

REUMATIZAM

Volumen 52

Broj 2

Godina 2005.

SEDMI GODIŠNJI KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA

Rovinj, 14.-16. listopada 2005.

SADRŽAJ

PREDAVANJE U SPOMEN DRAGE ČOPA

Ivan Dobrić

Promjene kože u reumatskih bolestima

9

UVODNA PREDAVANJA

Simeon Grazio

Osteoarthritis - epidemiologija,
ekonomski aspekti i kvaliteta života

21

Tonko Vlak

Patofiziologija osteoartritisa

30

Kristina Potočki

Osteoarthritis - radiološke mogućnosti prikaza

36

Đurđica Babić-Naglić

Nefarmakološko liječenje osteoartritisa

40

Božidar Ćurković

Farmakoterapija osteoartritisa

47

Miroslav Hašpl

Kirurško liječenje osteoartritisa koljena

52

Branimir Anić, Mislav Cerovec

Zahvaćanje bubrega u
upalnim reumatskim bolestima

56

Dubravka Bosnić

Lupus nefritis

58

Krešimir Galešić,

Jadranka Morović-Vergles, Bojan Jelaković

Nesteroidni antireumatici i bubrezi

61

SPONZORIRANO PREDAVANJE

67

SAŽECI

USMENIH PRIOPĆENJA I POSTERA

71

AUTORSKO KAZALO

89

DODATAK

Članovi Hrvatskoga reumatološkog društva

91

CONTENTS

DRAGO ČOP MEMORIAL LECTURE

Ivan Dobrić

Skin changes in rheumatic diseases

INTRODUCTORY LECTURES

Simeon Grazio

Osteoarthritis - epidemiology,
economics and quality of life

Tonko Vlak

Patophysiology of osteoarthritis

Kristina Potočki

Osteoarthritis - radiology imaging

Đurđica Babić-Naglić

Nonpharmacological treatment of osteoarthritis

Božidar Ćurković

Pharmacotherapy of osteoarthritis

Miroslav Hašpl

Surgical treatment of knee osteoarthritis

Branimir Anić, Mislav Cerovec

Kidney in inflammatory
rheumatic diseases

Dubravka Bosnić

Renal lupus

Krešimir Galešić,

Jadranka Morović-Vergles, Bojan Jelaković

Nonsteroidal antirheumatics and the kidney

SPONSORED LECTURE

ABSTRACTS

OF ORAL PRESENTATIONS AND POSTERS

INDEX OF AUTHORS

APPENDIX

Members of the Croatian society for rheumatology

Izdavač - Publisher
HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO HLZ-a ♦ Zagreb

REUMATIZAM

Glasilo Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a ♦ Šubićeva 9 ♦ 10000 Zagreb

Urednici - Editors

Drago Čop (1954.-1963.) ♦ Theodor Dürrigl (1963.-1990.) ♦ Ivo Jajić (1991.-1998.)

Glavni i odgovorni urednik - Editor-in-Chief

Goran Ivanišević

Urednički odbor - Editorial Board

Đurđica Babić-Naglić, Nada Čikeš, Božidar Ćurković, Simeon Grazio, Goran Ivanišević, Zrinka Jajić, Ladislav Krapac, Ivan Malčić, Želimir Maštrović, Jadranka Morović-Vergles, Porin Perić, Tonko Vlák

Urednički savjet - Editorial Council

Slavko Čunović, Zlatko Domljan, Theodor Dürrigl, Miljenko Grgić, Zvonimir Horvat, Ivo Jajić, Andrija Kaštelan, Irena Pučar

Adresa uredništva - Editorial address

REUMATIZAM ♦ Demetrova 18 ♦ 10000 Zagreb

UPUTE AUTORIMA

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

REUMATIZAM, glasilo Hrvatskoga reumatološkog društva, objavljuje uvodnike, stručne, znanstvene i pregledne radove, prikaze bolesnika, knjiga i članaka, osvrtne, vijesti i druge priloge, napisane hrvatskim ili engleskim jezikom, uz uvjet da već nisu u istom obliku objavljeni drugdje. Radovi i prilozi šalju se na adresu:

Dr. Goran Ivanišević
Demetrova 18
10000 Zagreb

ili na e-mail: g_ivanisevic@hotmail.com

Upute autorima usklađene su s tekstom: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Eng J Med 1997;336:309-15.

Tekst rada i drugih priloga

Cijeli tekst s prilogima treba poslati u Word formatu na disketi, CD-u ili elektroničkom poštom s tri računalna ispisa (veličina slova 12 točaka) na papiru veličine A4, najviše 30 redaka po stranici s lijevim bijelim rubom veličine 4 cm. Treba izbjegavati kratice, osim onih mjernih jedinica. Nije dopušteno koristiti sjenčanje, okvire, podcrtavanja i slično.

Uvodnik i radovi mogu imati do 15, a ostali prilozi do 6 stranica. Treba pisati jasno i sažeto. Radovi trebaju sadržavati sljedeće dijelove:

Prva stranica sadrži kratak i jasan **NASLOV RADA** na hrvatskom i engleskom jeziku, imena i prezimena autora, puni naziv i adresu ustanove autora, a na dnu stranice adresu autora s kojim će komunicirati Uredništvo i gdje se mogu tražiti posebni otisci.

Druga stranica sadrži naslov rada, **SAŽETAK** na hrvatskom i engleskom jeziku opsega do 150 riječi (13 redaka) te 3-5 ključnih riječi na hrvatskom i engleskom jeziku. Sažetak sadrži prikaz problema - svrhe rada, metodu, bitne rezultate (po mogućnosti brojčano izražene) i osnovne zaključke.

Treća stranica sadrži naslov rada i **UVOD** koji prikazuje bit problema, svrhu istraživanja i što je do sada učinjeno na tom području.

MATERIJAL I METODA RADA sadrži raspodjelu materijala i sažet opis primijenjene metode koji omogućuje ponavljanje istraživanja. Metoda iz literature se ne opisuje nego se na nju upućuje.

REZULTATI ISTRAŽIVANJA su zorno prikazani i statistički obrađeni. Pri izražavanju kvantitativnih veličina treba rabiti jedinice SI sustava i decimalni zarez.

RASPRAVA sadrži opis problema dotičnog istraživanja, tumačenje rezultata i njihovu usporedbu s onima iz literature.

ZAKLJUČCI se izvode na temelju vlastitih rezultata, odvojeno od rasprave.

TABLICE, SLIKE I CRTEŽI. Svaka tablica, pisana na posebnom listu papira, sadrži naziv rada, redni broj i naziv na hrvatskom i engleskom jeziku. Tablica mora biti pregledna. Nije dopuštena uporaba *tablice u tablici*.

Slike se prilažu u obliku crteža ili sjajnih fotografija, po mogućnosti crno-bijelih. Crteži, izrađeni tušem na bijelom ili paus papiru, prilažu se izvorno, a preslici uz preslike teksta rada. Na posebnom listu papira treba napisati naslov rada, redosljed slike i njihov naziv na hrvatskom i engleskom jeziku. Na poledini slike treba napisati naslov rada, redni broj i označiti njezin vrh. Preuzete slike i tablice iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem njihova izdavača i autora.

Ako se dostavljaju elektronički, slike i crteži moraju biti u TIFF formatu, najmanje razlučivosti 300 dpi. Vektorski crteži i grafikoni trebaju biti u FreeHand formatu.

