003; 30 (9): 1955-9.
71. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity index. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005; 19 (5): 685-708.
72. Mok C, Lau C. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2003; 56 (7): 481-490.
73. Crow M. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: risks, mechanisms and therapeutic targets. *Ann Rheum Dis* 2023; 82: 999-1014.
74. Accapezzato D, Caccavale R, Paroli M, Gioia C, Nguyen B. Advances in the pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Int J. Mol. Sci*. 2023; 24 (7): 6578.
75. Sherer Y, Gorstein A, Fritzler MJ, et al. Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;34(2):501-37.
76. Marks S, Tullus K. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Pediatric Nephrology* 2012; 27: 1855-1868.
77. Dema B, Charles N. Autoantibodies in SLE. Specificities, isotypes and receptors. *Antibodies* 2016; 5 (1): 2.



78. Reveille J. Predictive value of autoantibodies for activity of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13 (5): 290-7.
79. Kim A, O'Brien J, Tseng B. Autoantibodies and disease activity in patients with discoid lupus erythematosus. *JAMA Dermatol.* 2014; 150 (6): 651-654.
80. Scofield AK, Radfar L, Ice JA, Vista E, Anaya JM, Houston G, Lewis D, Stone DU, Chodosh J, Hefner K, Lessard CJ, Moster KL, Scofield RH. Relation of sensory peripheral neuropathy in Sjogren syndrome to anti-Ro/SSA. *J Clin Rheumatol* 2012; 18 (6): 290-3.
81. Infantino M, Nagy E, Bizzaro N, Fisher K, Bossuyt X et al. Anti-dsDNA antibodies in the classification criteria of systemic lupus erythematosus. *J Transl Autoimmun* 2022; 5: 100139.
82. Orme M, Voreck A, Aksouh R, Schreurs M. Anti-dsDNA testing specificity for systemic lupus erythematosus: A Systematic Review. *The journal of Applied Laboratory Medicine* 2022; 7 (1): 221-239.
83. Cojocaru M, Cojocaru I, Silosi I, Vrabie C. Manifestations of systemic lupus erythematosus. *Maedica (Bucur)* 2011; 6 (4): 330-336.
84. Manson J, Rahman A. Systemic lupus erythematosus. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 6.
85. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29 (2): 288-91.
86. Black CM, Matucci-Cerinic M et al. Progress in systemic sclerosis: a 10-year perspective. *Rheumatology* 2009; 48(3): iii1 iii2.
87. Damjanov N. Sistemska skleroza: klinički oblici i rana dijagnoza bolesti. *Acta Rheum Belgrad* 2005; 2: 131-135.
88. Resnick D. Scleroderma (progressive systemic sclerosis). In: *Diagnosis of bone and joint disorders*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1988; 1191-216.
89. Denton CP. Therapeutic targets in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2007; 9 (2): 6.
90. Aleksandra Stanković i Bojana Stamenković. Sistemska skleroza, u: *Interna medicina 2*, gl. urednik Stevan Ilić, Prosveta 2004; 453-458.
91. Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2003; 5: 80-93.
92. Mihai C, Tervaert JWC. Anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(2): 319-24.

93. McInnes I, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine* 2011; 365 (23): 2205-2219.
94. Aletaha D, Smolen J. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *Jama* 2018; 320 (13): 1360-1372.
95. Mease P, Bhutani M, Hass S, Yi E, Hur P, Kim N. Comparison of clinical manifestations in rheumatoid arthritis vs. Spondyloarthritis: a systematic literature review. *Rheumatology and therapy* 2022; 1: 48.
96. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2012; 51 (5): 3-11.
97. McInnes I, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *The Lancet* 2017; 389: 2328-2337.
98. Song Y, Kang E. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies. *QJM: An International Journal of Medicine* 2010; 103 (3): 139-146.
99. Klareskog L, Amara K, Malmstrom V. Adaptive immunity in rheumatoid arthritis: anticitrulline and other antibodies in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology* 2014; 26 (1): 72-79.
100. Schellekens G, Visser H, De Jona B, Van Den Hogen F et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis & Rheumatism* 2000; 43 (1): 155-163.
101. Schellekens GA, Visser H, De Jong BAW, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (1): 155-63.
102. Chou CT, Liao HT, Chen CH, et al. The clinical application of anti-ccp in rheumatoid arthritis and other rheumatic disease. *Biomarker Insights* 2007; 2: 165-71.
103. Aringer M, Costanbader K, Daikb D, Brinks R, Mosa M, Ramsey-Goldman R et al. European League against Rheumatism / American College of rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78 (9): 1151-9.
104. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980; 23 (5): 581-90.

