

Autoimuni poremećaji

Rajkovača, Katarina

Undergraduate thesis / Završni rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:182:828245>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-03**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Department of Chemistry, Osijek](#)



Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku
Odjel za kemiju
Sveučilišni preddiplomski studij kemije

Katarina Rajkovača

AUTOIMUNI POREMEĆAJI
AUTOIMMUNE DISORDERS

Završni rad

Mentor:

doc. dr. sc. Martina Šrajer Gajdošik

Neposredni voditelj:

Marija Paurević, mag. chem.

Osijek, 2018

SAŽETAK:

Imunološki sustav kontrolira sve patogene vrste u organizmu i na taj način sprječava različita oštećenja i bolesti. Ključna reakcija je reakcija protutijela i antigena koja potiče imunološki odgovor. Konačan cilj je apoptoza ciljane stanice, a ostvaruje se nizom složenih mehanizama u koji su uključeni različiti proteini, kompleksi i receptori pri čemu je naglasak na mehanizmu aktivacije T- i B-stanica, a ključan je i mehanizam odabira T-stanica koji ispravnom pozitivnom i negativnom selekcijom osigurava napad na nepoželjno tkivo.

U slučaju pogriješke, imunološki sustav može napasti vlastite antigene pri čemu se razvijaju autoimuni poremećaji. Takve poremećaje dijelimo u dvije skupine: sustavna imunost i specifična autoimunost organa. Sustavna autoimunost uključuje bolesti vezivnog tkiva, dok specifična autoimunost organa obuhvaća točno određene organe. Postavljanje dijagnoze temelji se na upotrebi biomarkera kao što su različiti geni, proteini, receptori te antitijela. Na razvoj autoimunih poremećaja utječu i brojni čimbenici od kojih su najvažniji: genetika, spol, dob, etnička pripadnost i okoliš. Budući izgledi u liječenju autoimunih poremećaja podrazumijevaju primjenu lijekova kao što su kortikosteroidi i imunosupresivni lijekovi. Osim toga, važan je napredak medicine koji uključuje operacije, zatim razvoj novih tehnologija i tehnika. Prije svega, najutjecajniji lijek protiv autoimunih poremećaja je odgovornost svakoga čovjeka prema samome sebi.

KLJUČNE RIJEČI: imunološki sustav, protutijelo, antigen, autoimuni poremećaj

ABSTRACT:

The immune system is a system that controls all pathogenic species in the organism and thus prevents various damage and diseases. The key reaction is the reaction of antibodies and antigens that stimulate the immune response. The ultimate goal is the apoptosis of the target cell, and it is realized by a series of complex mechanisms involving different proteins, complexes and receptors, with an emphasis on the activation mechanism of T and B cells, and the T-cell selection mechanism is also crucial. With the correct positive and negative selection, T-cell selection mechanism provides an attack on unwanted tissue.

In the event of a mistake, the immune system can attack its own antigens, where by autoimmune disorders develop. Autoimmune disorders are divided into two groups: systemic immunity and specific autoimmunity of organs. Systemic autoimmunity involves connective tissue disorders, while specific autoimmunity of organs includes exact organs. The diagnosis is based on the use of biomarkers such as various genes, proteins, receptors and antibodies. The development of autoimmune disorders is also influenced by many factors, most important of which are genetics, sex, age, ethnicity and the environment. Future prospects in the treatment of autoimmune disorder simply the use of drugs such as corticosteroids and immunosuppressive drugs. In addition, important advances in medicine include operations, then the development of new technologies and techniques. First of all, the most influential anti-autoimmune remedy is the responsibility of every man to himself.

KEYWORDS: immune system, antibody, antigen, autoimmune disorder

SADRŽAJ:

1. UVOD	1
2. IMUNOLOŠKI SUSTAV	2
2. 1. Definicija i vrste imunološkog sustava.....	2
2. 2. Protutijela i njihova građa	3
2. 3. Antigeni i njihovo vezanje za protutijela	5
2. 4. Stanična imunost.....	6
2. 5. Napad imunološkog sustava na strano i vlastito tkivo	8
3. OTKRICE AUTOIMUNIH POREMEĆAJA	9
4. PODJELA AUTOIMUNIH POREMEĆAJA	10
4. 1. Sustavna imunost.....	10
4. 2. Specifična autoimunost organa	10
5. DIJAGNOZA	11
6. ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA RAZVOJ AUTOIMUNIH POREMEĆAJA	11
6. 1. Genetika.....	11
6. 2. Spol, dob, etnička pripadnost	13
6. 3. Okoliš	13
7. NAJČEŠĆI AUTOIMUNI POREMEĆAJI	15
7. 1. Sistemski lupuserimatodes (SLE).....	15
7. 2. Ankilozantni spondilitis	16
7. 3. Reaktivni artritis ili Reiterov sindrom	17
7. 4. Autoimuni hepatitis	18
7. 5. Sjögrenov sindrom.....	19
7. 6. Dijabetes melitus tip 1	21
7. 7. Nedostatak 21-hidroksilaze.....	22

7. 8. Skleroderma	23
7. 9. Dermatomiozitis	24
7. 10. Autoimuni tireoiditis	25
7. 11. Reumatoidni artritis	25
7. 12. Multipla skleroza	26
7. 13. Gravesova bolest	27
7. 14. Poliarteritis nodoza	28
7. 15. Autoimuni pankreatitis	29
7. 16. Virus humane imunodeficijencije (HIV)	30
8. LIJEČENJE I BUDUĆI IZGLEDI	32
9. ZAKLJUČAK	33
10.LITERATURA	34

1. UVOD

Čovjekov organizam je neprestano izložen štetnim organizmima i tvarima koje narušavaju normalnu homeostazu. Kako bi organizam ispravno izvršavao svoje uloge, važno je da pravilno i na vrijeme prepozna sve štetne prijetnje te izbjegne reakcije koje bi mu mogle naškoditi. Za cijeli obrambeni mehanizam odgovoran je imunološki sustav kojeg dijelimo na dvije vrste: urođeni i stečeni. Imunološki sustav je sustav koji koristi niz složenih mehanizama kako bi prepoznao, kontrolirao i eliminirao sve štetne unutarstanične i izvanstanične patogene. Svaki se mehanizam oslanja na otkrivanje strukturalnih značajki koje su karakteristične za stranu tvar, a po kojima se ona razlikuje od domaćina. Pri tome je važno da imunološki sustav eliminira prijetnju bez oštećenja vlastitog tkiva što pak određuje posebno složen mehanizam pozitivne i negativne selekcije. Nositelji imunosti nazivaju se protutijelima ili imunoglobulinima. Protutijela su posebno važne molekule specifične građe koje vežu antigene. Antigeni ili imunogeni su molekule na kojima se nalazi specifično mjesto na koje se veže protutijelo, a to mjesto naziva se epitop. Za postizanje potpunog imunološkog odgovora odgovorne su dvije vrste stanica: T-stanice i B-stanice. Kako bi došlo do potpunog imunološkog odgovora i konačnog cilja, apoptoze stanice, potreban je poseban mehanizam aktivacije T i B stanica pri čemu pomoćnu ulogu imaju različiti proteini, receptori te glavni kompleks tkivne podudarnosti (MHC, *eng.* major histocompatibility complex).^{1,2}

Imunološki sustav ponekad može „pogriješiti“ i proizvesti protutijela i T-stanice koje će reagirati protiv vlastitog tkiva, u tom slučaju dolazi do oštećenja i razvoja autoimunih poremećaja.^{1,2} Autoimuni poremećaji su skupina bolesti koje nastaju zbog imunološkog napada na vlastite antigene.³ Ova skupina bolesti može biti ograničena na specifične organe (specifična autoimunost organa) ili može uključivati određeno tkivo na različitim mjestima (sustavna imunost), a može se pojaviti u djetinjstvu ili u odrasloj dobi.^{4,5} Različiti broj studija sugerira da su ove vrste bolesti snažno povezane s faktorima kao što su: genetika, spol, okoliš, različite infekcije uzrokovane virusima i bakterijama, oštećenja imunološkog sustava te hormonalni uzroci.⁴

Cilj rada je upoznati se s definicijom imunološkog sustava, svim sastavnicama koje ga čine i mehanizmima pomoću kojih imunološki sustav štiti domaćina i uklanja sve nepoželjne tvari. Osim pravilnog rada imunološkog sustava, u radu je istaknuta i pogreška sustava koja vodi do nastanka autoimunih poremećaja. Objasnjena je definicija autoimunih poremećaja,

vrste, čimbenici koji utječu na nastanak ovakvog stanja, dijagnoza bolesti, liječenje i najčešće vrste bolesti.

2. IMUNOLOŠKI SUSTAV

2. 1. Definicija i vrste imunološkog sustava

Ljudski organizam svakodnevno je izložen brojnim štetnim vrstama koje mogu poremetiti pravilan rad organizma te na taj način izazvati niz bolesnih stanja. Kako bi se spriječio negativan utjecaj različitih parazita, bakterija i virusa, tijelo aktivira svoj imunološki sustav. Prema tome, imunološki sustav je sustav koji štiti ljudski organizam pri čemu izgrađuje različite receptorne molekule koje će se boriti protiv patogena. Osim toga, on mora razlikovati proizvode vlastitog organizma od stranoga pri čemu koristi skup mehanizama koji se temelje na otkrivanju strukturnih značajki patogena ili toksina po kojima se razlikuju od stanica domaćina.^{1,2} Postoje dvije vrste takvog sustava: urođeni i stečeni. Urođeni imunološki sustav započinje aktivaciju i razvijanje stečenog imunološkog odgovora i odgovoran je za početno prepoznavanje mikroorganizama i njegovih produkata. Stečeni imunološki sustav podrazumijeva točno određen odgovor na pojedini antigen ili skupinu blisko povezanih antigena. Cilj oba je prepoznati određene patogene, a zatim ih ukloniti iz tijela.¹

Urođeni imunološki sustav najčešće prepoznaje strukturne elemente poput nukleinskih kiselina i glikolipida, a čine ga brojni receptori od kojih su najvažniji TL-receptori (*eng.* tolllike receptors). Svaki se takav receptor sastoji od aminokiselinskih sljedova koji se ponavljaju, a svako takvo ponavljanje sadrži i šest ostataka aminokiseline leucina. Većina receptora se nalazi u staničnoj membrani i cilj im je otkriti izvanstanične patogene, dok se ostatak receptora nalazi u membranama unutar stanice kako bi otkrili unutarstanične patogene. Svaki receptor usmjeren je na točno određena molekulska svojstva. Za prepoznavanje tih svojstava odgovorna je upravo građa domene s ponavljajućim leucinom pri čemu se oblikuje dimer čija signalna domena započinje proces reakcije s patogenim mikroorganizmima.¹

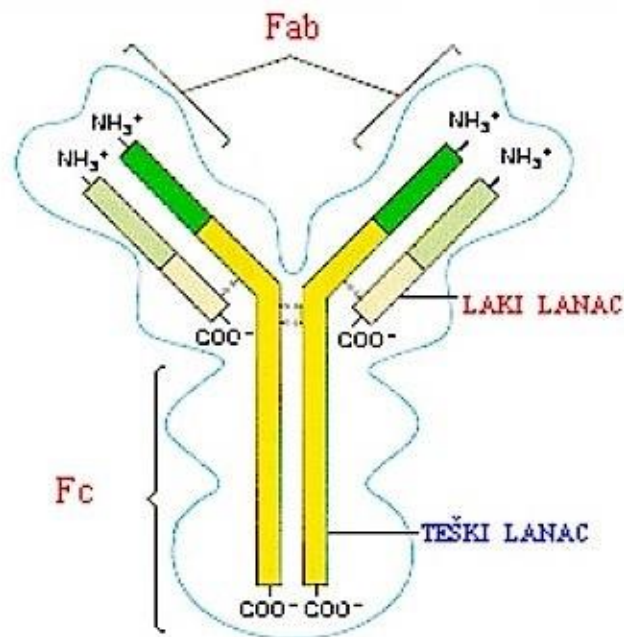
Stečeni imunološki sustav je puno razvijeniji zbog mogućnosti stvaranja velikog broja različitih protutijela te receptora na T-stanicama. Upravo ova vrsta sustava odgovorna je za razvoj autoimunih poremećaja koji nastaju kada sustav pogreškom proizvede T-stanice i

protutijela koje napadaju vlastiti organizam. Stečeni sustav sastoji se od dva podsustava koja su međusobno povezana, a to su: sustav staničnih i sustav humoralnih odgovora. Humoralni imunološki odgovor karakteriziraju protutijela koja se vežu na strane molekule, a izlučuju ih plazma stanice. Molekula koja se veže na protutijelo naziva se antigenom, a vezanje se događa na posebnom mjestu epitopu ili antigenskoj determinati. Sustav staničnih odgovora ima posebne vrste stanica koje se nazivaju citotoksičnim T-limfocitima. Takva vrsta stanica uništava druge stanice napadnute štetnim mikroorganizmom. Osim toga, druga vrsta stanica su pomoćni T-limfociti koji potiču nastanak i umnožavanje B-stanica te citotoksičnih T-stanica.¹ Iz prethodno navedenih opisa urođenog i stečenog imunološkog sustava vidimo da djeluju na dva različita načina, no njihova povezanost je važna kako bi imunološka reakcija bila zaista učinkovita.²