LITERATURA se piše na posebnom listu papira i navodi rednim brojem pojave u tekstu rada. Ako rad ima do šest autora navode se sva imena, a kod sedam i više autora imena prva tri, dok se za ostale napiše i sur. Časopise treba prikazati skraćenicom koja se rabi u *Index Medicus*.

Članak u časopisu: Kranjc I. Autoantitijela i autoimune reumatološke bolesti. Reumatizam 1997;45(1):5-12.

Članak u zborniku/poglavlje u knjizi: Dürrigl T. Reumatologija. U: Živković R, Oberiter V, Vrhovac B, ur. Povijest internističkih struka u Hrvatskoj. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske. 1998:105-116.

Knjiga/monografija: Jajić I. Reumatologija. Zagreb: Medicinska knjiga. 1995:140-157.

Urednik: Malčić I, ur. Reumatske bolesti dječje dobi. Zagreb: Školska knjiga.

Magisterij/disertacija: Ivanišević G. Procjena raširenosti upalnih bolesti u Hrvatskoj (magisterij). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. 1992:1-58.

Uz rad treba priložiti pismenu izjavu da nije objavljen ili prihvaćen za tisak drugdje te da su svi autori upoznati s cjelokupnim sadržajem rada.

Svaki rad šalje se anonimno dvojici recenzenata. Preslik njihova mišljenja vraća se anonimno autoru. Autorova je dužnost uzeti u obzir mišljenja recenzenata u izradi konačne verzije rada.

Radovi se ne objavljuju redosljedom prispjeća u Uredništvo. Stavovi izneseni u radovima i drugim prilogima predstavljaju mišljenje autora. Rukopisi se ne vraćaju.

Sadržaj iz časopisa **REUMATIZAM** može se preuzeti uz navod "Preuzeto iz Reumatizma".

Časopis **REUMATIZAM** se indeksira u *Index Medicus*.

REUMATIZAM

Volumen 52

Broj 2

Godina 2005.

SEDMI GODIŠNJI KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA

Rovinj, 14.-16. listopada 2005.

Organizator: *Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a*
Mjesto održavanja: *Hotel Eden, Rovinj*

Organizacijski odbor

Predsjednik: *Božidar Ćurković*

Tajnik: *Goran Ivanišević*

Blagajnik: *Porin Perić*

Članice: *Đurđica Babić-Naglić, Nada Čikeš, Zrinka Jajić, Blanka Matanović*

Mjesni organizacijski odbor

Predsjednik: *Goran Ivanišević*

Članovi: *Ivor Ivanišević, Vedrana Mužić, Iva Žagar*

PROGRAM

Petak, 14. listopada 2005.

- 16,00-19,00 Prijava sudionika
- 18,00-18,45 mr.sc. Darko Kaštelan, prof.dr.sc. Mirko Koršić
RALOKSIFEN (EVISTA®) U LIJEČENJU
POSTMENOPAUZALNE OSTEOPOROZE
- PROFIL BOLESNICE
RALOXIFENE (EVISTA®) IN THE TREATMENT
OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS
- THE PROFILE OF THE PATIENT
- 19,00-19,15 Otvorenje Kongresa
- 19,15-20,00 **predavanje u spomen Drage Čopa**
prof.dr.sc. Ivan Dobrić
PROMJENE KOŽE U REUMATSKIH BOLESTI
SKIN CHANGES IN RHEUMATIC DISEASES
- 20,00 Domjenak

Subota, 15. listopada 2005.

- 8,00-13,00 Prijava sudionika

OSTEOARTRITIS

Voditelji: prof.dr.sc. Đurđica Babić-Naglić, doc.dr.sc. Simeon Grazio

Uvodna predavanja u trajanju do 20 minuta!

Projekcije molimo dostaviti 30 minuta prije početka sastanka!

- 9,00-9,20 doc.dr.sc. Simeon Grazio
OSTEOARTRITIS - EPIDEMIOLOGIJA, EKONOMSKI ASPEKTI I KVALITETA ŽIVOTA
OSTEOARTHRITIS - EPIDEMIOLOGY, ECONOMICS AND QUALITY OF LIFE
- 9,20-9,40 doc.dr.sc. Tonko Vlák
PATOLOGIJA OSTEOARTRITISA
PATHOPHYSIOLOGY OF OSTEOARTHRITIS
- 9,40-10,00 prof.dr.sc. Kristina Potočki
OSTEOARTRITIS - RADIOLOŠKE MOGUĆNOSTI PRIKAZA
OSTEOARTHRITIS - RADIOLOGY IMAGING
- 10,00-10,20 prof.dr.sc. Đurđica Babić-Naglić
NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE OSTEOARTRITISA
NONPHARMACOLOGICAL TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS
- 10,20-10,40 prof.dr.sc. Božidar Ćurković
FARMAKOTERAPIJA OSTEOARTRITISA
PHARMACOTHERAPY OF OSTEOARTHRITIS
- 10,40-11,00 prof.dr.sc. Miroslav Hašpl
KIRURŠKO LIJEČENJE OSTEOARTRITISA KOLJENA
SURGICAL TREATMENT OF KNEE OSTEOARTHRITIS
- 11,00-11,30 Odmor

BUBREG U REUMATSKIM BOLESTIMA

Voditelji: prof.dr.sc. Krešimir Galešić, doc. dr.sc. Branimir Anić

Uvodna predavanja u trajanju do 20 minuta!

Projekcije molimo dostaviti 30 minuta prije početka sastanka!

- 11,30-11,50 doc.dr.sc. Branimir Anić, dr. Mislav Cerovec
ZAHVAĆANJE BUBREGA U UPALNIM REUMATSKIM BOLESTIMA
KIDNEY IN INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES
- 11,50-12,10 dr. Dubravka Bosnić
LUPUS NEFRITIS
RENAL LUPUS
- 12,10-12,30 prof.dr.sc. Krešimir Galešić, prof.dr.sc. Jadranka Morović-Vergles, doc.dr.sc. Bojan Jelaković
NESTEROIDNI ANTIREUMATICI I BUBREG
NONSTEROIDAL ANTIRHEUMATICS AND THE KIDNEY
- 12,30-13,30 OKRUGLI STOL
Čimbenici uspješnog zbrinjavanja bolesnika s osteoporozom (MSD)
- 13,30-14,30 Domjenak
- 14,30-15,30 Odmor
- 15,30-16,30 OKRUGLI STOL
Durogesic® u liječenju kronične nemaligne boli (Janssen-Cilag)

SLOBODNA PRIOPĆENJA

Voditeljice: prof.dr.sc. Jadranka Morović-Vergles, prim.mr.sc. Lana Tambić-Bukovac

- 16,30-17,30 **Usmena priopćenja radova u trajanju do 5 minuta i *postera u trajanju do 2 minute!**
Projekcije molimo dostaviti 30 minuta prije početka sastanka!