105. Donorfio PD, Albers JW. AAEM Minimograph #34: Polyneuropathy: classification by nerve conduction studies and electromyography. *Muscle Nerve* 1990; 13 (10): 889-903.
106. Dillingham T, Chen S, Andray M, Buschbacher R, Del Torno D, Smith B et al. Establishing high-quality reference values for nerve conduction studies: A report from the normative data task force of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. *Muscle Nerve* 2016; 54 (3): 366-70.
107. Dyck PJ, Kratz KM, Lehman KA, Karnes JL, Melton LJ, O'Brien PC, et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: design criteria for types of neuropathy selection bias, and reproducibility of neuropathic tests. *Neurology* 1991; 41 (6): 799-807.
108. Dyck PJ, Kincaid JC, Dyck PJB, Chaudhry V, Goyal NA, Alves C, et al. Assessing mNIS+7 and international neurologist proficiency in a familial amyloidotic polyneuropathy trial. *Muscle Nerve* 2017; 56 (5): 901-11.
109. Dyck J, Duarte G, Obici L, Polydefkis M, Wiesman J, Antonino I, et al. Development of measures of polyneuropathy impairment in hATTR amyloidosis: From NIS to mNIS+7. *J Neurol Sci* 2019; 405: 116424.
110. Prevoo ML, van t Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38 (1): 44-8.
111. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29 (2): 288-91.
112. 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 preliminary revised EUSTAR activity index. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (1): 270-6.
113. Fischer-Betz R, Schneider M. Connective tissue diseases: evaluation of clinical response. *Rheumatology* 2006; 45 (3): 5-7.
114. De Souza J, Trevisan T, Sepresse S, Londe A, Junior M, Appenzeller S. Peripheral neuropathy in systemic autoimmune rheumatic diseases-diagnosis and treatment. *Pharmaceuticals* 2023; 16: 587.

115. Catala M, Kubis N. Gross anatomy and development of the peripheral nervous system. *Handbook of clinical neurology* 2013; 115: 29-41.
116. Martinez A, Faber I, Nucci A, Appenzeller S, Franca M. Autoimmune neuropathies associated to rheumatic disease. *Autoimmunity reviews* 2017; 16 (4): 335-342.
117. Pisciotta C, Shy M. Neuropathy. *Handbook of clinical neurology* 2018; 148: 653-665.
118. Bowley M. Neuropathies in systemic disease. *Semin Neurol.* 2015; 35: 431-47.
119. Mendell J, Kissel J, Cornblath D. Diagnosis and managements of peripheral nerve disorders. Oxford University Press 2001; 10-12.
120. Lehmann H, Wunderlich G, Fink G, Sommer C. Diagnosis of peripheral neuropathy. *Neurological research and practice* 2020; 2: 1-7.
121. Sabin T. Classification of peripheral neuropathy: The long and the short of it. *Muscle & Nerve* 1986; 9: 711-719.
122. Collins M, Dyck J, Gronseth G, Guillevin L, Hadden R, Heuss D. Peripheral nerve society guideline on the classification, diagnosis, investigation, and immunosuppressive therapy of non-systemic vasculitic neuropathy: executive summary. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2010; 15: 176-184.
123. Zhou L. Small fiber neuropathy. *Seminars in neurology* 2019; 39: 570-577.
124. Sene D. Small fiber neuropathy: diagnosis, causes, and treatment. *Joint Bone Spine* 2018; 85: 553-559.
125. Haroutounian S, Todorović M, Leinders M, Campagnolo M, Gewandter J. Diagnostic criteria for idiopathic small fiber neuropathy: a systematic review. *Muscle & Nerve* 2021; 63: 170-177.
126. Kieseier B, Mathey E, Sommer C, Hartung H. Immune-mediated neuropathies. *Nature reviews disease primers* 2018; 4: 31.
127. Lopez C, Castillo M, Soto-Faiardo R, Fielipe L. Peripheral neuropathies in rheumatic diseases: More diverse and frequent than expected. A cross-section study. *International journal of rheumatic diseases* 2020; 23: 226-232.
128. Hanewinkel R, Drenthen J, van Olien, Hofman A, van Doorn P, Arfan M. Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population. *Neurology* 2016; 87: 1892-1898.