2. 2. Protutijela i njihova građa

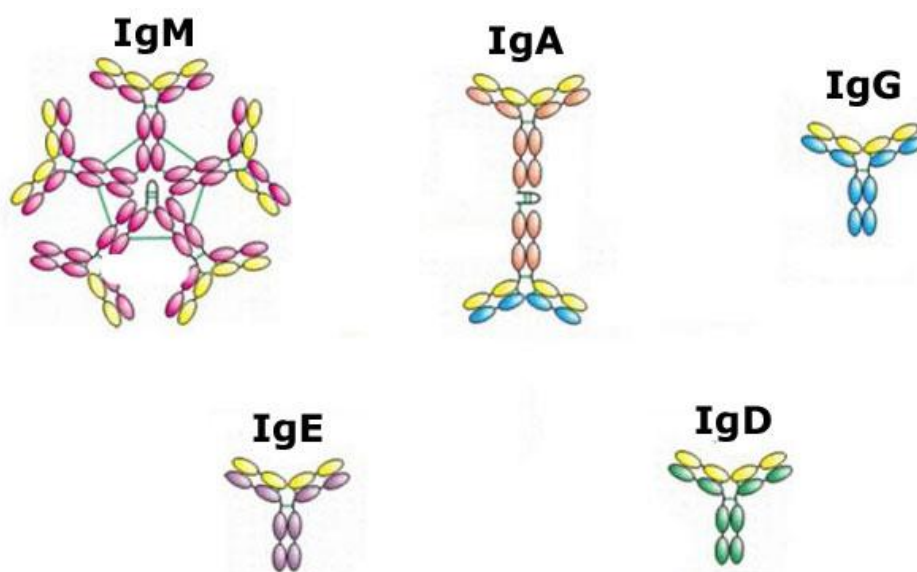
Protutijela ili imunoglobulini su proizvod plazma-stanica koje potječu od B-limfocita. Protutijela su nositelji imunosti organizma i imaju visok afinitet za antigene koji su izazvali njihovu sintezu. Njihova uloga u mehanizmima imunološkog sustava je vrlo važna. Građa protutijela može se promotriti cijepanjem proteina na manje dijelove koji moraju zadržati aktivnost što je i dokazano 1959. godine na imunoglobulinu G (IgG), glavnom protutijelu krvne plazme (Slika 1.). Imunoglobulin može biti procjepan na tri dijela uz pomoć enzima papaina. Svaki pocijepani dio ima svoju ulogu. Prva dva dijela vežu antigen (F_{ab}), treći dio (F_c) ga ne može vezati, ali ipak ima ključnu ulogu u posredovanju imunološkog odgovora. IgG čine dva lanca: lagani i teški. Lagani lanac je disulfidnom vezom vezan na teški lanac i sadrži dvije domene koje se nazivaju imunoglobulinskim domenama. Teški lanac je međusobno povezan s drugim teškim lancem i sastoji se od četiri imunoglobulinske domene. Cjelokupni izgled molekule ima oblik slova Y. Kada nastupi hidroliza enzimom papainom, dolazi do cijepanja teškog lanca na karboksi-terminalnom dijelu disulfidne veze gdje se spajaju dvije vrste lanaca. Prema tome, F_{ab} se sastoji od cijelog lakog lanca i amino polovice teškog lanca, dok se F_c sastoji od karboksi polovica oba teška lanca. Fragment F_{ab} ima mjesto za antigen, u slučaju molekule imunoglobulina, to su dva takva mjesta zbog posjedovanja dva fragmenta F_{ab} . Ta dva vezna mjesta su vrlo važna jer omogućuju vezanje više antigena, veću pokretljivost (segmentalna savitljivost) koja pak olakšava nastanak antigen-protutijelo kompleksa. Također, u svakom lancu postoji domena na amino kraju koja se razlikuje kod različitih protutijela, a naziva se

varijabilna regija. Domene koje imaju sličan sastav kod različitih protutijela nazivaju se stalne domene.¹



Slika 1. Prikaz građe imunoglobulina G (IgG). Slika adaptirana iz (1).

Osim protutijela imunoglobulina G, postoje još i imunoglobulini A (obrana od virusnih i bakterijskih antigena zbog svoje prisutnosti u vanjskim izlučinama), M (može se vezati za antigene koji imaju više istih epitopa), D (nema razjašnjenu ulogu) i E (obrana od parazita i alergijskih reakcija).¹ Njihove su strukture prikazane na slici 2.



Slika 2. Vrste imunoglobulina. Slika adaptirana iz (1)

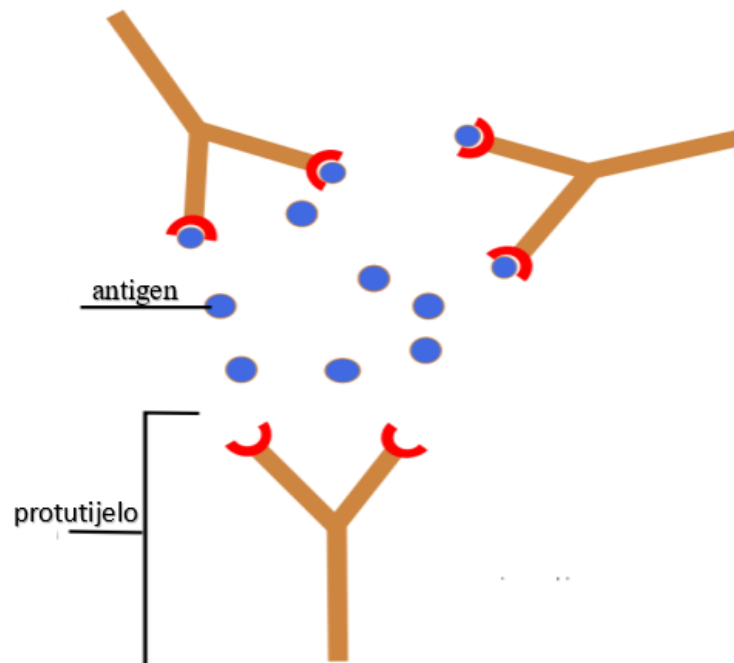
2. 3. Antigeni i njihovo vezanje za protutijela

Antigeni se nazivaju još i imunogeni, a oni mogu biti proteini, nukleinske kiseline, ugljikohidrati te male organske molekule vezane na proteinske nosače. Na svakom antigenu postoji specifično mjesto gdje se veže protutijelo, takvo mjesto se naziva epitop. Vezanje antigena i protutijela podrazumijeva sličan princip vezanja kao kod enzima i supstrata gdje dolazi do velikog broja dodira različitih aminokiselina obiju molekula (Slika 3.). Vezanje je snažno i specifično, a tome pridonose vodikove veze, van der Waalsove sile te hidrofobna međudjelovanja. Obzirom da nisu sve molekule jednake veličine, svaka od njih se obzirom na svoju građu veže na mjesto gdje će najbolje ostvariti kontakt (protutijelo-antigen). Manje se molekule uglavnom vežu u procjepima, primjer takvog slučaja je vezanje fosforilkolina u posebnu malu šupljinu na podjedinici F_{ab} pri čemu dolazi do induciranog pristajanja zbog kojeg se stvaraju kompleksi antigen-protutijelo. Veće molekule vežu se na veće i ravnije površine pri čemu se ostvaruju brojna međudjelovanja pomoću kojih antigeni vežu protutijela. Ovdje je važna i raznolikost protutijela zbog što točnijeg i prilagođenog vezanja na antigen. Izvori raznolikosti takvih protutijela su kombinacijska združivanja lakih i teških lanaca te somatske mutacije, odnosno mutacije koje nastaju u tjelesnim stanicama i ne nasljeđuju se od roditelja.¹

Osim samog stvaranja protutijela, da bi se postigao potpuni imunološki odgovor potrebno je usmjeriti protutijela prema specifičnom napadaču. Proces se odvija pomoću B-stanica koje se stvaraju u koštanoj srži. Nezrela B-stanica na svojoj površini ima specifični monomer IgM-a. Svi imunoglobulini M su jednaki u specifičnosti vezanja antigena te u odnosu na aminokiselinski slijed što dovodi do pojačanja samo jednog protutijela određene specifičnosti. Kako bi se protutijela mogla izlučiti, nužan je proces oligomerizacije, odnosno međusobnog spajanja molekula protutijela. Kada se protutijela međusobno spoje dolazi do fosforilacije tirozinskih ostataka unutar ITAM-a^a pomoću tirozinskih protein-kinaza. Nastali fosforilirani kompleksi ITAM su vezna mjesta za protein kinazu koja se još naziva slezenska tirozinkinaza (Syk, *eng.* spleen tyrosinekinase). Nakon fosforilacije, aktivirana slezenska tirozinkinaza fosforilira druge proteine koji su uključeni u put provođenja signala. Takav

^a ITAM – aktivacijski motiv temeljen na tirozinu (*eng.*immuno-receptor tyrosine- based activatio nmotif), karboksilni kraj unutar stanica imunskog sustava čiji tirozinski ostaci mogu fosforilirati protein-kinaze.

signalni put se nastavlja potičući stanični rast i diferencijaciju B stanica te pokreće ekspresiju gena.¹

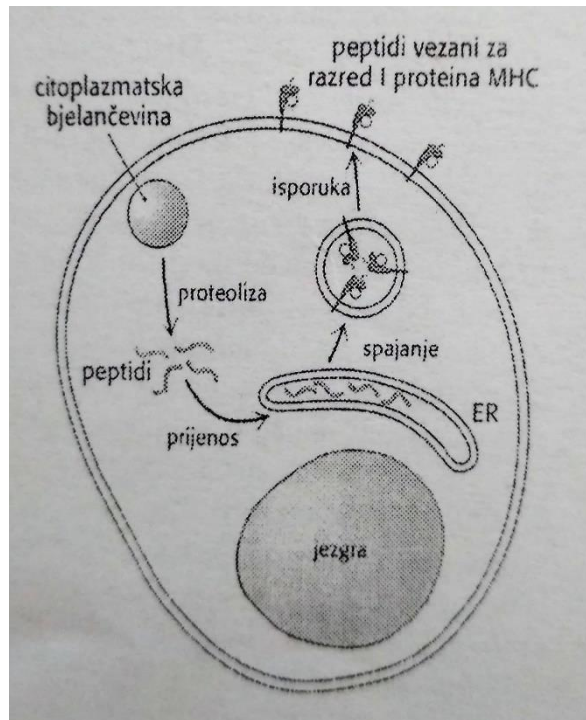


Slika 3. Prikaz vezanja antigena i protutijela. Slika adaptirana iz (1)

2. 4. Stanična imunost

Stanična imunost podrazumijeva borbu protiv unutarstaničnih patogena pri čemu T-stanice imaju zadatak pretraživati površinu stanica te uklanjati one koje se smatraju štetnima za organizam. Ovaj način obrane nije nimalo jednostavan jer unutarstanični mikroorganizmi često mogu prikriti svoju nazočnost. Kako bi razvili obrambeni mehanizam, kralježnjaci na svojoj površini sadrže uzorke patogenih peptida koje predaju integralni membranski proteini koje kodira glavni kompleks tkivne podudarnosti (MHC, *eng.* major histocompatibility complex). Stvaranje tih peptida započinje proteolizom u proteasomima, odnosno razgradnjom vlastitih proteina i proteina koji pripadaju patogenima. Peptidni dijelovi koji nastaju se zatim prenose iz citoplazme pomoću crpke koju pokreće ATP te na taj način dolaze u šupljinu endoplazmatske mrežice. Unutar te šupljine, peptidi se spajaju s proteinima MHC kompleksa razreda I te se stvaraju kompleksi koji se usmjeravaju prema staničnoj membrani. Proteini MHC koji su uklopljeni u membranu vežu peptide tako da ih mogu doticati i pretraživati T-stanični receptori

na površini citotoksičnih stanica. Strani peptidi vezani za MHC razreda I dojavljuju da je stanica zaražena te ju izlažu razgradnji citotoksičnim T-stanicama. Ovakva kaskada dovodi do apoptoze zaražene stanice.¹