1. doc.dr.sc. Nedima Kapidžić-Bašić, prof.dr.sc. Hajrija Selesković, doc.dr.sc. Suada Mulić,
prof.dr.sc. Ešref Bećirović, dr. Šahza Kikanović, dr. Nevzet Mujić
ODNOS TJELESNE TEŽINE I STEPENA
RADIOLOŠKIH PROMJENA
U BOLESNIKA SA OSTEOARTRISOM KOLJENA
THE RELATION OF BODY WEIGHT
AND THE LEVEL OF RADIOLOGICAL CHANGES
IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS
2. dr. Goran Vartušek, dr. Vesna Budišin, mr.sc. Zouheir Bitar,
dr. Denis Kovačić, dr. Maja Prutki, prof.dr.sc. Kristina Potočki
VAŽNOST REHABILITACIJE I RADIOLOŠKE OBRADJE
NAKON KIRURŠKOG LIJEČENJA
BOLESNIKA SA OSTEOARTRITISOM KUKA
REHABILITATION AND RADIOLOGY
AFTER CHIRURGICAL TREATMENT OF HIP OSTEOARTHRITIS
3. dr. Božidar Egić
MANUALNA MEDICINA - NEZAIBILAZNI DIO
KOMPLEKSNOG LIJEČENJA OSTEOARTRITISA
MANUAL MEDICINE - AN INEVITABLE COMPONENT
OF THE COMPLEX TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS
4. dr. Nives Štiglić-Rogoznica, dr. Mirna Štiglić, dr. Doris Stamenković,
dr. Vlasta Grubišić-Karavanić, mr.sc. Viviana Avancini-Dobrović, mr.sc. Ljubinka Frlan-Vrgoč
UČINKOVITOST PRIMJENE LOKALNE TERAPIJE
U BOLESNICA S OSTEOARTRITISOM KOLJENA
THE EFFECTIVENESS OF LOCAL THERAPY
IN FEMALE PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS
5. dr. Nives Štiglić-Rogoznica, mr.sc. Viviana Avancini-Dobrović, dr. Vlasta Grubišić-Karavanić,
dr. Doris Stamenković, dr. Mirna Štiglić, mr.sc. Ljubinka Frlan-Vrgoč
UČINKOVITOST DUROGESICA U LIJEČENJU KRONIČNE BOLI
U DEGENERATIVNIH I UPALNIH REUMATSKIH BOLESTI
THE EFFECTIVENESS OF DUROGESIC IN TREATMENT OF CHRONIC PAIN
IN DEGENERATIVE AND INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES
6. dr. Marija Jelušić, prim.mr.sc. Lana Tambić-Bukovac, dr. Ivan Krešimir Lukić,
prim.dr. Avdo Prohić, dr. Klara Dubravčić, prof.dr.sc. Ivan Malčić, dr. Drago Batinić
*REGULACIJSKI LIMFOCITI T U JUVENILNOM IDIOPATSKOM ARTRITISU (JIA)
*REGULATORY T CELLS IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (JIA)
7. dr. Marija Jelušić, prim.dr. Lana Tambić-Bukovac, dr. Ivan Krešimir Lukić,
prim.dr. Avdo Prohić, dr. Klara Dubravčić, prof.dr. Ivan Malčić, dr. Drago Batinić
*INTERLEUKIN-18 - MEDIJATOR SISTEMSKEG
JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA
*INTERLEUKIN-18 AS A MEDIATOR OF SYSTEMIC
JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS
8. dr. Andrea Tešija Kuna, dr. Elizabeta Topić, dr. Ana-Maria Šimundić,
doc.dr.sc. Simeon Grazio, mr.sc. Porin Perić, prim.dr.sc. Asja Stipić Marković
DIJAGNOSTIČKA TOČNOST ANTI-CCP TESTA ZA REUMATOIDNI ARTRITIS
DIAGNOSTIC VALUE OF ANTI-CCP TEST FOR RHEUMATOID ARTHRITIS
9. dr. Rajko Pavlović, dr. Ljubo Suton, dr. Marica Nadih, dr. Nadica Jačmenica,
dr. Jasminka Halužan-Bariša, dr. Iva Šegotić
FREKVENCIJA UZIMANJA NSAR U NAŠIH BOLESNIKA
OBOLJELIH OD REUMATOIDNOG ARTRITISA TIJEKOM 2003., 2004. i 2005. GODINE
NSAR INTAKE IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS
IN THE PERIOD 2003-2005

10. dr. Frane Grubišić, doc.dr.sc. Simeon Grazio, prof.dr.sc. Zrinka Jajić, dr. Tomislav Nemčić
PREVALENCIJA RADIOLOŠKIH ZNAKOVA OSTEOARTRITISA
U BOLESNIKA HOSPITALIZIRANIH ZBOG REUMATOIDNOG ARTRITISA
THE PREVALENCE OF OSTEOARTHRITIC RADIOLOGIC SIGNS
IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS
11. mr.sc. Nadica Laktašić-Žerjavić, prof.dr.sc. Kristina Potočki, prof.dr.sc. Đurđica Babić-Naglić,
prof.dr.sc. Božidar Ćurković, mr.sc. Dragica Soldo-Jureša, dr. Maja Prutki
*MAGNETSKA REZONANCA RUČNOG ZGLOBA
U RANOM REUMATOIDNOM ARTRITISU - PRIKAZ BOLESNICE
*MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE WRIST
IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS - CASE REPORT
12. dr. Doris Stamenković, dr. Nives Štiglić-Rogoznica
NEFROPATIJA TIJEKOM REUMATOIDNOG ARTRITISA
NEPHROPATHY DURING RHEUMATOID ARTHRITIS
- 17,30-18,00 Odmor

SLOBODNA PRIOPĆENJA

Voditeljice: prof.dr.sc. Jadranka Morović-Vergles, prim.mr.sc. Lana Tambić-Bukovac

- 18,00-19,10 **Usmena priopćenja radova u trajanju do 5 minuta i *postera u trajanju do 2 minute!**
Projekcije molimo dostaviti 30 minuta prije početka sastanka!
13. dr. Miroslav Mayer, dr. Dubravka Bosnić, doc.dr.sc. Branimir Anić, dr. Mirna Sentić,
doc.dr.sc. Jasenka Markeljević, dr. Branimir Tomić, prof.dr.sc. Nada Čikeš
ANALIZA HOSPITALIZACIJA ZBOG SLE U HRVATSKOJ
THE ANALYSIS OF HOSPITALIZED SLE PATIENTS IN CROATIA
14. dr. Mislav Cerovec, dr. Iva Kardum, doc.dr.sc. Branimir Anić, dr. Ivana Kraljević,
dr. Ozren Polašek, mr.sc. Darko Kaštelan, prof.dr.sc. Nada Čikeš
OSTEOPOROZA U BOLESNIKA SA SLE-om - PRELIMINARNI REZULTATI
OSTEOPOROSIS IN SLE PATIENTS - PRELIMINARY RESULTS
15. doc.dr.sc. Suada Mulić, prof.dr.sc. Hajrija Selesković, dr. Mario Križić,
doc.dr.sc. Nedima Kapidžić Bašić, dr. Amra Čičkušić, dr. Damir Sabitović,
dr. Fejzo Džafić, dr. Alma Hajdarović, dr. Zumreta Kušljugić, dr. Fahir Baraković
IMUNOLOŠKI I RENALNI FUNKCIONALNI PARAMETRI
U BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM
I LUPUS NEFRITISOM PRIJE I POSLIJE TERAPIJE
IMUNOLOGICAL AND RENAL PARAMETERS
IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS
AND LUPUS NEPHRITIS PRIOR TO AND AFTER THE THERAPY
16. prof.dr.sc. Hajrija Selesković, doc.dr.sc. Suada Mulić, dr. Mario Križić,
doc.dr.sc. Nedima Kapidžić Bašić, dr. Enisa Mešić, dr. Mirza Atić, dr. Alma Hajdarović
ULOGA PLAZMAFEREZE U TERAPIJI TEŠKIH FORMI LUPUS NEFRITISA
THE ROLE OF PLASMAPHERESIS IN THERAPY OF SEVERE LUPUS NEPHRITIS
17. dr. Dubravka Bosnić, dr. Mislav Cerovec, doc.dr.sc. Branimir Anić, dr. Miroslav Mayer,
dr. Mirna Sentić, dr. Nada Čikeš, dr. Marko Barešić, doc.dr.sc. Jasenka Markeljević
KRIPTOKOKNI MENINGITIS U BOLESNIKA SA SLE-om
- PRIKAZ BOLESNIKA
KRIPTOCOCCIC MENINGITIS IN SLE PATIENT
- CASE REPORT
18. doc.dr.sc. Mirko Škoro, dr. Marija Škoro, dr. Magdalena Karadža,
dr. Ankica Hrsan, mr.sc. Dragica Soldo Jureša
*MIJEŠANA BOLEST VEZIVNOG TKIVA
*MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE

19. mr.sc. Miljenko Cvjetičanin, prof.dr.sc. Zrinka Jajić, prof.dr.sc. Ivo Jajić
*KVANTITATIVNA ANALIZA DIGITOPALMARNIH DERMATOGLIFA U BOLESNIKA
ŠESTE KLINIČKE PODSKUPINE (PO JAJIĆU) PSORIJATIČNOG ARTRITISA
*QUANTITATIVE ANALYSIS OF DIGITOPALMAR DERMATOGLYPHICS
IN THE PATIENTS WITH SIXTH JAJIĆ SUBTYPE PSORIATIC ARTHRITIS
20. dr. Diana Petan, mr.sc. Porin Perić, prof.dr.sc. Đurđica Babić-Naglić,
prof.dr.sc. Božidar Ćurković
*KOINCIDENCIJA OHRONOZE I POLIMIJALGIJE REUMATIKE
- PRIKAZ BOLESNIKA
*COINCIDENCE OF OCHRONOSIS AND POLYMYALGIA RHEUMATICA
- CASE REPORT
21. dr. Olga Badovinac, dr.sc. Davorin Šakić, dr. Alboran Delija
*UČESTALOST ARTRITISA U BOLESNIKA
S PSORIJATIČKIM PROMJENAMA NA KOŽI
*ARTHRITIS IN SKIN PSORIASIS PATIENTS
22. dr. Vesna Budišin, prim.dr.sc. Ružica Šmalcelj,
dr. Goran Vartušek, dr. Radmila Belović-Ivanković
ADINAMIČKA KOŠTANA BOLEST
ADINAMIC BONE DISEASE
23. dr. Margareta Čalić, prim.dr. Jasna Rašić, dr. Željka Kolak, dr. Vlatko Kuruc
*OSTEOPENIJA I OSTEOPOROZA KAO JAVNOZDRAVSTVENI PROBLEM
NA PODRUČJU VUKOVARSKO-SRIJEMSKJE ŽUPANIJE
OSTEOPENIA AND OSTEOPOROSIS AS A PUBLIC HEALTH PROBLEM
IN THE AREA OF THE VUKOVAR-SIRMIUM COUNTY
24. mr.sc. Dijana Bešić, doc.dr.sc. Vesna Kušec,
doc.dr.sc. Dalibor Krpan, dipl.ing.lab.dg. Ankica Anić
OSTEOPROTEGERIN I STANDARDNI POKAZATELJI KOŠTANE PREGRADNJE
U POSTMENOPAUZALNOJ OSTEOPOROZI ILI OSTEOPENIJI
- ULOGA I ZNAČENJE
OSTEOPROTEGERIN AND STANDARD INDICATORS OF BONE REMODELING
IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS AND OSTEOPENIA
- THE ROLE AND SIGNIFICANCE
25. mr. sc. Dijana Bešić, doc.dr.sc. Vesna Kušec,
dipl.ing.lab.dg. Ankica Anić, doc.dr.sc. Dalibor Krpan
*OSTEOPROTEGERIN TIJEKOM LIJEČENJA OSTEOPOROZE
- PROMJENE DINAMIKE KOŠTANE PREGRADNJE
OSTEOPROTEGERIN IN OSTEOPOROSIS TREATMENT
- THE CHANGES DYNAMICS OF BONE REMODELING
26. prof.dr.sc. Mirko Koršić, mr.sc. Darko Kaštelan,
dr. Marija Klajn Vukelić, dr. Josipa Mazalin Protulipac
FARMAKOKINETIČKE OSOBINE KALCIJ CITRATA
U USPOREDBI S KALCIJ KARBONATOM I PLACEBOM
PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF CALCIUM CITRATE,
CALCIUM CARBONATE AND PLACEBO
27. dr. Daniela Rosanda, mr.sc. Stanislav Peharec, Daniela Pužar, vft
IZOKINETIČKO TESTIRANJE U KONTROLI UCINKOVITOSTI KINEZITERAPIJE
ISOKYNETIC TESTING IN KYNESY THERAPY EFFICACY CONTROL
28. prof.dr.sc. Ešref Bećirović, prof.dr.sc. Hajrija Selesković,
dr. Duška Bećirović, doc.dr.sc. Nedima Kapidžić-Bašić,
doc.dr.sc. Suada Mulić, dr. Mirsad Muftić, dr. Dževad Džananović
RADON U BALNEOLOGIJI
RADON IN BALNEOLOGY

- 19,15-19,45 **Predstavljanje knjige**
Theodor Durrigl, Goran Ivanišević
REUMATOLOGIJA U HRVATSKOJ
Sudjeluju: prof.dr.sc. Božidar Ćurković i autori
- 20,30 Zajednička večera

Nedjelja, 16. listopada 2005.

- 8,30-9,00 Osnutak radne skupine za epidemiologiju sistemskog eritemskog lupusa (za zainteresirane)
- 9,00-14,00 Izlet

Klinika za kožne i spolne bolesti Kliničkoga bolničkog centra
i Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu ♦ Šalata 4 ♦ 10000 Zagreb

PROMJENE KOŽE U REUMATSKIH BOLESTI SKIN CHANGES IN RHEUMATIC DISEASES

Ivan Dobrić

Sažetak

Uvodno su opisane one eflorescencije koje će reumatologu biti dijagnostički korisne. U daljnjem tekstu opisane su četiri skupine reumatskih bolesti. Prva skupina: reumatske, u nas s dermatološkog gledišta najčešće bolesti (eritemski lupus, dermatomiozitis, sistemska sklerodermija, miješana bolest vezivnoga tkiva, alergijski vaskulitis, nodozni periarteriitis). Druga skupina: reumatske bolesti (Wegenerova granulomatoza, reumatoidni artritis, juvenilni reumatoidni artritis, Sjögrenov, Reiterov i Behçetov sindrom te Kawaskijeva bolest) kojima

se u nas dermatolozi rijetko bave. Ovdje je uvršten i psorijatički artritis koji u dermatološkoj praksi nije rijedak, no dijagnostika i terapija ove bolesti pripadaju u područje rada reumatologa. Treća skupina: infekcije (reumatska vrućica, diseminirana gonokokna infekcija, subakutni bakterijski endokarditis i Lyme disease). Četvrta skupina: metabolički poremećaji (urički artritis).

Bolesti prve skupine opisane su u potpunosti, dok su za bolesti druge, treće i četvrte skupine opisane samo promjene kože.