129. Mello S, Toole O, Mc Namara B. Utilization and yield of nerve conduction studies and electromyography in older adults. *Irish Medical Journal* 2016; 109: 361-361.
130. Saigal R, Bhargav R, Goyal L, Agrawal A, Mital P, Wadhvani D. Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus: clinical and electrophysiological properties and their association with disease activity parameters. *J Assoc Physicians India* 2015; 63: 15-19.
131. Oomatia A, Fang H, Petri M, Birnbaum J. Peripheral neuropathies in systemic lupus erythematosus: clinical features, disease associations, and immunologic characteristics evaluated over a twenty-five-year study period. *Arthritis & Rheumatology* 2014; 66: 1000-1009.
132. Gwathmey K, Satkowiak K. Peripheral nervous system manifestations of rheumatological diseases. *Journal of the Neurological Sciences* 2021; 424: 117421.
133. Aneja R, Singh M, Shankar S, Dhir V, Grover R, Gupta R, Kumar A. Prevalence of peripheral neuropathy in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Indian Journal of Rheumatology* 2007; 2: 47-50.
134. Biswas M, Chatterjee A, Ghosh S, Dasgupta S, Ghosh K, Ganguly P. Prevalence, types, clinical associations, and determinants of peripheral neuropathy in rheumatoid patients. *Annals of Indian Academy of Neurology* 2011; 14: 194.
135. El-Hewala AESI, Soliman SG, Labeeb AA, Zytoon AA, El-Shanawany AT. Foot neuropathy in rheumatoid arthritis patients: clinical, electrophysiological, and ultrasound studies. *Egypt Rheumatol Rehabil* 2016; 46: 285-98.
136. Sakini RA, Abdul-Zebra IK, AJ-Nimer MS. Neuropathic manifestations in rheumatoid arthritis: a clinical and electrophysiological assessment in a small sample of Iraqi patients. *Ann Saudi Med* 2005; 25 (3): 247-9.
137. Sim MK, Kim DY, Yoon J, Park DH, Kim YG. Assessment of peripheral neuropathy in patients with rheumatoid arthritis who complain of neurologic symptoms. *Ann Rehabil Med* 2014; 38(2): 249-55.
138. Toledano P, Orueta R, Rodriguez I, Valls-Sole J, Carrera R, Espinosa G. Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: Prevalence, clinical and immunological characteristics, treatment and outcome of a large cohort from a single centre, *Autoimmun Rev* 2017; 16 (7): 750-5.

- 
139. Mohamed I, Koriem H, Mohamed Hassan M, El-Hadidi A, Ibrahim N. Pattern of peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus: clinical, electrophysiological, and laboratory properties and their association with disease activity. *Egypt Rheumatol Rehabil* 2019; 46: 285-98.
  140. Sriwong P, Sirasaporn P, Foochareon C, Srichompoo K. Median neuropathy at the wrist in patients with systemic sclerosis: two-year follow-up study. *Rheumatology* 2018; 56 (5): 294-300.
  141. Nimitbancha, Thanaporn, Sirasaporn, Patpiya, Wattanapan, Pattra et al. The prevalence of median neuropathy at wrist in systemic sclerosis patients at Srinagarind Hospital. *Journal of the Scientific Society* 2015; 42 (3): 180-184.
  142. Heller L, Steiner I, Abramsky O. Neurologic manifestations of progressive systemic sclerosis. *Arch Neurol.* 1992; 49 (12): 1292-1295.
  143. AlMehmadi B, To Fergus, Anderson M, Johnson S. Epidemiology and treatment of peripheral neuropathy in systemic sclerosis. *The Journal of Rheumatology* 2021; 48 (12): 1839-1849.
  144. Ivanova K, Budareviča O, Žukovs D, Možeitoviča E, Kenina V et al. Polyneuropathy impact on disability in systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022; 81 (1): 1469-1469.