Slika 4. Predočavanje peptida staničnih proteina. Slika adaptirana iz (1)

Početni korak je prepoznavanje peptida na ciljnim stanicama pomoću posebne vrste receptora, T-staničnog receptora. T-stanični receptor se sastoji od alfa i beta lanaca međusobno povezanih disulfidnom vezom pri čemu se razlikuje stalni i varijabilni dio slično kao kod građe imunoglobulina. Ključna su varijabilna područja T-staničnog receptora jer ona oblikuju vezno mjesto koje prepoznaje kombinaciju epitop-strani peptid vezan za MHC-protein. Ovakvo međudjelovanje T-staničnog receptora sa kompleksom MHC dovodi do vezanja posebno važnog koreceptora, CD8^b. To je protein koji se nalazi na površini citotoksične T-stanice i njegova uloga je prepoznavanje kompleksa MHC razreda I-peptid te usmjerava proces prema konačnom cilju, odnosno apoptozi stanice. Upravo putem ovih posebnih elemenata dolazi do aktivacije citotoksičnih T-stanica koje izlučuju protein perforin koji uzrokuje propusnost

^bCD8 – diferencijacijski grozd (eng. cluster of differentiation), biljeg na staničnoj površini koji služi za prepoznavanje loze ili stadija diferencijacije.

stanične membrane ciljne stanice. Citotoksična T-stanica potom, u unutrašnjosti ciljne stanice, izlučuje proteaze koje započinju proces apoptoze i cijepanje svake DNA uključujući i onu virusnog podrijetla. Nakon smrti ciljne stanice, aktivirana T-stanica prelazi u neaktivan oblik te potom slijedi dioba pri čemu se stvaraju nove T-stanice s istim, učinkovitim T-staničnim receptorima koji vode do uništenja uljeza u budućnosti.¹

Osim citotoksičnih, postoje još i pomoćne T-stanice, odnosno stanice koje pomažu u konačnom ishodu određene imunoreakcije. Ova vrsta stanica je specifična po tome što prepoznaje peptide koji su vezani uz molekule MHC razreda II. Takvi peptidi ne dolaze iz citoplazme već nastaju razgradnjom proteina koje stanica unese endocitozom, i T-stanice su specifične po tome što se vežu za stanicu koja predočuje antigen. Vežanje peptida s proteinima MHC razreda II poručuje da stanica treba pomoć jer je uvidjela patogen, dok kod vežanja na proteine MHC razreda I signalizira da je stanica došla u kontakt s patogenom i ima cilj razoriti ga.¹

2. 5. Napad imunološkog sustava na strano i vlastito tkivo

Glavna uloga svakog imunološkog sustava je da zaštititi svog domaćina od napada nepoželjnih, stranih tijela. Temeljno pitanje koje se postavlja je: kako imunološki sustav ne napada vlastito tkivo? Odgovor se nalazi u mehanizmu odabira T-stanica. Takva vrsta stanica potječe iz timusa, organa smještenog iznad srca. Kako bi tijelo razlikovalo vlastito i strano mora biti podvrgnuto nizu mehanizama koja se temelje na selekcijskim kriterijima. Takvi kriteriji uključuju timocite, nezrele limfocite koji nastaju u koštanoj srži i ne sadrže receptore CD4 i CD8. Kada se timociti premjeste u timus, gdje sazrijevaju prvo su podvrgnuti postupku pozitivnog odabira. Ovaj postupak podrazumijeva dva slučaja: u prvom, odabir će preživjeti one stanice za koje T-stanični receptor ima afinitet vežanja molekula MHC razreda I ili II, dok u drugom slučaju stanice neće preživjeti ukoliko receptor ne posjeduje nikakav afinitet. Svrha pozitivnog odabira je prestanak proizvodnje T-stanica koje ne mogu vezati niti jedan MHC kompleks, neovisno o peptidu koji je u njemu vezan. Stanice koje su preživjele prvi korak sada podliježu negativnom odabiru. Kod negativnog odabira T-stanice se usmjeravaju prema apoptozi ili se mogu potiskivati na nekakav drugi način. T-stanice ovdje visokim afinitetom vežu MHC komplekse koji su vezani na vlastite peptide izražene na površini stanica koje predočuju antigene u timusu. One stanice koje nemaju visoki afinitet ni za jedan od MHC-kompleksa postaju zrele

citotoksične ili pomoćničke T-stanice te završavaju svoj razvoj. Ovaj selekcijski korak omogućuje podnošenje vlastitoga što znači da se iz populacije T-stanica uklanjaju one stanice koje vežu komplekse MHC-vlastiti peptid. Sličan se mehanizam odvija pri razvoju B-stanica.¹

Prethodno navedeni mehanizam funkcionira u slučaju ispravnog imunološkog sustava, međutim može doći do pogreške pri kojoj se proizvode protutijela i T-stanice koje napadaju vlastito tkivo. To se događa ukoliko postupci odabira u timusu zakažu, te nastaje imunološki odgovor prema vlastitim antigenima koji dovodi do oštećenja vlastitog tkiva i razvoj autoimunog poremećaja. Brojni su slučajevi u kojima je nerazjašnjen uzrok stvaranja protutijela ili T-stanica koji su usmjereni na vlastito tkivo. Veliku štetu mogu napraviti infektivni organizmi poput bakterija ili virusa. Infekcija može uzrokovati stvaranje protutijela i T-stanica koje reagiraju s različitim epitopima na infektivnim organizmima. Autoimuni odgovor je potaknut u slučaju kada je jedan od antigena nalik na vlastiti.¹

3. OTKRIĆE AUTOIMUNIH POREMEĆAJA

Poticaj za istraživanje ovih bolesti bili su mnogi znanstveni doprinosi. Sve je krenulo s postavljanjem definicije imunološke tolerancije. 1953. godine, Peter Medawar i njegove kolege eksperimentalno su izazvali imunološku toleranciju kod miševa. U konačnici, koncept imunološke tolerancije bio je definiran kao zaštita imunološkog sustava od ciljanih molekula, stanica i tkiva. Mnogi istražitelji nisu vjerovali u ovaj koncept autoimunosti. Zatim se pojavljuje zanimljiv rad početkom dvadesetog stoljeća. Teorija „*Horrorautotoxicus*“ Paula Ehrlicha, njemačkog hematologa i imunologa, dominirala je u ovom polju. Postavio je teoriju po kojoj je smatrao da pojedinac ne može stvoriti antitijela protiv vlastitog tkiva. Nastupa 1959. godina kada se opisuje prvi mišji model autoimunosti, proveden na crnim miševima s Novog Zelanda. Nakon toga, znanstvenik Noel Rose dolazi do konačnog otkrića. Radeći dio vremena kao asistent ubrizgavao je u štitnjaču zečeva tiroglobulin, glavni protein štitne žlijezde. Nakon nekog vremena, uočio je da su u tkivu štitnjače zečevanastala oštećenja. Na temelju tog zaključka, shvatio je da se radi o bolesti zvanoj autoimuni tireoiditis koja je postala prvi konkretan primjer autoimunog poremećaja.^{6,7} Shvaćajući evoluciju imunoloških odgovora i šire znanje temeljnih značajki koje postavljaju različite vrste autoimunih poremećaja, možemo vidjeti sve veće mogućnosti ranijeg prepoznavanja poremećaja i sve veće intervencije koje bi spriječile patologiju i napredovanje bolesti.⁸

4. PODJELA AUTOIMUNIH POREMEĆAJA

Postoje razni simptomi i poremećaji koji su obuhvaćeni autoimunim bolestima. Najčešća pogođena područja na tijelu su: štitnjača, želudac, nadbubrežna žlijezda i gušterača. Također mogu biti pogođeni i zglobovi, koža te mišićno tkivo. Obzirom koji dio tijela pogađaju, autoimuni poremećaji dijele se na sustavnu imunost i specifičnu autoimunost organa.⁴

4. 1. Sustavna imunost

Sustavne autoimune bolesti su heterogena skupina bolesti u kojima se patologija očituje u brojnim organskim sustavima unutar tijela. One nastaju kao posljedica usmjerenja antitijela protiv brojnih antigena različitih tkiva. Sustavne autoimune bolesti uključuju bolesti vezivnog tkiva kao što su sistemski lupus erimatosus (SLE), skleroderma, Sjögrenov sindrom, upalne mioopatije te još neke poremećaje organskog sustava. Takve bolesti često pokazuju značajnu raznolikost u kliničkim značajkama, genetici te u antitijelima.⁵

4. 2. Specifična autoimunost organa

Ova vrsta autoimune bolesti utječe na specifične organe, odnosno njihova tkiva u kojima se nalazi ciljani antigen. Uobičajeno, ciljane tkiva ili stanice uključuju štitnjaču (tiroiditis), beta stanice Langerhansovi otočića (dijabetes), želučane stanice (gastritis), jetru (autoimuni hepatitis) te stanice koje proizvode steroide (Addisonova bolest). Osjetljivost na te bolesti je u velikoj mjeri pod utjecajem genetike, osobito gena povezanih s MHC), ali također mogu utjecati i neki čimbenici iz okoliša. Prilikom brojnih istraživanja, utvrđeno je više toksičnih spojeva koji induciraju ovakvu vrstu poremećaja.⁵

5. DIJAGNOZA

Dijagnoza autoimunih poremećaja u većini slučajeva predstavlja poteškoće za kliničare. Glavni problem predstavlja sličnost simptoma čak preko osamdeset različitih autoimunih bolesti.⁴ Iako se radi na tome, još nije otkriven niti jedan konkretan laboratorijski test, što znači da se još uvijek sve svodi samo na dijagnoze. Molekularni analitički pristupi povezani s ovim bolestima su uglavnom usredotočeni na ekstrakciju djelotvornih bioloških indikatora, odnosno biomarkera. Otkriveni biološki indikator će biti koristan za dijagnozu, prognozu i praćenje terapije. Imajući na umu složeni imunološki sustav i njegove komponente, očekuje se da će mjerenje bioloških karakteristika, odnosno biomarkera biti korišteno kao veza između više različitih parametara, a ne samo jednog. Biomarkeri mogu biti genetički lokusi, različite vrste RNA, proteini, receptori i antitijela.³ U proteklom desetljeću, došlo je do značajnog napretka u dijagnozi i klasifikaciji bolesti. Poboljšanje je postignuto razvojem novih tehnologija, posebno u području molekularne imunologije koja je ključna za ovakvu vrstu dijagnoze. Osim toga, razvijena su i različita kliničko laboratorijska testiranja.⁶

6. ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA RAZVOJ AUTOIMUNIH POREMEĆAJA

6. 1. Genetika

Genetika je jedan od najutjecajnijih čimbenika koji utječu na početak i napredovanje ovih vrsta poremećaja.⁴ Shvaćanje da je razvoj autoimunih poremećaja pod snažnim utjecajem naslijeđa, donosi nova znanja o ovim poremećajima. Ta je činjenica vrlo važna jer će u konačnici dovesti i do razvoja novih terapijskih strategija koje će pomoći pacijentima. Kako bi se procijenio doprinos genetskih čimbenika na osjetljivost bolesti, znanstvenici posebno razmatraju utjecaj obiteljskih gena. Istraživanja pokušavaju identificirati genetske markere gdje postoji više dijeljenja alela između pojedinaca s određenom osobinom unutar obitelji. Genetska istraživanja nekih jednostavnijih osobina su postigla veliki uspjeh u istraživanju, dok se na složenijim još

uvijek radi. Iako još uvijek pružaju nepotpunu sliku, genetska otkrića doprinose u izgradnji modela autoimunih bolesti. Krajnji cilj je izgraditi specifičan model za svaku pojedinu bolest.⁹

Proučavajući različite mutacije koji utječu na pojedine gene, kliničari i znanstvenici su shvatili da i one najjednostavnije genetske osobine mogu utjecati na određene bolesti. Ovdje je važno istaknuti one gene koji su uključeni u autoimune poremećaje, a to su: AIRE (*eng.* autoimmune regulator), CTLA4 (*eng.* cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4), FOXP3 (*eng.* forkheadbox P3) i FAS (*eng.* fas cell surface death receptor). AIRE ili autoimuni regulator, definiran je kao gen koji je mutiran u autoimunom poliendokrinom sindromu (APS-1). To je poremećaj koji podrazumijeva autoimuni napad na endokrine organe, kožu i druga tkiva. Zatim CTLA4 ili citotoksični T limfocitni antigen 4, a pronalazimo ga u Gravesovom poremećaju te u dijabetesu tipa 1. Sljedeći je FOXP3, primjer gena čija je uloga otkrivena u životinjskim izučavanjima i izučavanjima o vrlo rijetkim ljudskim bolestima. Pronalazimo ga u IPEX sindromu (imuna disregulacija, poliendokrinopatija, enteropatija, X- vezani sindrom). FAS ima receptor smrti koji doprinosi uklanjanju zrele T i B stanice koje prepoznaju vlastite antigene. Ljudska bolest koja je uzrokovana FAS mutacijama je autoimuni limfoproliferativni sindrom (ALPS).⁹