Ključne riječi

reumatske bolesti, promjene kože

Summary

The Introduction includes those efflorescences that might be useful for diagnostics in rheumatology. Further in the text we have described four groups of rheumatic disorders. The first group: rheumatic diseases (lupus erythematosus, dermatomyositis, systemic scleroderma, the mixed connective tissue disease, allergic vasculitis, polyarteritis) which are the most common from the dermatological point of view. The second group: rheumatic diseases (Wegener's granulomatosis, rheumatoid arthritis, Sjögren, Reiter and Behçet syndrome and Kawasaki's disease)

which are rarely of interest to our dermatologists. In this group there is also psoriatic arthritis, which is not rare in dermatology but its diagnostics and treatment belong to rheumatologists' field of expertise. The third group: infections (rheumatic fever, disseminated gonococcal infection, subacute bacterial endocarditis, Lyme disease). The fourth group: metabolic disorders (gout).

The diseases of the first group are described completely. In the second, third and fourth group of the diseases we have included only skin changes.

Key words

rheumatic diseases, skin changes

Uvod

Reumatologija je medicinska specijalnost koja se bavi prevencijom, liječenjem i rehabilitacijom brojnih bolesti zglobova i mišićnoskeletnog sustava (1). S obzirom na navedenu definiciju postavlja se pitanje kakva je povezanost između dermatologije i reumatologije. Odgovor na ovo pitanje jest činjenica da su promjene kože u reumatoloških bolesti koje mogu biti posljedica imunoloških, infekcijskih, metaboličkih i neoplastičkih poremećaja (2) često važan dijagnostički znak. Iz navedenog proizlazi da je reumatologima potrebno, barem u temelj-

nim okvirima, poznavanje eflorescencija, tj. promjena kože i vidljivih sluznica koje upućuju na neku reumatološku bolest. Ne ulazeći u potpunosti u dermatološku semiotiku (znanost o eflorescencijama), u daljnjem tekstu navodimo samo one eflorescencije koje nam se, kao i nekim drugim autorima (2) čine najznačajnijim u prepoznavanju češćih reumatoloških bolesti. To su sljedeće eflorescencije: *macula* - mrlja ili pjega je promjena kože koja se od okoline razlikuje samo bojom; *papula* - čvorić je solidna elevirana promjena promjera do 1 cm; *nodus* -

čvor je upalna tvorba, promjera većeg od 1 cm; promjena do 1 cm u promjeru označava se kao *nodulus*; *vesicula* - mjehurić je mjehurasta tvorba promjera do 0,5 cm; *bulla* - mjehur je mjehurasta tvorba promjera većeg od 0,5 cm; potrebno je istaknuti da je sadržaj vezikula i bula bistar; *pustula* - gnojni mjehurić ili mjehur je mjehurasta tvorba ispunjena gnojem koja nije ograničena veličinom; *urtica* je eflorescencija iznad razine kože, eritematozna ili blijeda, oštro ograničena od okoline, a nastaje kao posljedica edema dermisa; stanična komponenta

u urtike je minimalna, zbog čega urtika brzo nastaje i brzo nestaje; *erosio* je defekt epidermisa uzrokovan patološkim procesom; *ulcus* je defekt epidermisa i dermisa uzrokovan patološkim procesom; *petechiae* je oštro ograničena krvarenja u kožu i/ili u sluznice, promjera 1-5 mm koje najčešće nastaju uslijed defekta u trombocitima ili uslijed defekta vaskularnih stijenki; *purpura* je egzantem sastavljen od petehija; u nekih bolesti, npr. u vaskulitisa pojedine su morfe infiltrirane - palpabilna purpura; *squama* - ljuska je poremećaj rožnatoga sloja koji je obično zadebljan i ljušti se; *sclerosis* - induracija, otvrdnuće kože koja je rezultat prekomjernog stvaranja vezivnog tkiva, tj. fibriloneogeneze u sklerodermije ili poremećaja međustanične tvari u nekih sličnih bolesti; *patergija* - Köbnerov fenomen, tj. nastanak promjena kože u neke dermatoze na prethodno nepromijenjenoj koži na mjestu i najmanjeg traumatskog utjecaja; takva morfa istovjetna je promjenama u temeljne dermatoze. Potrebno je navesti da u nekih reumatoloških bolesti dolazi i do odlaganja patoloških metabolita (depoziti) u kožu i potkožje. Naj-

Tablica. Eflorescencije i depoziti u koži u najčešćih reumatskih bolesti (modificirano prema 2)
Table. Eflorescences and skin deposits in the most common rheumatic diseases (modified 2)

Dijagnoza	Makula	Papula	Nodus	Vezikula/Bula	Pustula	Ulcus	Petechia/Purpura	Skleroza	Depoziti
Lupus erythematosus systemicus	+	+		+		+	+		fibrinoid
Dermatomyositis	+	+				+	+		fibrinoid
Sclerodermia systemica								+	
"Mixed connective tissue disease - Sharp syndrome"								+	fibrinoid
Vasculitis allergica	+	+		+		+	+		fibrinoid
Periarteriitis (polyarteritis) nodosa	+	+				+	+		fibrinoid
Granulomatosis Wegener	+	+		+		+	+		
Arthritis psoriatica	+				+				
Arthritis rheumatoides		+	+			+	+		fibrinoid
"Juvenile rheumatoid arthritis"	+								
Syndroma Sjögren					+		+		
Syndroma Reiter	+				+				
Syndroma Behçet	+	+		+	+	+			
Mb. Kawasaki	+			+					
Febris rheumatica	+	+							
"Disseminated gonococcal infection and subacute bacterial endocarditis"		+					+		
"Lyme disease"	+			+					
Arthritis urica			+						uratni kristali

važniji takvi depoziti jesu fibrinoid (karakterističan za bolesti iz skupine "collagen tissue diseases") te urati (karakteristični za giht). Zbog preglednosti navodimo tablicu (modificiranu prema 2) s popisom dijagnoza, pripadajućim eflorescencijama te s nalazom depozita u koži u onih reumatoloških bolesti koje nam se s dermatološkog gledišta, prvenstveno zbog učestalosti, čine najvažnijim.

U daljnjem tekstu pojedini entiteti bit će svrstani kao i u tablici u četiri skupine. Skupina I: reumatološke bolesti koje su u nas s dermatološkog gledišta česte; Skupina II: reumatološke bolesti koje su u nas s dermatološkog gledišta rijetke; Skupina III: infekcije; i Skupina IV: metabolički poremećaji. Cjelovite kliničke slike iznosimo samo za entitete Skupine I, dok u entitetima Skupina II, III i IV navodimo samo promjene kože.

U slučaju potrebe za više podataka o entitetima skupina II, III i IV, preporučujemo nadopuniti navedeno odgovarajućim tekstovima u udžbenicima dermatologije, kao i u udžbenicima drugih medicinskih specijalnosti.

Skupina I. Reumatološke bolesti koje su u nas s dermatološkog gledišta česte

Lupus erythematosus

Nazivom lupus erythematosus (lupus erythematosus), u daljnjem tekstu LE, označavaju se sljedeće boles-

ti: lupus erythematosus chronicus discoides (discoid lupus erythematosus, DLE, koji zahvaća samo kožu), lupus erythematosus systemicus (systemic lupus erythematosus,

lupus erythematosus visceralis, SLE, koji uz kožu zahvaća i unutarnje organe) i lupus erythematosus chronicus disseminatus superficialis (subacute cutaneous lupus erythematosus, SCLE, oblik bolesti "između" DLE i SLE) (3,4). S obzirom na namjenu ovoga teksta, iz skupine eritematodesa opisujemo samo njegov sistemski oblik.