# VIII PRILOZI

**Prilog 1. Određivanje stepena oštećenja nerava - Neuropathy impairment score - NIS****(Dyck PJ et al. Ann Neurol 1980; Dyck PJ et al. 2005.)**

	Desno	Levo
Kranijalni nervi		
Edem papile		
Slabost III kranijalnog nerva		
Slabost VI kranijalnog nerva		
Slabost mišića lica		
Slabost nepčanih lukova		
Slabost jezika		
Mišićna slabost		
Respiratorna slabost		
Abdukcija ramena		
Biceps brachi		
Brachioradialis		
Ekstenzija u zglobu ručja		
Fleksija u zglobu ručja		
Ekstenzija prstiju		
Fleksija prstiju		
Slabost mišića šake		
Iliopsoas		
Glutealni mišići		
Quadriceps		
Biceps femoris		
Dorzalna fleksija stopala		
Plantarna fleksija stopala		



Refleksi		
Biceps brachi		
Triceps brachi		
Brachioradialis		
Quadriceps femoris		
Triceps surae		
Senzibilitet		
II prst		
Dodir-pritisk		
Ubod		
Vibracije		
Položaj		
Palac		
Dodir-pritisk		
Ubod		
Vibracije		
Položaj		

Maksimalan skor: 244

**Prilog 2. Određivanje indeksa aktivnosti bolesti u reumatoidnom artritisu - DAS 28SE  
(Disease Activity Score)**

Broj palpatorno osjetljivih zglobova		zglobovi
Broj otečenih zglobova		zglobovi
Sedimentacija		mm/hr
VAS (Vizuelna analogna skala)		0-10cm

**Prilog 3. Određivanje aktivnosti bolesti u sistemskom eritemskom lupusu - SLEDAI  
(Systemic lupus erythematosus disease activity index)**

SLEDAI-2K		Descriptor	Definicija
Bod	Prisustvo		
8		Krize svesti	Skorija pojava. Isključiti metaboličke poremećaje, infekcije ili lekove kao uzroke.
8		Psihoza	Izmenjena sposobnost obavljanja normalnih aktivnosti zbog ozbiljnog poremećaja percepcije stvarnosti. Uključuje halucinacije, nedoslednost, očigledan

			<p>gubitak asocijativne sposobnosti, siromašan misaoni sadržaj, očigledno nelogično razmišljanje, bizarno, dezorganizovano ili katatono ponašanje. Isključiti uremiju i druge uzroke.</p>
8		Organski moždani sindrom	<p>Izmenjeno mentalno funkcionisanje sa oštećenom sposobnošću orijentacije, pamćenja ili drugih inteligentnih radnji sa brzim početkom i varijacijama kliničke slike. Uključuje pomućenje svesti sa smanjenom sposobnošću usredsrednjivanja i nesposobnošću zadržavanja pažnje ka okolini, plus najmanje dva od sledećeg: poremećaj opažanja, nepovezan govor, nesanica ili dnevna pospanost, ili povećana ili smanjena psihomotorna aktivnost. Isključiti metaboličke</p>

			poremećaje, infekcije ili lekove kao uzroke.
8		Poremećaji vida	Promene na mrežnjači u SLE. Uključuju se citoidna tela, retinalne hemoragije, teški eksudati ili hemoragije u horioideji, ili optički neuritis, isključiti hipertenziju, infekcije ili druge uzroke
8		Poremećaji kranijalnih nerava	Nova pojava senzitivne ili motorne neuropatije koja uključuje kranijalne nerve
8		Lupusne glavobolje	Teške neprestane glavobolje, mogu biti migrenozne, ali ne prestaju ni primenom narkotičkog analgetika
8		Cerebrovaskularni inzult	Nova pojava cerebrovaskularnog događaja. Isključiti aterosklerozu.
8		Vaskulitis	Ulceracije, gangrene, bolni čvorići na prstima, periungvalne, lokalizovane nekroze, crtaste hemoragije, ili biopsijski ili