Ovakvi pojedinačni genski modeli autoimunosti su zapravo vrlo rijetki. Većina autoimunih bolesti je složena i ima višestruka svojstva. Budući izgledi genetike usmjereni su prema izgradnji molekularnog modela bolesti koji bi predstavljao kombinaciju genotipa i okoliša te njihove različite interakcije. Dodatni pristup poboljšanja terapije je ispitivanje varijacije gena koji kontroliraju apsorpciju, distribuciju, metabolizam te izlučivanje lijekova koji se koriste kod ublažavanja kroničnih upala. U takvim modelima je vrlo važno znati koji geni su uobičajeni za više od jedne autoimune bolesti u odnosu na one gene koji su specifični za određenu bolest. Veliki napredak postignut je u identifikaciji lokacije gena, posebno kod složenih ljudskih osobina, što su potvrdile brojne studije. Najnoviji izazovi usmjereni su prema otkrivanju točnih mehanizama genetskih varijacija koje dovode do autoimuniteta. Iako je još uvijek rano za takva otkrića, objašnjenje patogenih mehanizama u budućnosti vode prema velikom napretku i otkriću specifičnih procesa kod bolesti.⁹

6. 2. Spol, dob, etnička pripadnost

Ljudi svih spolova, rasa i dobi mogu biti pogođeni autoimunim poremećajima. Vjerojatnost razvijanja autoimune bolesti povišena je ako su prisutni određeni čimbenici. Prvi od tih čimbenika je spol. Poznato je da žene imaju veću vjerojatnost od ovog oboljenja, i to čak do 75% više nego muškarci.⁴ Ove bolesti čine neke od vodećih uzroka smrti i invaliditeta kod žena ispod 65 godina. Istraživači navode da žene imaju povećani rizik zbog puno veće razine antitijela. Osim toga, autoimuni poremećaji kod žena mogu varirati i uslijed hormonalnih promjena (trudnoća, menstrualni ciklus, menopauza i starenje).⁷

Sljedeći čimbenik je dob. Većina autoimunih poremećaja pogađa mlade te osobe srednjih godina. Iako postoje neke bolesti, kao što je na primjer reumatoidni artritis, koji je specifičan za starije osobe.⁴

Zadnji čimbenik je etnička pripadnost. Ljudi koji su u afroameričkim, indijanskim ili latino etničkim grupama imaju veću vjerojatnost za razvoj ovih bolesti, nego što to imaju bijelci. Također, autoimuni poremećaj može biti povezan i s genetikom u obitelji. Ako obitelj ima članove koji pate od ovih poremećaja, drugi članovi u obitelji imaju povećane šanse za dobivanje istog ili bliskog poremećaja. Učestalost i smrtnost autoimunih bolesti predstavlja brzinu pojavljivanja novih slučajeva u odnosu na vrijeme i veličinu populacije. Mnoga istraživanja pokušavaju odrediti omjer broja novih slučajeva autoimunih bolesti koja se javlja unutar stanovništva tijekom određenog vremena prema ukupnom broju ljudi unutar određene populacije. Postoji vrlo mala količina podataka za procjenu ovih poremećaja na nacionalnim razinama. Većina rezultata odnosi se na relativno male i zemljopisno ograničene populacije.⁴

6. 3. Okoliš

Jedan od faktora koji utječe na razvoj autoimune bolesti je okoliš. Okoliš može na različite načine promicati, nanositi ili modificirati ovaj poremećaj. Ako, i kada točno određeni čimbenik iz okoliša doprinese razvoju poremećaja, on može odrediti početak bolesti, prirodu početnih manifestacija ili može biti odlučujući čimbenik koji će pokazati može li se uopće pojaviti neka

autoimuna bolest unutar pojedinca. Vrsta bolesti može se odrediti specifičnom kombinacijom različitih infektivnih sredstava iz okoliša kao što su kemikalije, lijekovi pa čak i cjepiva. Jedan od problema predstavlja izloženost teškim metalima koji oslobađaju toksična svojstva i potiču stvaranje antitijela. Takvi metali su živa, kadmij, olovo, arsen, aluminij te nikel. Doprinos poremećajima su i male molekule, toksini. Izvor takvih molekula su pesticidi, otapala, industrijske kemikalije, različita sredstva za čišćenje te boje za kosu. Također, u mnogim se istraživačkim člancima raspravlja o povezanosti autoimunih bolesti i različitih cjepiva.⁴

Osim cjepiva, jedan od najsnažnijih štetnih utjecaja je i pušenje koje može potaknuti i kroz različite mehanizme mijenjati oblik autoimune bolesti. Ovaj čimbenik posebno je povezan s razvojem poremećaja pod nazivom lupus erimatosus. U dužem istraživanju provedenim između 1966. godine i 2002. godine dokazano je da su faktori rizika za ovu bolest puno veći i izraženiji kod pušača, nego kod osoba koje ne konzumiraju cigarete.⁴ Gledano s kliničke strane, pušači uglavnom lakše podliježu bolesti pleuritisa, odnosno upali poplućnice te bolesti peritonitisa, odnosno upali opne trbušne šupljine, koja je najčešće uzrokovana infekcijom.^{10,11} Također, kod takvih pacijenata je izraženo puno više psihičkih poremećaja te učestalija glavobolja. Pušenje se smatra najsnažnijim štetnim čimbenikom okoliša jer je u interakciji s različitim genetskim čimbenicima rizika koji dodatno potiču ove poremećaje, osim toga može djelovati različitim mehanizmima, koji mogu osloboditi slobodne radikale te na taj način uzrokovati oštećenja tkiva te u konačnici i apoptozu.⁴

Sljedeći čimbenici su lijekovi. U svim slučajevima autoimunih bolesti uzrokovanih lijekovima, bolest nestaje tek onda kada se lijek eliminira. U štetne čimbenike ubrajamo još i stres, ultraljubičasto zračenje te nepravilnu prehranu. Osim toga, različita zanimanja kojima se čovjek bavi izložena su velikom riziku. Tu se najviše ističu poljoprivredna zanimanja kod kojih je čovjek direktno izložen različitim pesticidima te životinjama koje također mogu utjecati na poremećaje.⁴ Na kraju, važno je istaknuti identifikaciju specifičnih čimbenika okoliša koji imaju ključnu ulogu za razumijevanje osjetljivosti organizma svakog pojedinca te njihovo sprječavanje bilo kakvog štetnog učinka na čovjeka.⁶

7. NAJČEŠĆI AUTOIMUNI POREMEĆAJI

U sljedećem dijelu opisani su najčešći autoimuni poremećaji: sistemski lupus erimatodes (SLE), ankilozantni spondilitis, reaktivni artritis ili Reiterov sindrom, autoimuni hepatitis, Sjögrenov sindrom (SS), dijabetes melitus tip 1, nedostatak 21-hidroksilaze, skleroderma, dermatomiozitis, autoimuni tireoiditis, reumatoidni artritis, multipla skleroza, Gravesova bolest, poliarteritis nodoza, autoimuni pankreatitis i virus humane imunodeficijencije (HIV).

7. 1. Sistemski lupus erimatodes (SLE)

Sistemski lupus erimatodes (SLE) je kronična upalna autoimuna bolest koja obuhvaća određene organe i organske sustave. Klinički i laboratorijski dokazi mogu se opisati na više načina, uzimajući u obzir složenost ovog poremećaja. Do druge polovice 20. stoljeća, ova se bolest temeljila samo na različitim opisima zbog nerazvijenosti određenih metoda. Unatrag nekoliko desetljeća, stvoreni su različiti kriteriji prema kojima se opisuje SLE, a to su: klasifikacijski kriteriji, indeksi aktivnosti bolesti i indeks oštećenja. Klasifikacijski kriteriji podrazumijevaju opis simptoma i dijagnostičkih rezultata karakterističnih za ovaj poremećaj. Indeksi aktivnosti u kraćem vremenskom razdoblju procjenjuju kolika je razina upale. I na kraju, indeksi oštećenja kojima se opisuje učinak ove bolesti te promjena strukture i gubitak funkcije organa koje je zahvatila upala.¹²

Međutim, utvrđena su karakteristična obilježja ove bolesti. Slučaj težeg poremećaja podrazumijeva zahvaćanje središnjeg živčanog sustava te bubrega i hemolitičku anemiju, kod lakšeg oblika riječ je o zahvaćanju kože, sluznica i zglobova. Oštećenja koja uzrokuje ova bolest definirana su reverzibilnim oštećenjem organa što se izražava preko indeksa oštećenja. On se rabi u kliničkoj praksi te se preporuča njegovo provjeravanje barem jednom u godini.¹² Liječenje ove bolesti temelji se na primjeni protuupalnih lijekova kao što su aspirin i njemu slični lijekovi te nesteroidni antireumatici. Djelovanje protiv upale temelji se na inhibiciji sinteze prostaglandina. Osim protuupalnih lijekova, često se koriste antimalarici (klorokin, hidroksiklorokin) koji dodatno reduciraju simptome ove bolesti. Mehanizam takvih lijekova nije poznat, no utvrđeno je da reduciraju sklonost zgrušavanja krvi i snižavaju serumski kolesterol te da imaju protuupalno djelovanje. Bolesnici s kožnim oboljenjima trebaju izbjegavati sunce te koristiti zaštitna sredstva kako bi blokirali UV-A i UV-B zračenje. Kada

su u pitanju liječenja težih kožnih oblika kao što su lupus profundus te akutni osip, koriste se talidomid i retinoid. Kožne promjene podrazumijevaju i primjenu ostalih lijekova kao što su metotreksat, mikofenolatmofetil i ciklofosamid. Blaži hematološki poremećaji (na primjer limfopenija) ne zahtijevaju terapiju u sistemskom lupusu. Trombocitopenija te akutna hemolitička anemija liječe se visokom dozom steroida. Od ostalih poremećaja SLE-a prisutni su još neuropsihijatrijski lupus, psihoza, encefalopatija, transverzalni mijelitis te lupusni nefritis. U fazi su brojna ispitivanja bioloških supstanci za liječenje SLE-a koja se temelje na inhibiciji i moduliranju. Osim toga, još uvijek se ispituje učinak brojnih lijekova, a obećavajuće rezultate daje transplatacija matičnih stanica.¹³



Slika 5. Prikaz leptirastog eritema kod bolesnice sa SLE-om.¹⁴

7. 2. Ankilozantni spondilitis

Ankilozantni spondilitis je teški autoimuni poremećaj, kronična upalna reumatska bolest koja može dovesti do invaliditeta ako se ne otkrije na vrijeme i odmah nakon otkrivanja liječi. Od ovog poremećaja uglavnom boluju mlađi ljudi, a glavna karakteristika je upala kralježnice i velikih zglobova. Obzirom na spol, muškarci češće obolijevaju i to čak do pet puta više. Ključan pokazatelj ove bolesti je antigen HLA B27 (*eng.* human leukocyte antigen B27). Takav antigen pronađen je čak u 90% slučajeva ovog autoimunog poremećaja.¹⁵

Postoje određeni uvjeti koji pogoduju razvoju bolesti, a to su: psihički stres, teški fizički rad, rad u vlazi i hladnoći. Bolest se prvo očituje kao križobolja koja bude vrlo dugotrajna. Bolesnik uglavnom ne obraća pozornost na taj znak, sve dok se ne pojave smetnje s očima, temperatura te periferni artritis. Prosjek postavljanja dijagnoze od samog početka do potpune i sigurne dijagnoze je 7,5 godina. Liječenje ovog poremećaja vrlo je uspješno ako se primjenjuju biološki lijekovi zbog kojih se artritis povlači, normalizira se sedimentacija te se bolesniku vraća puna kondicija. Dijagnozu ovog poremećaja potrebno je postaviti što ranije. Ako se čeka pojava svih kriterija bolesti, poremećaj već može stupiti u ozbiljno stanje. Stoga, terapija odmah mora biti brza i redovita, a primjenom već prethodno spomenutih bioloških lijekova dobivaju se vrlo snažni lijekovi i rješenja za liječenje ankilozantnog spondilitisa.¹⁵