Sinonimi. Lupus erythematosus visceralis, "systemic lupus erythematosus", SLE. *Definicija.* Lupus eritematosus (SLE) je kronična upalna bolest nedovoljno istražene etiologije, koja se očituje oštećenjem tkiva brojnim autoantijelima i imunskim kompleksima. *Epidemiologija.* Najčešće obolijevaju žene u fertilnoj dobi. Omjer žene : muškarci iznosi 8-10 : 1. Bolest se može pojaviti i u djece. Učestalost SLE u urbanoj populaciji USA iznosi 15-50/100.000. *Etiopatogeneza.* Etiologija SLE nije dovoljno istražena, no bitnu ulogu u nastanku promjena imaju imunološki, genetički i hormonalni čimbenici, te čimbenici okoliša (3,4,5). *Imunološki čimbenici* očituju se neadekvatnom regulacijom imunološke reakcije, hipereaktivnošću T i B limfocita, pojavom brojnih autoantitijela na antigene iz vlastitoga organizma, kao što su npr. autoantitijela na pojedine stanične komponente (jednolančana i dvoančana DNA, histoni, mali nuklearni ribonukleoproteini, antigeni na površini eritrocita i trombocita); neka autoantitijela uzrokuju oštećenja izravnim vezivanjem na antigene unutar stanica, dok se druga autoantitijela vežu na neke antigene, stvarajući imunske komplekse koji se talože na određena mjesta (predjel epidermodermalnog spojišta, područje između endotela i bazalnih membrana kapilara) koji aktiviraju komplement i uzrokuju oštećenja tih struktura. Na *genetičke čimbenike* ukazuju sljedeći podaci: češća pojava bolesti u monozigotnih, nego u dizigotnih blizanaca, 10-15 puta veća vjerojatnost za pojavu bolesti u osoba koje u obitelji imaju oboljelog člana, dokaz genskog biljega C4A_Qo, tj. poremećenog alela potrebnog za kodiranje C4A proteina, koji se nalazi u oko 50% bolesnika te u oko 15% zdravih osoba, predispozicija za pojavu bolesti u haplotipova HLA B8, DR 2 i HLA B7. Na *hormonalne čimbenike* ukazuju poznati utjecaj estrogena na stvaranje antitijela usmjerenih prema DNA te podatak da su većina oboljelih žene. Najvažniji *čimbenici okoliša* su ultraljubičaste zrake, te utjecaj nekih antigena, npr. virusa koji oponašaju strukturu organizma. S obzirom na to da oko 70% oboljelih pokazuju znakove fotosenzibilnosti, utjecaj ultraljubičastih zraka je nedvojbena, no nije dovoljno istraženo koje ultraljubičaste zrake mogu biti provocirajući čimbenik za nastanak promjena. Pomišlja se da bi to mogle biti UVB, UVB+UVA, ili same UVA zrake. *Mogući utjecaj virusa:* poznato je da neki virusi, npr. virus vezikuloznog stomatitisa kao antigen oponaša nuklearne ribonukleoproteine čovjeka potičući time stvaranje Sm antitijela. *Klinička slika.* *Promjene kože i sluznica* pojavljuju se u oko 80% bolesnika, a najčešće se očituju pojavom leptirastog erite-

ma (trup leptira je na nosu, a krila su na obrazima) ili diskoidnih eritematoznih promjena najčešće smještenih na licu, fotosenzibilitetom, te pojavom ulceracija na sluznici usne šupljine. Uza ove, često se pojavljuju i vaskulitične akralne promjene, tj. eritematozne makule i papule na dlanovima i tabanima, na zaslonima noktiju i na vršcima prstiju, te retikularne lividnoeritematozne promjene na koljenima i ponekad na laktovima. Akralne promjene mogu egzulcerirati. Ponekad, osobito nakon izlaganja suncu mogu se u žarištima pojaviti bule. U nekih bolesnika zahvaćeno je i vlasište s mogućom pojavom nekicatricijelnog telogenog efluvija ili cikatricijelnih diskoidnih promjena. Od *općih simptoma* obično su prisutni povišena tjelesna temperatura, umor i opća slabost. *Sistemske promjene.* Artritis (proksimalni interfalangealni i radiokarpalni zglobovi, u oko 50% bolesnika), serozitis (sterilni pleuritis, perikarditis, peritonitis, u oko 50% bolesnika), oštećenje bubrega (mezangijalni lupus nefritis, fokalni proliferacijski glomerulonefritis i membranski glomerulonefritis, koji se očituju proteinurijom, hematurijom, cilindriurijom, sterilnom leukociturijom, a vide su u oko 50% bolesnika), oštećenja središnjeg živčanog sustava (glavobolja, epilepsija, prolazne ishemičke atake), hematološki poremećaji (leukopenija u oko 60% bolesnika, trombocitopenija u oko 15% bolesnika, anemija u oko 10% bolesnika), oštećenja srca (perikarditis, miokarditis, verukozni, tj. Libman-Sacksov endokarditis), hepatosplenomegalija (25% bolesnika). *Imunološke promjene.* Ovdje su bitne sljedeće promjene: prisutnost antinuklearnih antitijela (ANA, ANF) u oko 95% bolesnika (na WIL 2 ili HEP 2 stanicama); u niskom titru ova su antitijela prisutna i u nekih zdravih osoba, u nekih kroničnih i virusnih infekcija, te kod uzimanja nekih lijekova; prisutnost za SLE specifičnih antitijela (anti-dsDNK i anti Sm prema nuklearnim ribonukleoproteinima); sniženje ukupne hemolitičke vrijednosti komplementa (koje ukazuje na aktivnost bolesti); povišenje koncentracije cirkulirajućih imunskih kompleksa (u aktivne bolesti) te dokaz antifosfolipidnih (antikardiolipinskih protutijela); lažno pozitivni netreponemski testovi na sifilis (oko 10% bolesnika); prisustvo navedenih imunoloških promjena ima dijagnostičko značenje. *Dijagnostički kriteriji za SLE.* Zbog raznolikosti simptomatologije u SLE od strane American Rheumatism Association (ARA) izrađeni su 1971. godine dijagnostički (ARA) kriteriji za SLE, koji su revidirani 1982. godine, te su od tada poznati su kao ACR kriteriji (American College of Rheumatology) kriteriji; naime, naziv ARA naknadno je promijenjen u ACR. Prema ACR (1982.), postoji sljedećih jedanaest kriterija za dijagnozu SLE: 1) leptirasti eritem; 2) diskoidne promjene; 3) fotosenzibilitet; 4) ulceracije u ustima; 5) artritis; 6) serozitis; 7) oštećenje bubrega (proteinurija, redukcija klirensa kreatinina, stanični cilindri); 8) neurološki ili psihijatrijski poremećaji (epilepsija, psihoza);