			angiografski dokaz vaskulitisa.
4		Artritis	≥2 bolna zgloba sa znacima zapaljenja (npr. bolna osetljivost, otok ili izliv).
4		Miozitis	Bol/slabost proksimalnih mišića povezan sa povišenim nivoom kreatin fosfokinaze/aldolaze ili EMG promene ili biopsijski dokazan miozitis.
4		Urinarni cilindri	Hemi-granulirani ili eritrocitni cilindri
4		Hematurija	>5 eritrocita/mikroskopijom vidnog polja velikog uvecanja (HPF). Isključiti kamen, infekciju ili druge uzroke.
4		Proteinuria	>0,5 gr / 24h. Nova pojava ili skorije povećanje veće od 0,5g/24h.
4		Piurija	>5 leukocita/mikroskopijom vidnog polja velikog

			uvećanja (HPF). Isključujući infekciju.
2		Nova kožna ospa	Nova pojava ili ponavljanje zapaljenske kožne ospe
2		Alopecia	Nova pojava ili ponavljanje nenormalnog gubitka kose, u pečatima ili difuzno.
2		Mukozne ulceracije	Nova pojava ili ponavljanje oralnih ili nazalnih ulceracija
2		Pleuritis	Pleuritični bol u grudima sa pleuralnim trenjem ili izlivom, ili zadebljanje pleure.
2		Perikarditis	Perikardni bol sa najmanje jednim znakom od sledećeg: trenje, izliv ili ehokardiografska potvrda.
2		Snižen komplement	Sniženje CH50, C3 I C4 ispod donje granice normale u laboratoriji koja vrši ispitivanje.
2		Povećano vezivanje DNK	>25% na Farrovoj probi ili iznad obima normale u laboratoriji koja vrši ispitivanje.

1		Groznica	>38 C. Isključiti infektivne uzroke.
1		Trombocitopenia	<100,000 trombocita /mm <sup>3</sup> .
1		Leukopenia	<3,000 leukocita/mm <sup>3</sup> . Isključiti lekove kao uzrok.
UKUPAN ZBIR (Suma bodova svih deskriptora)			

**Prilog 4. Određivanje aktivnosti bolesti u sistemskoj sklerozi - Revised EUSTAR (The European Scleroderma Trials and Research Group) Index**

Karakteristike	Skor
Kožne promene	1,5
Digitalna nekroza	1,5
Modifikovani Rodnanov test zadebljanja kože >18	1,5
Tetivno trenje	2,25
CRP (C-reaktivni protein)	2,25
DLCO (Difuzni kapacitet pluća za karbon monoksid) < 70%	1,0

Maksimalan skor aktivnosti bolesti: 10

## Prilog 5. ELEKTROFIZIOLOŠKI INSTRUMENTI

Za skorovanje neuropatije na osnovu vrednosti elektrofizioloških parametara korišćen je sledeći ENG protokol:

MEP n.peroneus	DL (ms)	A (mv)	MBP (m/s)
1	<6	>3	>40
2	6,1-8	2-3	30-39
3	>8	≤2	≤30
4	0	0	0

MEP m.tibialis	DL (ms)	A (mV)	MBP (m/s)
1	<6	>4,5	>40
2	6,1-8	3,5-4,5	30-39
3	>8	<3,5	≤30
4	0	0	0

MEP n.medianus	DL (ms)	A (mV)	MBP (m/s)
1	<4,5	>4	>50
2	4,5-5,5	3-3,9	40-49
3	>5,5	≤3	≤40
4	0	0	0

MEP n.ulnaris	DL (ms)	A (mV)	MBP (m/s)
1	<3,7	>4,9	>50
2	3,7-5,0	4-4,9	40-49
3	>5,0	<4	≤40
4	0	0	0

SEP n.medianus	DL (ms)	A (mV)	SBP (m/s)
1	<3,6	>10	>40
2	3,7-4,5	8-10	30-39
3	>4,5	<8	≤30
4	0	0	0