7. 3. Reaktivni artritis ili Reiterov sindrom

Reaktivni artritis je aseptični upalni artritis. Nastaje kao odgovor na infekciju u organizmu. Obično je riječ o urogenitalnim i intestinalnim infekcijama. Prava dijagnoza još uvijek nije definirana zbog nedostataka dijagnostičkih kriterija i različitih definicija bolesti. Prema istraživanjima, javlja se u 30 do 40 slučajeva na 100 000 ljudi, a javlja se u dobi od 15 do 40 godina, iako može nastati i u ranijoj dječjoj dobi. Obzirom na spol, bolest je jednako zastupljena. Reaktivni artritis pripada skupini seronegativnih spondiloartritisa. Takva skupina dijeli neka zajednička obilježja kao što su aksijalna zahvaćenost perifernih zglobova, HLA-B27-pozitivan, reumatoidni faktor- negativni i česta obiteljska agregacija. Patogenezu ovog poremećaja čine sljedeći čimbenici: prisutnost bakterije ili njezina dijela u zglobu, lokalni autoimunoseno posredovani odgovor protiv mikroorganizama i interakcija bakterija–domaćin. Bakterije koje su najčešći uzročnici su: *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Escherichia coli* i brojne druge.¹⁶

Kliničku sliku ove bolesti čini asimetrični oligoartritis, izvanzglobne manifestacije, različite kožne promjene i rijetko karditis. Klasifikacijski kriteriji za reaktivni artritis dijele se u dvije skupine; veliki i mali kriteriji, a osim toga ovaj poremećaj možemo definirati kao sigurni (ispunjena dva velika kriterija i jedan mali kriterij) te vjerojatni (ispunjena dva velika kriterija ili jedan veliki te više manjih) reaktivni artritis. Dijagnoza se temelji na kriterijima koji su postavljeni 1999. godine na 4. internacionalnom skupu o reaktivnom artritisu u Berlinu. Temelji se na kliničkom pregledu, dokazu prethodne infekcije, dokazu HLA-B27-antigena, a također je

važna i ultrazvučna, odnosno radiološka obrada zahvaćenog segmenta. Laboratorijska dijagnostika se temelji na izolaciji mikroorganizama te na dokazu antitijela na crijevne bakterije ili klamidiju. Od mikrobioloških pretraga može se primijeniti urinokultura, obrisak nosa ili ždrijela te brojne druge metode. Osim laboratorijske dijagnostike, uključena je i radiološka dijagnostika. Važnu ulogu imaju ultrazvučna obrada te magnetska rezonancija zahvaćenog zgloba. Za liječenje ovog poremećaja danas se primjenjuje kombinacija različitih antibiotika. Sprječavanje reaktivnog artritisa podrazumijeva edukaciju i osobne mjere opreza kako bi se smanjio rizik od inficiranja te kako bi se spriječio prijenos na drugu osobu. Novi terapijski postupci te razumijevanje imunogenetike primjenjujući nove lijekove omogućit će učinkovito liječenje ovog poremećaja.¹⁶



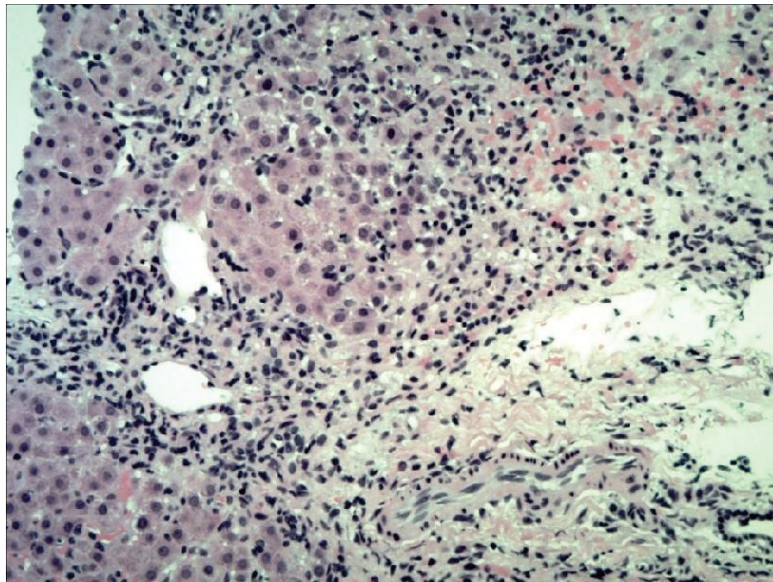
Slika 6. Klinički prikaz reaktivnog artritisa. Slika adaptirana iz (16)

7. 4. Autoimuni hepatitis

Autoimuni hepatitis je bolest koja zahvaća jetru. Autoimunu komponentu čine nespecifična protutijela koja se nalaze u serumu bolesnika. Kod bolesnika s ovim poremećajem, ciljna stanica je hepatocit. U dijagnozi bolesti ključna je istodobna prisutnost histoloških, seroloških i kliničkih obilježja. Pretpostavlja se da je ova vrsta bolesti posljedica djelovanja nepoznatih čimbenika iz okoliša koji vode do autoimune reakcije i do uništenja hepatocita.¹⁷

Klinička slika prikazuje raznolike slučajeve od kojih je u ovom slučaju najčešće povišenje aminotransferaza. Također, moguće je i preklapanje s nekom drugom vrstom

autoimunog poremećaja. Laboratorijsku osnovu autoimunog hepatitisa čine cirkulirajuća serumska protutijela. Bolest traje najmanje šest mjeseci uz povišenje aminotferaza od najmanje 1,5 puta do najvećih vrijednosti. Većinu bolesnika čine žene (70- 85%), posebno u dobi od 15 do 40 godina. U laboratorijskim nalazima autoimunog hepatitisa dominira hepatocelularni profil jetrenih enzima, što znači da su izrazito povišene vrijednosti serumskih aminotferaza te bilirubin. Terapija podrazumijeva biopsiju jetre, kortikosteroide kao monoterapiju ili kombiniranu terapiju s azatioprinom. Moguće su i pogreške u liječenju koje uključuju kratke i neredovite terapije. Vremenski, terapija treba trajati minimalno dvije godine. Također, moguće su i nuspojave koje uzrokuju kortikosteroidi u 45% slučajeva, a podrazumijevaju šećernu bolest, bolest kostiju te arterijsku hipertenziju.¹⁷



Slika 7. Prikaz patohistološkog nalaza biopsije jetre kod bolesnika s autoimunim hepatitisom.¹⁸

7. 5. Sjögrenov sindrom

Sjögrenov sindrom (SS) je kronični autoimuni poremećaj koji uzrokuje suhi ili „sicca“ sindrom koji nastaje kao posljedica tkivnog oštećenja, a najčešće zahvaća suzne žlijezde te žlijezde slinovnice što pak uzrokuje suhoću očiju (kseroftalmija) i suhoću usne šupljine (kserostomija). Ako dođe do oštećenja ostalih žlijezda s vanjskim izlučivanjem, tada dolazi do suhoće rodnice i kože, bronhitisa te infekcije mokraćnog sustava. Osim toga mogu biti zahvaćeni drugi organi

kao na primjer: mišići, zglobovi, periferni i središnji živčani sustav, srce, bubreg, pluća, endokrinološki, gastrointestinalni i hematopoetski sustav. SS se dijeli na primarni (pSS) i sekundarni (sSS) sindrom. Primarni nije udružen s drugim bolestima, dok se sekundarni javlja uz druge autoimune poremećaje. Bolest se javlja u srednjoj životnoj dobi i češća je kod žena.¹⁹

Uzrok ovom stanju pripisuje se B limfocitima i aktiviranim epitelnim stanicama žlijezda slinovnica. Uslijed reaktivne limfocitne infiltracije i promjene na epitelnim stanicama dolazi do nastanka limfoepitelijalnog oštećenja te promjene unutar žljezdanog tkiva pri čemu se povećava rizik za nastanak limfoproliferativnih bolesti. Moguć je i razvoj karcinoma, no takav rizik je puno manji u usporedbi s ostalim autoimunim poremećajima. SS dovodi do nastanka limfoma, tumora bijelih krvnih stanica, limfocita. Limfom nastaje kao posljedica kronične upale, pojačane aktivacije B i T limfocita, lučenjem citokina, kromosomskom anomalijom, staničnom i citokinskom aktivacijom, a smatra se da veliku ulogu imaju i virusne infekcije. Liječenje se zasniva na primjeni kemoterapeutika prema dva protokola: CHOP (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin i oralni prednizon) i CVP (ciklofosamid, vinkristin i prednizon). Osim toga primjenjuje se i rituksimab (RTX), monoklonsko protutijelo protiv proteina CD20 B limfocita. Primjena ovog protutijela daje obećavajuće rezultate u liječenju, a posebice kada se upotrebljava u kombinaciji s kemoterapeuticima. Razvoj novih lijekova omogućit će spoznavanje patofizioloških mehanizama te važnost citokinskih, onkogenih i kromosomskih anomalija.¹⁹

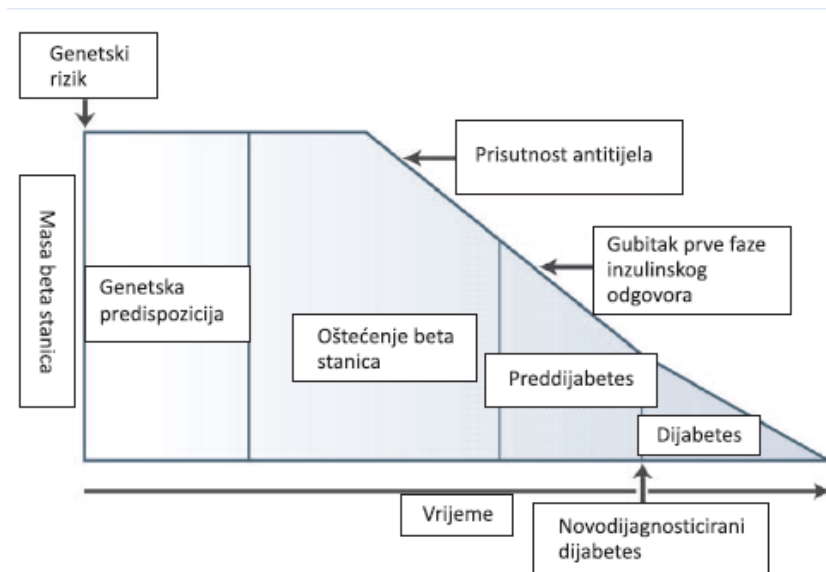


Slika 8. Prikaz kserostomije.²⁰

7. 6. Dijabetes melitus tip 1

Dijabetes melitus tip 1 je šećerna bolest koju karakterizira nedostatak inzulina s ili bez autoimune destrukcije beta stanica Langerhansovih otočića. U starijoj klasifikaciji, ova bolest nazivala se juvenilnim dijabetesom. Navodi se da je to bolest koja kreće djelovati brzo i naglo pri čemu se razvijaju hiperglikemija i ketoacidoza. Patofiziološki mehanizmi koji čine temelj intolerancijena glukozu i ove bolesti su: neosjetljivost na inzulin te nedostatak inzulina uslijed propadanja beta stanica.²¹

Ovaj autoimuni proces započinje utjecajem okoline uz određenu genetsku predispoziciju pri čemu se uništavaju beta stanice i dolazi do nedostatka inzulina, a proces ubrzava i neosjetljivost na inzulin. Simptomi koji se javljaju su: umor, pojačano mokrenje, žeđ te gubitak težine bez obzira na unos hrane i apetit. Dijagnozu potvrđuje visoka glikemija s mogućim razvojem i ketoacidoze. Liječenje započinje uzimanjem inzulina uz povećan unos tekućine i kalija te dodatnim mjerama koje pak ovise o stanju bolesnika. Temelj liječenja čini i zdrava prehrana, zdrav način života te tjelovježba. Manipulacija matičnim stanicama usmjerava liječenje u dva pravca: istraživanje embrionalne matične stanice i mezenhimalne matične stanice. Veliki pokazatelj uspjeha su embrionalne matične stanice iz kojih su se dobile stanice koje funkcionalno odgovaraju beta stanicama u pokusu na miševima. Mezenhimalne matične stanice dobivaju se iz koštane srži, a ispitivanja se temelje na njihovim imunomodulacijskim svojstvima kako bi se zaustavio autoimuni proces čime bi se omogućilo obnavljanje beta stanica. Važna je edukacija pacijenta koji treba prilagođavati dozu inzulina prema potrebi tako da redovito mjeri glikemiju. Nadoknada inzulina naziva se bazal – bolus liječenjem koje uključuje dnevne injekcije ili kontinuiranu potkožnu infuziju. Nakon stabilizacije poremećaja, potreba za inzulinom postaje manja. U mlađoj životnoj dobi, posebno kod djece, prilikom napredovanja autoimunog procesa javlja se trajna potreba za inzulinom, dok je kod starijih proces puno sporiji. Također, dob ima važnu ulogu zbog razlikovanja protutijela. Nove tehnologije osiguravaju sigurniji i bolji napredak u liječenju ovog autoimunog poremećaja.²¹