9) hematološki poremećaji (hemolitička anemija, trombocitopenija, leukopenija); 10) imunološki poremećaji (pozitivna anti-SM ili anti-ds-DNK protutijela) i 11) pozitivna ANA. *Histološki nalaz*. Koža: opažaju se atrofija epidermisa, hidropska degeneracija temeljnog sloja epidermisa, edem dermisa, dermalni upalni infiltrati limfocita, fibrinoidna nekroza vezivnoga tkiva i stijenki krvnih žila uz leukocitoklastički vaskulitis (upravo nalaz vaskulitisa razlikuje SLE od DLE). *Direktna imunofluorescentna pretraga kože (DIF)*. DIF pretraga (lupus band test, LBT) pozitivna je u promijenjenoj koži u 95-100% bolesnika; u klinički nepromijenjenoj, suncu izloženoj koži, ista je pretraga pozitivna u oko 80% bolesnika; u klinički nepromijenjenoj, suncu neizloženoj koži, pretraga je pozitivna u oko 70% bolesnika. *Napomena*: DIF pretraga može biti negativna čak i u klinički promijenjenoj koži u promjena starosti ispod dva mjeseca ili u slučaju prethodne sistemske ili lokalne terapije kortikosteroidima; LBT se ponekad opaža i u rozaceje, lišmanijaze, dijabetesa, porfirije i dermatomiozitisa. *Diferencijalna dijagnoza*. Reumatoidni artritis, Sjögrenov sindrom, dermatomiozitis, miješana bolest vezivnoga tkiva, sepsa, diseminirana intravaskularna koagulacija, trombocitopenična purpura, neki neurološki poremećaji te pseudo LE (uzrokovani lijekovima, koji može jako sličiti na SLE) i antifosfolipidni sindrom (koji se može pojaviti u okviru SLE). Upravo zbog sličnosti sa SLE, ovdje navodimo pregled bitnih podataka o pseudo-SLE, te o antifosfolipidnom sindromu. *Pseudo-SLE (drug induced SLE)*. Riječ je o stanju koje klinički slično sistemskom eritematodesu, a uzrokovano je uzimanjem nekih lijekova (prokainamid, hidralazin, izoniazid, klorpromazin, d-penicilamin, metildopa, fenitoin, interferon, oralni kontraceptivi, tiouracil, neki drugi lijekovi). Promjene kože pojave se u oko 25% bolesnika, a slične su onima u SLE. Od sistemskih promjena opažaju se povišena tjelesna temperatura, artralgijske i serozitiske, a najčešće nema zahvaćenosti mozga i bubrega. Laboratorijski nalazi: minimalne histološke promjene u smislu SLE, prisustvo ANA i anti-ss-DNK, dok je nalaz anti-ds DNK negativan. Terapija: obično se provodi simptomatska terapija artralgijske, uz eventualno kratkotrajnu sistemske terapije kortikosteroidima. Korisna je lokalna primjena kortikosteroida. Prognoza: nakon isključenja uzročnog lijeka simptomi postupno (tijekom 6 mjeseci), iščezavaju. *Antifosfolipidni sindrom* (antiphospholipid syndrome, anticardiolipin syndrome, Hughes syndrome): bolest se može pojaviti u okviru SLE i drugih autoimunih bolesti, te kao samostalna bolest. Promjene na koži opažaju se u oko 50% bolesnika, a one se najčešće očituju promjenama koje se mogu opaziti i u nekih bolesnika sa SLE, a to su livedo racemosa, ulceracije i gangrene donjih udova, sy. Raynaud, purpura, ekhimoze i subungvalne hemoragije. Ostale promjene: plućna embolija, tromboza vena (jetre, bubrega, retine,

nadbubrežnih žlijezda), ishemija miokarda i mezenterija, trombocitopenija, recidivni pobačaji (najčešće u drugom tromjesečju trudnoće) i neke druge promjene (vidi: odgovarajuće poglavlje u reumatološkom udžbenicima). U serumu bolesnika mogu se dokazati antikardiolipinska protutijela, te pozitivan lupus-antikoagulans test (LAC). Terapija pripada u područje rada reumatologa. *Dijagnoza SLE* postavlja se na temelju kliničke slike, a potvrđuje se na temelju dokaza protutijela (ANA, anti-ds DNK, anti Sm), histološke i DIF pretrage kože, a potrebno je učiniti i mnoge druge pretrage, kao što su: kompletna krvna slika, biokemijski i koagulacijski parametri, pregled urina i pretrage za ispitivanje bubrežne funkcije. U specifičnim situacijama potrebno je učiniti i neinvazivne morfološke pretrage (rtg, UZV, MR, CT) za ispitivanje zahvaćenosti pojedinih organa. *Terapija SLE* obuhvaća: 1) liječenje oštećenja zahvaćenog organa, odnosno organskog sustava, i 2) liječenje temeljnog (imunološkog poremećaja). Sukladno navedenom, dermatološka terapija obuhvaća fotoprotekciju (kreme koje štite u UVA i u UVB području) te lokalnu primjenu kortikosteroida. Liječenje temeljnog imunološkog poremećaja obuhvaća primjenu sljedećih lijekova: kortikosteroida u visokim dozama, npr. 1-2 mg prednizolona ili ekvivalenta/dan ili metilprednizolona u pulsnoj terapiji (0,5-1,0 g i.v. kroz 3 dana, ponavljano svakih 3-4 tjedna), "kortikosteroid-štedecih lijekova", tj. citostatika (ciklofosamid 50-150 mg/dan, azatioprin 50-150 mg/dan, ponekad metotreksat ili klorambucil) te primjenu nekih drugih metoda (rtg obasjavanje limfnih čvorova, plazmafereza, ekstrakorporalna fotofereza, i.v. primjena imunoglobulina, IVIG). Čim je moguće ranije, s ciljem suzbijanja nuspojava, navedene doze lijekova treba sniziti na dozu održavanja. U svakom slučaju, u terapiji SLE potrebna je suradnja s reumatologom, a u slučaju SLE u trudnoći i suradnja s ginekologom! *Prognoza*: ovisi o više čimbenika, a prije svega o proširenosti SLE. Ako nema zahvaćenosti bubrega i središnjeg živčanog sustava prognoza je dobra. U posljednjih 50 godina prognoza se bitno promijenila: od 50%-tnog (1955.) do 85%-tnog preživljavanja (1995.).

Neonatalni lupus erythematosus. U djece oboljelih trudnica (u oko 5% slučajeva) može se pojaviti neonatalni eritematodes. Promjene su prisutne kod rođenja ili se pojave koji dan nakon rođenja, a očituju se eritemom, često anularnog ili circinarnog izgleda, koji je smješten na licu i na trupu. Može se pojaviti i trajni atrioventrikularni blok. Laboratorijski se mogu dokazati anti-Ro protutijela (koja obično iščeznu nakon 6-9 mjeseci). Terapija promjena kože obično nije potrebna (promjene spontano iščezavaju). Terapija kardioloških problema, od kojih ovisi prognoza, pripada u područje rada pedijatra.

Dermatomyositis/polymyositis

Definicija. Dermatomiozitis je upalni proces kože i poprečnogrugaste miškulature vjerojatno autoimunog