SEP n. ulnaris	DL (ms)	A (mV)	MBP (m/s)
1	<3,6	>10	>43
2	3,6-5,0	8-10	35-43
3	>5,0	<8	<35
4	0	0	0

SEP n.suralis	DL (ms)	A (mV)	SBP (m/s)
1	<4,5	>4	>40
2	4,6-5,5	3-4	30-39
3	>5,5	<4	≤30
4	0	0	0

SEP n.peroneus superficialis	DL (ms)	A (mV)	SBP (m/s)
1	<4,2	>7,7	>45
2	4,2-5	6-7,7	35-45
3	>5,0	<6	<35
4	0	0	0



---

**Prilog 6. Spisak skraćenica**

<b>PNS</b> .....	Periferni nervni sistem
<b>CNS</b> .....	Centralni nervni sistem
<b>EMNG</b> .....	Elektromioneurografija
<b>MEP</b> .....	Motorni evocirani potencijal
<b>SLE</b> .....	Sistemska eritemski lupus
<b>RA</b> .....	Reumatoidni artritis
<b>SSc</b> .....	Sistemska skleroza
<b>AIDP</b> .....	Akutna inflamatorna demijelinizirajuća polineuropatija
<b>GBS</b> .....	Guillan-Barre sindrom
<b>HIDP</b> .....	Hronična inflamatorna demijelinizirajuća polineuropatija
<b>Anti-CCP antitela</b> .....	Antitela na ciklični citrulisani peptid
<b>RF</b> .....	Reumatoidni faktor
<b>CPK</b> .....	Kreatin fosfo kinaza
<b>QST</b> .....	Kvantitativni senzorni testovi
<b>LEP</b> .....	Laserski evocirani potencijali
<b>TNS</b> .....	Total Neuropathy Score
<b>SLEDAI</b> .....	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
<b>EULAR</b> .....	European League Against Rheumatism
<b>DAS 28</b> .....	Disease Activity Score 28
<b>NIS</b> .....	Neuropathy Impairment Score
<b>ACR</b> .....	American College of Rheumatology
<b>AANEM</b> .....	American association of neuromuscular and electrodiagnostic medicine

## **POREMEĆAJI PERIFERNOG NERVENOG SISTEMA KOD PACIJENATA SA AUTOIMUNIM REUMATSKIM BOLESTIMA**

### **Sažetak**

Periferna neuropatija (PN) u autoimunskim reumatskim bolestima (ARB) predstavlja jasnu komplikaciju bolesti ili inicijalnu manifestaciju klinički nedijagnostikovane bolesti.

Cilj istraživanja bio je da se odrede tipovi i procenat zastupljenosti neuropatija (N) i ukaže na dijagnostički značaj pojedinih elektrofizioloških (EF) parametara prilikom ENG dijagnostike kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom (RA), sistemskim eritemskim lupusom (SLE) i sistemskom sklerozom (SSc) kao i da se utvrdi njihova povezanost sa aktivnošću bolesti (AB) i dužinom trajanja bolesti (DTB).

Istraživanje je obavljeno u formi prospektivne studije kao studija preseka na Klinici za reumatologiju Instituta Niška Banja u trajanju od tri godine. U istraživanje je bilo uključeno ukupno 157 bolesnika, od kojih je 61 imalo RA, 40 je imalo SLE i 56 je bilo sa SSc. Analizirani su sledeći parametri: godine života, pol, DTB i indeks AB. Obavljeni su i klinički, reumatološki i neurološki pregledi, neurološki testovi, ispitivanje sprovodljivosti nervnih vlakana (SNV) i laboratorijske analize.

U ispitivanoj populaciji ispitivanjem SNV registrovani su različiti oblici N (kod 28,7%). U sve tri grupe, najčešći tipovi N bile su aksonska (23,6%), senzomotorna (18,5%), polineuropatija (23,6%). Utvrđena je statistički značajna povezanost AB i pojave N ( $p < 0,01$ ) u ukupnoj populaciji. Najznačajniji EF parametar bila je amplituda senzitivnog neurograma n. peroneus superficialis-a (65,0%), motornog n. peroneusa (30,06%) i motornog n. tibialisa (28,0%). DTB u sve tri grupe bila je veća u grupi bolesnika sa N.