Slika 9. Prikaz razvoja dijabetesa melitusa tipa 1.²²

7. 7. Nedostatak 21-hidroksilaze

Nedostatak 21-hidroksilaze je autoimuni poremećaj kod kojeg dolazi do poremećene pretvorbe prekursora u kortizol, hormon kore nadbubrežne žlijezde. Takvo stanje često dovodi do teške hiperkalijemije (povećana koncentracija kalija u krvi) i hiponatrijemije (snižena koncentracija natrija u krvi). Većina oboljelih ima prirođenu hiperplaziju, odnosno zadebljanje nadbubrežne žlijezde, dok se u manjem broju slučajeva javlja oblik s gubitkom soli kao najteži oblik nedostatka 21-hidroksilaze zbog potpune nemogućnosti izlučivanja hormona nadbubrežne žlijezde, aldosterona.²³

Simptomi koji se pojavljuju su već ranije spomenuta hiperkalijemija te hiponatrijemija, zatim hipotenzija (niski krvni tlak) i virilizacija (razvitak muških spolnih oznaka u žena). Puno veće promjene spolovila karakteristične su za djevojčice, dok je kod dječaka prisutan normalan razvoj. Kod odraslih su pak promjene više izražene kod muškaraca. Postavljanje dijagnoze uključuje određivanje kortizola i njegovih prekursora te određivanje androgena nadbubrežne žlijezde. Kod bolesnika koji ranije razviju simptome, određuje se serumska razina 17-hidroksiprogesterona u osušenoj krvi na filter papiru, dok je genotipizacija potrebna kod bolesnika koji kasnije razviju simptome. Liječenje uključuje primjenu hidrokortizona, kortikosteroida, nadomještanje mineralokortikoida kako bi se uspostavila homeostaza natrija i kalija, također moguće su i kirurške rekonstrukcije. Kako bi liječenje bilo učinkovito, potrebno

je strogo i točno određivanje doze lijekova jer svako odstupanje može dovesti do pojave nove bolesti.²³

7. 8. Skleroderma

Skleroderma ili sistematska skleroza pripada skupini autoimunih poremećaja vezivnog tkiva. Karakterizira ju aktivacija imunskog sustava, mikrovaskularna zbijanja, fibroza tkiva i organa te prekomjerno taloženje kolagena u koži i unutarnjim organima. Moguć je genetski utjecaj na razvoj bolesti te uska povezanost čimbenika okoliša i patogenetskih zbijanja u sklerodermi, što se odražava na metilaciju DNA, modifikaciju histona te na promjene u ekspresiji različitih mikroRNA. Važan utjecaj na razvoj bolesti ima i transkripcija i apoptoza T-limfocita, osim toga poremećena je i funkcija B-limfocita. Promatrajući genetiku, bolest je povezana s HLA- genima II klase, iako su prisutni i HLA-antigeni. Mogućim pokretačima bolesti smatraju se humani citomegalovirus ili parvovirus B19. Za dijagnosticiranje podtipova bolesti koriste se protutijela čiji je broj vrlo mali u usporedbi s ostalim autoimunim poremećajima. Protutijela su visoko specifična, prisutna su u 45% slučajeva bolesnika i ne moraju se javiti u ranoj fazi bolesti.²⁴

Prikladan pokazatelj skleroderme je modificirani Rodnanov kožni test, ali postoje brojna ograničenja u točnoj procjeni poremećaja, stoga se primjenjuju točnije metode poput ultrazvuka i magnetske rezonancije. Modificirani Rodnanov kožni test najbolje je primijeniti u ranom stadiju bolesti jer se s vremenom gubi točna slika pacijenta zbog stvaranja ožiljaka i izravnjanja kože. Najčešći uzrok smrti ovog poremećaja je bolest pluća, a uključuje intersticijsku bolest pluća (ILD) te izoliranu plućnu hipertenziju (PAH). Oba tipa plućne bolesti imaju različit stupanj preklapanja, iako se u kasnijoj fazi bolesti čak i spajaju. Osim pluća, skleroderma može zahvatiti i srce što je najčešće asimptomatski, a kada postane klinički dokazana uzrokuje smrt u čak 30% bolesnika skleroderme. U slučaju pojave fibroze, vaskularne disfunkcije, upale ili mišićne disfunkcije, dolazi do promjena u gastrointestinalnom sustavu kod 50-90% bolesnika oboljelih od skleroderme. U 50% slučajeva javlja se i bubrežni poremećaj u sklerodermi kojeg karakterizira hipertenzija, proteinurija te povišena razina kreatinina.²⁴

Brojna istraživanja pokušavaju naći najbolji način za liječenje ovih poremećaja. Preporučuje se imunosupresivna terapija koja uključuje lijekove metotreksat, mikofenolatmofetil i ciklofosamid. Također, moguća je i transplantacija, iako ona nije

pokazala najbolji učinak. Osim toga, različiti inhibitori, signalne molekule, brojni citokini te imunosna i genetska odstupanja usmjeravaju prema konačnoj i učinkovitoj ciljnoj terapiji.²⁴

7. 9. Dermatomiozitis

Dermatomiozitis je vrsta autoimunog poremećaja koju karakterizira upalna bolest poprečnoprugastih mišića. U nastanku bolesti, ključna je uloga autoimunih procesa, a češće se javlja kod žena. Dermatomiozitis se može pojaviti u tri oblika: izolirano (primarni), zatim u sklopu drugih autoimunih poremećaja (sekundarni) te uz maligne bolesti (paraneoplastični). Promatrajući kliničku sliku, ovaj poremećaj obilježava bol i slabost u mišićima. U najčešćem obliku su zahvaćeni mišići udova te koža, a zatim ostali poprečnoprugasti mišići. Karakteristične su različite kožne promjene kao na primjer ekcematoidni osip i nekroza u korijenu noktiju, te heliotropni osip na licu i oko očiju. Kada je riječ o akutnoj fazi bolesti, tada nastupa bol u mišićima, dok se u kroničnoj fazi uz bolove smanjuje i kontrakcija mišića. Uz mišićne simptome može se javiti i slabost, umor, gubitak težine te vrućica. Osim mišića, dermatomiozitis može zahvatiti i druge organe, na primjer pluća gdje se razvija slabost respiratorne muskulature, intersticijska fibroza pluća te aspiracijska pneumonija. Osim pluća, može biti zahvaćeno i srce te probavni sustav.²⁵

Dijagnoza podrazumijeva klinički pregled te laboratorijsku pretragu. U više od 90% bolesnika povišena je kreatinkinaza te enzimi trasaminaza i laktatdehidrogenaza mišićnog porijekla. Liječenje započinje mirovanjem te glukokortikoidnom terapijom. U slučaju nedjelotvorne terapije, uvode se drugi imunosupresivni lijekovi kao metotreksat, ciklofosamid i aziatropin, a ponekad se u terapije uključuju i intravenski imunoglobulini. Učinak terapije se vidi nakon nekoliko tjedana kada bi se trebali normalizirati mišićni enzimi te smanjiti doza lijekova. Osim mišića, liječi se i koža primjenom glukokortikoida. Pacijenti su dugotrajno vezani uz krevet zbog slabosti, stoga je važna vrlo pažljiva i učinkovita njega ovih bolesnika.²⁵

7. 10. Autoimuni tireoiditis

Autoimuni tireoiditis je autoimuni poremećaj poznat i pod nazivom Hashimotov tireoiditis. Pripada najčešćim autoimunim bolestima i općenito je najzastupljeniji međuendokrinološkim bolestima. Uključuje sve promjene štitnjače, a u čast autora koji je prvi puta opisao ovo stanje, nazvan je Morbus Hashimoto. Postoji više kliničkih oblika ove bolesti: hipotireoza (smanjeno stvaranje hormona štitnjače), hipertireoza (ubrzani rad štitnjače), eutireoza sa strumom (normalna razina hormona štitnjače gušom), bezbolni tireoiditis (bezbolno povećanje štitnjače i osjećaj punoće u vratu) i postpartalni tireoiditis (upala štitnjače nakon poroda). Kod autoimunog tireoiditisa dolazi do povećanog stvaranja antitijela uslijed čega nastaje imunološka upala i razaranje tkiva. Antitijela mogu razarati štitnjaču ili ju stimulirati. Takva antitijela su usmjerena na nekoliko tiroidnih antigena, najčešće je riječ o proteinu tireoglobulinu, a veliku važnost za kliničku praksu ima i antigen tireoidna peroksidaza. Osnova bolesti je genetska i povezana je sa HLA genima. Bolest može biti i pod utjecajem okoliša, što uključuje pušenje, fizički i emocionalni stres, infektivna stanja, onečišćenje, veliki unos joda te nedostatak selena. Od fizioloških stanja na razvoj bolesti može utjecati pubertet, trudnoća, menopauza, starenje i nagli rast. Bolest se češće pojavljuje kod žena i nerijetko se otkriva u ranoj fazi. Liječenje zahtijeva doživotnu terapiju kojom se kontinuirano nadoknađuju hormoni štitnjače koji su smanjeni zbog liječenja guše i hipotireoze.²⁶

7. 11. Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je upalna bolest vezivnog tkiva, a najviše je izražena kod zglobova. Neki stručnjaci ga dijele na tip 1 i tip 2. Tip 1 je rjeđi i ima manje posljedice, a traje najviše nekoliko mjeseci. Tip 2 je kronični oblik i može trajati i doživotno. Do ovog autoimunog poremećaja dolazi kada imunološki sustav napada kosti, hrskavično tkivo te unutarnje organe. U slučaju zglobova, najviše su zahvaćeni ramena, gležnjevi, koljena te zglobovi šake. Zglobovi gube svoju funkciju te dolazi do oticanja i jakih bolova. Svaki zglob omotan je membranom koja se naziva sinovija, u kojoj se razvija ovaj autoimuni poremećaj. Takva membrana stvara zaštitnu vrećicu koja je ispunjena sinovijalnom tekućinom. Tekućina štiti zglobove i donosi hranjive

tvari. U slučaju reumatoidnog artritisa, upalni proces razara kolagen te se na taj način razara kost jer se smanjuje prostor u zglobovima. Kod progresivnog reumatoidnog artritisa razaranje se ubrzava kao posljedica nakupljanja upalnih stanica u sinoviji. Stvara se panus, izraslina koja proizvodi enzime za razaranje hrskavice te na taj način pojačava upalni proces i privlači još upalnih stanica. Nagomilavajući upalne stanice, proces uništava i organe u drugim dijelovima tijela.²⁷

Uzrocima ove bolesti smatra se bakterijska ili virusna infekcija te genetska predispozicija. Češće obolijevaju žene nego muškarci, a proces se razvija u dobi od 30 do 60 godina. Rizik je povećan kod osoba koje su u obitelji imali nekoga oboljelog od reumatoidnog artritisa. Simptomi su: malaksalost, gubitak tjelesne težine, groznica i jutarnja ukočenost. Prije dijagnoze, otečenost i bolovi u zglobovima traju najmanje šest tjedana. Upaljeni zglobovi mogu dovesti do pojave drugih upalnih procesa u tijelu, kao na primjer upala krvnih žila koja se naziva reumatoidni vaskulitis, a pogađa krvne žile bubrega, pluća ili drugih organa.²⁷

Dijagnoza ovog autoimunog poremećaja obuhvaća: reumatoidni faktor, brzinu sedimentacije eritrocita (SE) i C-reaktivni protein (CRP). Za liječenje reumatoidnog artritisa još ne postoji odgovarajući program, stoga je cilj terapije smanjenje upalnog procesa, sprječavanje uništenja zglobova i kostiju te očuvanje pokretljivosti pacijenta. Lijekovi koji se najčešće koriste su: nesteroidni antiinflamatorni lijekovi, antireumatici (hidroksiklorokin, soli zlata i sulfasalazin), kortikosteroidi, imunosupresivi i blokatori faktora tumorske nekroze. Osim lijekova, svaka osoba može pomoći ovom stanju redovitom tjelovježbom, kontrolom težine te zdravom ishranom.²⁷