N su najčešće kod bolesnika sa većom DTB i većom AB. Elektrofiziološka metoda je važna u detekciji N, naročito u ranom otkrivanju subkliničkih formi N i prevenciji komplikacija bolesti.

Ključne reči: autoimunske reumatske bolesti, periferna neuropatija, sistemski eritemski lupus, sistemska skleroza, reumatoidni artritis

## **DISORDERS OF THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES**

### **Summary**

Peripheral neuropathy (PN) is systemic connective tissue disease (SCTSs) represents the apparent disease complications or initial manifestations of clinically undiagnosed conditions. The aim of the study was to identify neuropathies (Ns) and their prevalence, point out the diagnostic significance of some electrophysiological (EP) parameters in patients with rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE), and systemic sclerosis (SSc), and establish their association with disease activity (DA) and disease duration (DDu). A prospective study was conducted at the Rheumatology Clinic of the Institute Niška Banja over a three-year period. The study included 157 patients in , and total, of whom 61 had R, 40 had SLE, and 56 had SSc. The following parameters were analyzed: age, gender, Ddu and DA index. Moreover, clinical, rheumatological, and neurological examinations, as well as neurology tests, nerve conduction studies (NCS), and laboratory analyses, were also conducted.

In the studied population, we were able to identify various forms of Ns (in 28% of patients) by NCS. In all three groups, the most prevalent type of Ns was axonal (23,6%). There was a significant association between DA and the occurrence of Ns ( $p < 0,001$ ) in the total population. The most important EP parameter was the sensory nerve action potential amplitude of nervus peroneus superficialis (65,0%) and compound muscle action potentials amplitude of nervus peroneus (30,06%) and nervus tibialis (28,0%). Ddu in all three groups was longer in the population of patients with Ns.

Ns are most common in patients with longer Ddu and higher DA. The EP method is important in detecting Ns, especially in the early detection of subclinical forms of Ns and the prevention of disease complications.

## BIOGRAFIJA

### Osnovni podaci

Ime i prezime: Vanja Đurić

Datum i mesto rođenja: 29. 04. 1976. Knjaževac

Naučna oblast i uža specijalnost: Medicina, Neurologija

### Obrazovanje

Osnovne akademske studije: Medicina

Godina i mesto završetka: Medicinski fakultet Niš, 2002.g.

Naziv specijalizacije: Neurologija

Godina i mesto završetka specijalizacije : Medicinski fakultet Niš, 2010.g.

Godina i mesto završetka edukacije iz elektromioneurografije : Klinički centar Niš, Klinika za neurologiju, 2015.g.

### Radno mesto:

U stalnom radnom odnosu u Poliklinici "Neuromedic" u Nišu od 2016.g.

Klinika za neurologiju, KC Niš u periodu od 2007 g. do 23. 12. 2015.g.

### Članstva:

Član Društva neurologa Srbije (DNS).

## ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

Поремећаји периферног нервног система код пацијената са аутоимуним реуматским болестима

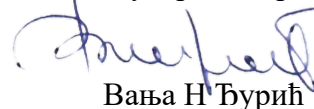
која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, \_\_\_\_\_

Потпис аутора дисертације:



Вања Н Ђурић

(Име, средње слово и презиме)

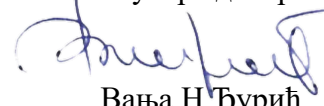
**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ЕЛЕКТРОНСКОГ И ШТАМПАНОГ ОБЛИКА  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертације: Поремећаји периферног нервог система код пацијената са аутоимуним реуматским болестима

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**, истоветан штампаном облику.

У Нишу, \_\_\_\_\_

Потпис аутора дисертације:



Вања Н Ђурић

(Име, средње слово и презиме)

## ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

Поремећаји периферног нервог система код пацијената са аутоимуним реуматским болестима

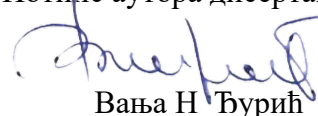
Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
- ③ Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу, \_\_\_\_\_

Потпис аутора дисертације:



Вања Н Ђурић

(Име, средње слово и презиме)