7. 12. Multipla skleroza

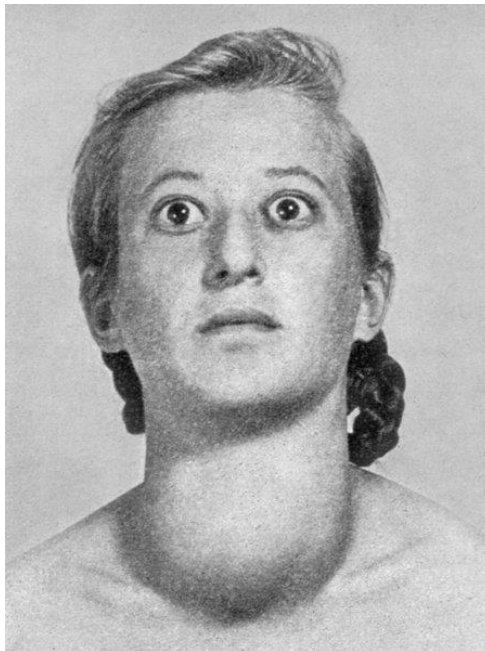
Multipla skleroza je autoimuni poremećaj koji napada bijelu masu središnjeg živčanog sustava te na taj način oštećuje dugačke produžetke neurona i dovodi do upale i propadanja. Prije svega, dolazi do destrukcije mijelina i oštećenja aksona. Ova bolest zahvaća čak više od dva milijuna ljudi u svijetu, a češće se javlja kod žena što je i karakteristika autoimunih poremećaja. Do pojave multiple skleroze dolazi uslijed oštećenja mijelinskog omotača zbog čega se poremete impulsi kroz neurone te poruke iz mozga dolaze na potrebno mjesto sa zakašnjenjem, oštećene ili ne dolaze uopće. Bolest se može manifestirati u različitim stupnjevima, od otežanog hodanja, ukočenosti, do sljepila i tako dalje.²⁸

Najvažniji čimbenici koji uzrokuju poremećaj su rezultat ekoloških faktora i sredine te genetska predispozicija. Na pojavu bolesti utječu i psihološki i etiološki faktori, neurološka oštećenja koja rezultiraju različitim psihičkim pojavama, zatim reakcija na bolest te promjene u socijalnom okruženju. Još uvijek ne postoji točno određeni test kojim bi se mogla uspostaviti sigurna dijagnoza. Stoga, dijagnoza započinje pregledom povijesti bolesti, fizikalnim pregledom te laboratorijskim testovima. Konačna i sigurna dijagnoza rezultat je grupiranja simptoma koji mogu biti objektivni i subjektivni. Rani simptomi su vrlo blagi. Kod većine bolesnika javlja se dupli vid, sljepilo, slabost u mišićima i udovima te problemi s koordinacijom. Prisutne su i teškoće u govoru, poremećaj koncentracije, vrtoglavica i tako dalje. Životni vijek pacijenata ovisi o brojnim čimbenicima kao što su spol, dob te razina onesposobljenosti. Liječenje uključuje primjenu protuupalnih lijekova na način da lijekovi smanjuju stvaranje protutijela te reduciraju upalu. Osim toga, steroidi učinkovito poboljšavaju provođenje živčanih impulsa. Efektivno liječenje ne uključuje nužno lijekove, ono podrazumijeva personalizirani pristup oboljelima, primjenu različitih programa, tehnika, procedura te dobru praksu.²⁸

7. 13. Gravesova bolest

Gravesova bolest je autoimuni poremećaj koji zahvaća štitnjaču i u najvećoj mjeri uzrokuje ubrzan rad štitnjače, hipertireozu. Prisutna su antitijela kao što je TRAb (thyroid- receptor antibodies) koja se vežu na receptore i aktiviraju adenilciklazu koja stimulira ciklički adenozin monofosfat što uzrokuje stvaranje i otpuštanje hormona štitnjače. Kod bolesnika se mogu naći i antitijela kao što su tireoglobulinska te mikrosomalna. Uzroci ovog nepoželjnog procesa su manjak T limfocita te manjak antigena HLA sustava. Gravesova bolest je povezana i s drugim autoimunim poremećajima što znači da pacijenti uz ovaj poremećaj mogu paralelno oboljeti i od nekog drugog. Pojavljuje se vrlo neprimjetno uz razvoj simptoma kroz nekoliko mjeseci. Početni simptomi uključuju: nervozu, poremećaj spavanja te emocionalnu labilnost, a daljnjim razvojem bolesti pojavljuje se i gubitak tjelesne težine, pojačano znojenje, mišićna slabost, tahikardija sa srčanim zastojem, aritmija, povraćanje te proljev. Dijagnoza se postavlja na temelju laboratorijskih testova kojima se određuje koncentracija hormona štitnjače u krvi te koncentracija tireotropina (TSH, *eng.* thyroidstimulating hormone). Liječenje još uvijek nije u potpunosti razvijeno i ne postoji točno određeni terapijski postupak koji bi uklonio uzrok bolesti. Najčešći terapijski postupci su: medikamentno liječenje, terapija radioaktivnim jodom

i kirurško liječenje. Izbor terapiji ovisi o različitim faktorima, no ipak prevladava medikamentno liječenje koje se sastoji od specifičnog i simptomatskog liječenja. Specifično liječenje uključuje primjenu antitiroidnih lijekova koji smanjuju stvaranje hormona štitnjače te blokiraju enzim peroksidazu. Koristeći ove lijekove, većina pacijenata može razviti toksične reakcije, u tom slučaju terapija se može prekinuti par dana, a zatim nastaviti. Druga vrsta terapije je simptomatsko liječenje koje uključuje sedative, ona mora biti strogo individualna što ovisi o težini bolesti, a prekida se nakon tri do šest mjeseci. U slučaju ozbiljnih toksičnih nuspojava potrebno je razmotriti neke druge terapijske postupke koje će poboljšati stanje pacijenta.²⁹



Slika 10. Prikaz hipertireoze kod mlade djevojke.³⁰

7. 14. Poliarteritis nodoza

Poliarteritis nodoza je autoimuni poremećaj kojeg karakterizira vaskulitis, odnosno upala krvnih žila. Najčešće zahvaća velike i male arterije te uzrokuje stvaranje čvorića na njihovim stijenkama. Poremećaj je prvi puta opisan 1866. godine kada je napravljena klinička slika jednog pacijenta. Simptomi koji su pri tomu bili: gubitak tjelesne težine, povišena temperatura te polineuropatija, poremećaj koji je rezultat oštećenja perifernih živaca.³¹

Poliarteritis nodozu možemo podijeliti u četiri skupine: mikroskopski poliarteritis (upala glomerula u mokraćnom sustavu i plućni kapilaritis), klasični poliarteritis (zahvaća bubrežne arterije), kutani poliarteritis (ograničen na kožu) te sistemski (arteritis malih i srednje velikih arterija). Različite studije koje su provedene u Europi i Americi istražile su učestalost ovih vrsta poliarteritis nodoze. Prema njima, mikroskopski i klasični oblik su vrlo rijetki, dok je kutani nešto češći, a sistemski obuhvaća najveći dio pacijenata. Studije koje su provedene u Republici Hrvatskoj pokazuju gotovo isti rezultat kao svjetska istraživanja, no ovdje se potpuno isključuje klasični oblik poliarteritisa. Uzrok ove bolesti je nepoznat, no najčešće se povezuje s infektivnim uzročnicima, a posebno je istaknut streptokok skupine A i B te hepatitis B. Također, ovaj autoimuni poremećaj može nastati i zbog genetske predispozicije.³¹

Najvažnije posljedice poliarteritis nodoze su suženje, proširenje krvnih žila te njihovo začepljenje i u najgorem slučaju akutni infarkt miokarda. Simptomi koji ukazuju na ovo stanje mogu biti različite vrste, od vrućice do kožnih, gastrointestinalnih, bubrežnih, mišićno-koštanih i neurološkim simptoma. Osim ovoga, mogu se javiti i različite vrste posljedica na pacijentu kao što su bolni (artralgija) i upaljeni (artritis) zglobovi, zatim bolovi u mišićima (mialgija), proteonurija, hematurija i promjene u središnjem živčanom sustavu. Laboratorijske nalaze poliarteritis nodoze karakteriziraju povišeni upalni parametri te sedimentacija eritrocita. Dijagnoza se najbolje postavlja magnetskom rezonancijom, konvencionalnom angiografijom ili biopsijom zahvaćenih krvnih žila. Terapija se održava u dvije faze: indukcija i održavanje. Indukcija podrazumijeva liječenje sistemskim glukokortikoidima, najčešće intravenski, a kasniji nastavak uključuje oralni put te uporabu aspirina. Nakon toga, slijedi faza odražavanja koja traje od godinu i pol do tri godine kombinacijom lijekova koji se koriste u fazi indukcije. Kako bi se što bolje razvilo liječenje ovog poremećaja, otvara se i pitanje treba li tražiti promjene i na drugim arterijama u tijelu koje bi mogle biti povezane s ovim procesima poliarteritis nodoze. Kao i u svakom autoimunom poremećaju, važna je edukacija bolesnika i razumijevanje vlastitog stanja kako bi se bolest što kvalitetnije liječila.³¹

7. 15. Autoimuni pankreatitis

Autoimuni pankreatitis je autoimuni poremećaj koji predstavlja jedan od oblika upale gušterače. Takav oblik uključuje proces nakupljanja limfocita u tkivima te fibrozu, odnosno formiranje viška vlaknastog ili vezivnog tkiva u organu. Autoimuni pankreatitis se prvi puta

spominje 1961. godine pod nazivom „primarna sklerozirajuća upala gušterače“. 1995. godine dobiva naziv koji se koristi i danas. Iako je rijetka bolest, javlja se u oba spola i većinom u dobi između trideset i sedamdeset godina. Genetika se smatra uzrokom ovog autoimunog poremećaja.³²

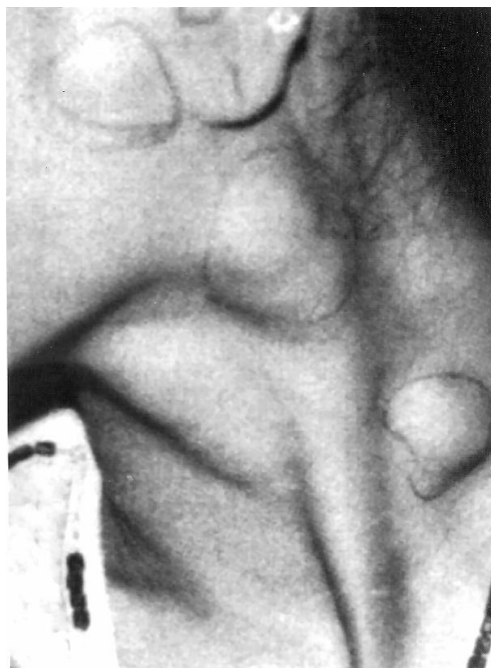
Obzirom na kliničke karakteristike, autoimuni pankreatitis se dijeli u dvije vrste: tip 1 i tip 2. Tip 1 je poznat i pod nazivom limfoplazmocitnisklerozirajući pankreatitis i smatra se klasičnim oblikom za kojeg je karakteristično da je gušterača uvećana te dolazi do fibroze koja može zahvatiti i druge organe. Tip 2 se javlja uglavnom kod mlađih ljudi i podrazumijeva upalnu bolest crijeva, no drugi organski sustavi najčešće nisu zahvaćeni. Prvi znak ove bolesti je žutica te gubitak tjelesne težine i pojavljuje se u 60% slučajeva, dok se u manjem broju pojavljuju blaži bolovi u trbuhu i leđima., a kod većine pacijenata pridružen je i neki drugi autoimuni poremećaj.³²

Dijagnoza još nije dovoljno razvijena za ovu bolest, stoga ne postoji jednostavan dijagnostički test. Bolest se dijagnosticira na temelju određenih kriterija koji uključuju slikovne metode (ultrazvuk), serološke pretrage, histologiju, odgovor na terapiju kortikosteroidima te zahvaćenost drugih organskih sustava. Terapija uključuje liječenje kortikosteroidima koji smanjuju štetne simptome, normaliziraju morfološke, biokemijske te egzokrine funkcije. Točna doza još nije strogo definirana pa se primjenjuje trideset do četrdeset miligrama na dan, no moguća je primjena i većih doza. Važno je vrlo pažljivo praćenje bolesti i njezinog razvoja kako bi se što prije uklonili svi mogući simptomi.³²

7. 16. Virus humane imunodeficijencije (HIV)

Virus humane imunodeficijencije je vrsta virusa koja uzrokuje sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS, *eng.* acquired immuno deficiency syndrome) . Takav virus izoliran je 1983. godine, a svoje ime HIV (*eng.* human immunodeficiency virus) dobio je 1986. godine. Pripada obitelji humanih retrovirusa, odnosno rodu lentivirusa. Postoje dvije vrste: HIV-1 i HIV-2. HIV-1 se smatra najčešćim uzrokom infekcije, dok je HIV-2 prisutan uglavnom u prostoru zapadne Afrike. Virus humane imunodeficijencije može biti izoliran iz vaginalnog sekreta, sjemena, krvi te iz majčinog mlijeka, a za ostale tjelesne tekućine kao što su slina, suze i urin nema dokaza da bi mogli biti izvor ove infekcije. HIV se dokazuje brzim testovima koji pokazuju njegovu prisutnost u krvi za 20 minuta, osim toga koriste se i standardni

enzimski testovi. HIV se u smislu bolesti definira kao kronična infekcija koja uništava imunološki sustav, a započinje ulaskom virusa u krvotok. Uzrok ovog stanja je nedostatak CD4+ T-limfocita. Ako je taj broj manji od $200/\text{mm}^3$, osoba se smatra oboljelom od AIDS-a bez obzira na prisutnost simptoma. Oboljeli od ovog autoimunog poremećaja prema kliničkoj slici podijeljeni su u tri kategorije: A, B i C. Kategoriji A pripadaju oboljeli s asimptomatskom HIV infekcijom te perzistentnom limfadenopatijom. Kategoriji B pripadaju oboljeli s kandidijazom, proljevom, temperaturom te intraoralnom vlasastom leukoplakijom. Kategoriji C pripadaju oboljeli s karcinomom vrata, kandidijazom pluća, bronha, traheje te ezofagusa. Razdoblje od ulaska virusa u organizam do pojave prvih simptoma traje u rasponu od dvije do deset godina, a kod djece je to razdoblje puno kraće u odnosu na odrasle. Nakon što nastupe prvi simptomi, HIV može uzrokovati infekcije na različitim mjestima kod pacijenta. Najčešći simptomi se vide na glavi i vratu, zatim promjene u ždrijelu i usnoj šupljini, bolesti ušiju, promjene na oku i koži, zatim povećani limfni čvorovi vrata, povećane žlijezde slinovnice, herpesi i brojne druge bolesti. Liječenje se provodi pomoću terapije, najčešće trojne antivirusne terapije koja je razvijena od 1996. godine. Unatoč terapiji, ovaj poremećaj ostaje neizlječiv. Današnje terapije ipak produžuju život pacijentima, pri čemu je osim liječenja važna i socijalna okolina. U liječenju su važni i otorinolaringolozi, stomatolozi i kirurzi. Prisutnost i znanja svih ovih stručnjaka su važna ne samo zbog dijagnostičke obrade već i zbog što ranijeg početka liječenja.³³



Slika 11. Prikaz povećanih limfnih čvorova vrata kod pacijenta s AIDS-om. Slika adaptirana iz (33)

8. LIJEČENJE I BUDUĆI IZGLEDI

Budući da većina učinkovitih lijekova za autoimune poremećaje još nije otkrivena, pacijenti se suočavaju s nizom teških simptoma pri čemu dolazi do gubitka funkcije organa i tkiva te u konačnici i do velikih medicinskih troškova. Cilj liječenja je smanjiti kronične simptome te razviti sposobnost imunološkog sustava da se bori protiv stranih tvari. U sljedećim primjerima može se vidjeti koliko liječenja variraju ovisno o vrsti bolesti i njezinim simptomima. Na primjer, osobe koje pate od dijabetesa tipa 1, obično moraju nadograditi svoje razine inzulina putem injekcija, ili čak dodatkom nekog hormona ili vitamina koji nedostaje u tijelu. Ako autoimuni poremećaj izravno ili neizravno utječe na krv ili krvožilni sustav, kao što je autoimuna hemolitička anemija, bolesnik može zahtijevati transfuziju krvi. U autoimunim poremećajima koji utječu na kosti, zglobove ili mišiće kao što je na primjer reumatoidni artritis, pacijenti često trebaju pomoć za održavanje pokretljivosti, ili pak lijekove koji suzbijaju bolove i smanjuju upalu na pogođenim područjima. U prethodno navedenim slučajevima propisuju se lijekovi koji kontroliraju ili smanjuju odgovor imunološkog sustava. Takvi lijekovi uključuju kortikosteroide, imunosupresivne lijekove kao što su azatioprin, klorambucil, ciklofosfamid, ciklosporin, mikofenolat i metotreksat.⁷ Napredovanje biomarkera može omogućiti raniju dijagnozu, te pomoći liječniku u praćenju bolesti. Osim toga, važan je razvoj tehnologije, posebno genomike i proteomike. Takav razvoj će pružiti znanstvenicima alate za proučavanje uzoraka gena i proteina u uzorcima tkiva, te na taj način pružiti temeljne uvide u početak i napredovanje autoimunih poremećaja.⁴ Također, ključnu ulogu u liječenju ovih poremećaja imaju tehnike analitičke biokemije, biologija stanice, imunologija i molekularna biologija čiji molekularni pristup uključuje cjepiva, primjenu antitijela te gensku terapiju.³ Na kraju, važno je istaknuti da svaki čovjek može poduzeti mjere opreza kako bi spriječio bilo kakve negativne pojave koje bi zahtijevale navedene vrste liječenja. Takve mjere opreza uključuju prije svega osobnu čistoću i higijenu, te izbjegavanje izloženosti drugima koji pate od bilo koje vrste autoimunog poremećaja.⁴

9. ZAKLJUČAK

Čovjekovo je tijelo svakodnevno izloženo brojnim štetnim organizmima koji mogu poremetiti normalnu funkciju njegovog imunološkog sustava i na taj način izazvati niz bolesnih stanja. Kako bi se očuvala ispravna funkcija organizma, imunološki sustav nizom složenih mehanizama štiti tijelo domaćina te uništava svaku stanicu koja se smatra uljezom ili je njime zaražena, navodeći ju na apoptozu i potpuni nestanak iz organizma. Pri tom postupku imunološki sustav precizno bira najučinkovitije mehanizme koji će nizom određenih koraka doći do konačnog cilja i sačuvati zdravlje domaćina. Kako bi se postigao potpuno točan imunološki odgovor, potrebno je precizno vezanje dvije važne molekule: protutijela i antigena. Njihovim vezanjem na posebnom mjestu epitopu stvara se kompleks koji je ključan za daljnje odvijanje imunološkog odgovora pri čemu je važan proces oligomerizacije gdje se aktiviraju B-stanice te proces aktivacije T-stanica. Na kraju ove imunološke priče, poseban naglasak stavlja se na mehanizam odabira T-stanica gdje ključnu ulogu imaju nezreli limfociti, timociti koji prolazeći pozitivan i negativan odabir usmjeravaju napad imunološkog sustava na tkivo uljeza, ili pak na vlastito tkivo pri čemu se stvara autoimuni poremećaj. Autoimuni poremećaji su bolesti kod kojih tijelo napada vlastite stanice reakcijom koja može obuhvatiti određeni organ ili tkivo na različitim mjestima u tijelu. Poticaj za otkriće ovih različitih poremećaja bila su brojna znanstvena istraživanja. Najuspješnijim se pokazao mladi znanstvenik Noel Rose koji je došao do temeljnog otkrića i postavio obilježja prvim autoimunim poremećajima. Svaka bolest povezana je s nizom čimbenika od kojih se najviše ističu: genetika, spol, dob, etnička pripadnost te okoliš. Početak bolesti može se otkriti pomoću određenih simptoma na temelju koji se može postaviti dijagnoza, a nakon toga i odgovarajuća terapija i liječenje. Glavni cilj liječenja je razviti sposobnost imunološkog sustava da se bori protiv stranih tvari te na taj način ublažiti simptome. Ipak, najveći utjecaj na sprječavanje autoimunih poremećaja ima čovjek koji vlastitom odgovornošću i brigom za samoga sebe može spriječiti ova nepoželjna stanja.

10. LITERATURA

1. J.M.Berg, J.L. Tymoczko, L. Strayer, Biokemija, Školska knjiga, Zagreb, 2013.
2. D.D. Chaplin, Overview of the immune response, *J. Allergy. Clin. Immunol.* **125** (2010), 3-23.
3. M. Zahur, A.R. Asif, Clinical, cellular & molecular biology of autoimmune disorders- introduction, *J. Clin. Cell. Immunol.* **10.4172** (2013), 2155-9899.
4. <https://www.scribd.com/document/181479305/Understanding-Autoimmune-Disease-pdf> (29.8.2018.)
5. K. Michael Pollard, P. Hultman, D. H. Kono, Toxicology of autoimmune diseases, *Chem. Res. Toxicol.* **23** (2011), 455-466.
6. L. Wang, F.S.Wang, M.E. Gershwin, Human autoimmune diseases: a comprehensive update, *J. Intern. Med.* **278** (2015), 369-95.
7. Y.J.Kim, Autoimmune diseases, <http://studyres.com/doc/3897377/autoimmune-diseases---the-dartmouth-undergraduate-journal-of?page=2> (29.8.2018.)
8. N. R. Rose, I. R. Mackay, The autoimmune diseases, Academic Press, 2014.
9. J. D. Rioux, A. K. Abbas, Paths to understanding the genetic basis of autoimmune disease, *Nature* **435** (2005), 584-589.
10. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/bolesti-pluca-i-disnih-putova/bolesti-poplucnice/pleuritis> (11.4.2018)
11. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/probavne-bolesti/hitna-stanja-zelucano-crijevnog-sustava/peritonitis> (11.4.2018)
12. I. Padjen, M. Cerovec, M. Mayer, B. Anić, Sistemski eritemskilupus: opis i kvantifikacija fenotipa bolesti, *Reumatizam* **64** (2017), 1-9.
13. D. Perković, K. Martinović Kaliterna, D. Marasović Krstulović, Liječenje sistemskog eritemskog lupusa, *Reumatizam* **59** (2012), 36-39.
14. D. Bosnić, Povijest sistemskog eritemskog lupusa, *Reumatizam* **56** (2009), 9-15.
15. M. Škoro, D. Soldo Jureša, M. Škoro, M. Karadža, I. Škoro, Lj. Matijević Mašić, Ankilozantni spondilitis – prikaz bolesnika, *Reumatizam* **54** (2007), 108.
16. Z. Gnjidić, Reaktivni artritis, *Medicus* **21** (2012), 135-141.
17. I. Hrštić, M. Brinar, R. Ostojić, Autoimune bolesti jetre, *Medicus* **15** (2006), 131-136.

18. S. Milić, I. Mikolašević, B. Mijandrušić-Sinčić, Z. Bulić, V. Giljača, D. Štimac, *Medicinski Glasnik* **10** (2013), 408-410.
19. J. Mitrović, J. Morović-Vergles, Sjogrenov sindrom i limfoproliferativne bolesti, *Reumatizam* **1** (2015), 75-79.
20. <http://dental4u.ba/aktuelnosti-iz-stomatologije/clanci/suhoca-usta-xerostomia/> (25.7.2018.)
21. I. Pavlić Renar, Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 1, *Medix*.**15** (2009), 100-106.
22. S. Severinski, I. Butorac Ahel, I. Božinović, Šećerna bolest tipa 1 u dječjoj dobi, *Medicina Fluminensis* **52** (2016), 467-476.
23. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pedijatrija/endokrinei-metabolicke-bolesti-u-djece/manjak-21-hidroksilaze> (21.7.2018.)
24. D. Martinović Kaliterna, Sistemska skleroza: pregled, *Reumatizam* **64** (2017), 1-7.
25. B. Anić, Polimiozitis i dermatomiozitis, *Reumatizam* **59** (2012), 44-50.
26. M. Baretić, 100 godina Hashimotova tireoiditisa, bolesti koja još uvijek integrira – prikaz bolesnice, *Acta. Med. Croatica*.**65** (2011), 453-457.
27. <https://www.plivazdravlje.hr/bolest-clanak/bolest/54/Reumatoidni-artritis>(11.7.2018.)
28. V. Šendula-Jengiđ, I. Guščić, Multipla skleroza – od psihotraume do oporavka, *Med. Vjesn.* **44** (2012), 103-110.
29. J. Jakšić, Gravesova bolest i medikamentozno liječenje, *Paediatr. Croat.* **47** (2003), 105-108.
30. <http://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=25638> (25.7.2018.)
31. V. A. Buljević, M. Trbušić, D. Delić-Brkljačić, I. Malčić, Infarkt miokarda kao posljedica preboljeloga nodoznog poliarteritisa – prikaz bolesnika, *Reumatizam* **63** (2016), 15-20.
32. I. Krznarić Zrnčić, D. Štimac, S. Milić, Autoimuni pankreatitis, *Medicina Fluminensis* **49** (2013), 364-373.
33. N. Skitarelić, Kliničke manifestacije infekcije uzrokovane virusom humane imunodeficijencije (HIV) u otorinolaringologiji, *Med. Jad.* **36** (2006), 105-112.