podrijetla. Polimiozitis je s dermatomizitisom usko povezana inflamatorna mioopatija bez promjena na koži. *Epidemiologija*. Prema podacima Mayo klinike godišnja incidencija iznosi 6/1.000.000 stanovnika, a žene oboljevaju dvostruko češće. *Etiopatogeneza* dermatomizitisa/polimiozitisa nije dovoljno istražena, no pomišlja se da bitnu ulogu u nastanku bolesti imaju genetički utjecaji, humoralna i stanična imunost te prisustvo malignih tumora (3,6). Genetički utjecaji: na ove utjecaje upućuje povezanost s HLA B 8, HLA-DR 3 i s HLA DR w 52, a pomišlja se i na mogućnost da u osoba s genetičkom sklonošću za pojavu bolesti RNK virusi mogu biti inicijalni antigen i potaknuti stvaranje autoantijela usmjerenih prema mišićnim stanicama; međutim, PCR tehnikom nisu dokazani virusi. Humoralna imunost: na ovu mogućnost upućuju nalazi poliklonske hipergamaglobulinemije, nalaz serumskih autoantijela, npr. RF i ANA, nalaz antitijela specifičnih za miozitis, a to su anti-aminoacil-t-RNK sintetaze, npr. anti-Jo 1, te nalaz antitijela vezanih uz miozitis, npr. anti-PM-Scl, anti Mi 2; sva navedena autoantitijela mogu se češće ili rjeđe opaziti u bolesnika s dermatomiozitisom, odnosno polimiozitisom (vidi: Laboratorijski nalazi); humoralno autoimuno oštećenje inače je karakteristično za dermatomiozitis (tj. za oštećenja u koži), a posredovano je komplementom; jedna od bitnih patogenetskih promjena u tog oblika oštećenja jest mikroangiopatija, tj. riječ je o sličnom patogenetskom mehanizmu kao u vaskulitisa. Stanična imunost: bitna uloga ovdje pripada CD-8 + citotoksičnim stanicama i makrofazima; navedene stanice ulaze u tkivo te putem citokina dovode do oštećenja sarkolema. Prisustvo malignih tumora: studije nekih autora pokazuju da je u 15-20% oboljelih od dermatomiozitisa, te u 3-10% oboljelih od polimiozitisa prisutan visceralni maligni tumor, a najčešće je riječ malignim tumorima pluća i probavnog sustava (u muškaraca), te o tumorima dojke i jajnika u žena. *Klasifikacija dermatomiozitisa i polimiozitisa* (Bohan i Peter, 1975.; cit. u Braun- Falco i sur, *Dermatology*, 2000): polymyositis (P) 35%, dermatomyositis (D) 30%, P+D uz malignom 10%, P+D u djece 5%, "Overlap syndromes" + miozitis s granularnim vakuolama u mišićnim vlaknima 20%. *Klinička slika*. U dermatomiozitisa *promjene kože* su raznovrsne, no uvijek s visokom vjerojatnošću upućuju na dijagnozu. U većine bolesnika opažaju se eritem i edem lica, a osobito karakteristične promjene jesu eritem (obično crvenkastoljubičaste boje) i edem suncu izloženog dijela gornje vjeđe (heliotropni edem i eritem). Od ostalih predjela, eritem se osobito često opaža na obrazima, na laktovima i koljenima, na hrptovima šaka i prstiju ruku, na zaslonima noktiju ruku te presteralno. S vremenom se na hrptovima prstiju opažaju papule i plakovi. Iščezavanjem promjena pojavljuje se atrofijska. Na zaslonima noktiju mogu se kao i na sluznici gingive pojaviti teleangiektazije; ponekad se opažaju vezikule

te područja nekroze. Mogu se pojaviti difuzna alopecija te lokalizirana hipertrichoza. U djece eritem lica i vjeđa lica može biti osobito upadljiv (lilac disease), a u mekim tkivima (prsti, laktovi, stražnjica), nerijetko se opažaju kalcifikati i ulceracije. Zbog zahvaćenosti subkutisa i njegove induracije, uza već navedene kalcifikate dobiva se dojam sklerodermije (CREST, vidi kod sklerodermije). *Promjene mišića*. Karakteristična je slabost pojedinih skupina mišića (rame, zdjelica, vratna muskulatura, grkljan, jednjak), što se klinički očituje redukcijom mišićne snage (slab stisak ruku kod rukovanja, otežano uspinjanje stubama, teškoće kod sjedenja, hodanja i ustajanja, promuklost, ostale tegobe). U oko 75% bolesnika distalna muskulatura nije zahvaćena. Kontraktura i atrofija mišića pojave se u oko 10% bolesnika. Mišići najčešće nisu bolni. Gotovo nikad nisu zahvaćeni mišići oka. U oko 20% bolesnika oštećenje mišića pojavi se nakon deset i više godina od početka bolesti. *Sistemske promjene*. Najčešće su zahvaćena pluća, a te su promjene uvjetovane slabošću respiratorne muskulature i miokarda, smetnjama provođenja, intersticijskom fibrozom pluća, a moguća je i aspiracijska pneumonija. Klinički se ove promjene očituju kašljem, dispnejom, tahipnejom i respiratornom insuficijencijom. Promjene na srcu vezane su za već navedene smetnje provodljivosti, a rijetko im je uzrok miokarditis. U probavnom sustavu moguća je pojava disfagije te refluksnog ezofagitisa. U slučaju jake nekroze mišića može se pojaviti renalna insuficijencija, a opisan je i fokalni mezangioproliferativni glomerulonefritis. Moguća je i pojava vaskularnih poremećaja u obliku Raynaudova fenomena. *Opći simptomi*: vrućica, slabost, mršavljenje i umor. *Tijek bolesti* može biti akutan, a klinička slika razvije se unutar nekoliko dana, ili kroničan, u kojega se klinička slika razvija postupno kroz više tjedana ili mjeseci. Inače, tijek bolesti karakteriziran je remisijama i egzacerbacijama. *Laboratorijski nalazi*. *Nespecifične laboratorijske pretrage*. Sedimentacija eritrocita obično je ubrzana, a mogu se opaziti leukocitoza s limfopenijom i eozinofilijom. *Specifične laboratorijske pretrage*. Od posebnog su značenja *pretrage koje ukazuju na oštećenje mišića*, a najvažniji je nalaz povišene vrijednosti CPK (creatinine phosphokinase); transaminaze, aldolaze, kao i LDH (lactic dehydrogenase) također mogu pokazivati povišene vrijednosti; povišena vrijednost kreatina u 24-satnom urinu može biti prvi simptom bolesti. Autoantitijela Jo 1 opažaju se u oko 30% bolesnika, a osobito su često pozitivna u bolesnika s oštećenjem pluća te u bolesnika rezistentnih na primjenu steroida. Autoantijela PM-Scl pozitivna su u oko 10% bolesnika s dermatomiozitisom (uz istovremeno postojanje sklerodermije: vidi Sharpov sindrom). Nalaz anti Ku autoantijela pozitivan je kod preklapanja polimiozitisa sa SLE. RF je pozitivan u oko 20% bolesnika, dok je ANF je pozitivan u oko 20%, a prema nekim autorima u oko 50% bo-

lesnika; anti Mi-2 antitijela specifična za dermatomiozitis pozitivna su u oko 10-30% bolesnika. *Elektromiografija*: promjene u ovoj metodi pretrage dobro koreliraju s porastom vrijednosti serumskih enzima i s mišićnom snagom. Samo oko 10% bolesnika s dermatomiozitisom imaju uredan nalaz ove pretrage. *Histološki nalaz*: u većine bolesnika histološki izgled promijenjene kože je nekarakterističan, dok se u nekih bolesnika opažaju promjene slične onima u lupus erythematosus. Promjene u mišićima. Potrebno je dobro odabrati mjesto za probatornu eksciziju, jer promjene nisu difuzne nego fokalne; najčešće se uzima materijal iz m. deltoideusa, a mjesto probatorne ekscizije određuje se pomoću elektromiografije. Histološki se opažaju edem i gubitak poprečne prugavosti mišića, hijalinizacija sarkoplazme (fibrinoidna nekroza), proliferacija jezgara sarkolema, fragmentacija vlakana, granularna i vakuolarna degeneracija vlakana te upalna infiltracija oko krvnih žila i u perimiziju. U starijim promjenama opaža se fibroza. U subkutisu se može opaziti sluzava degeneracija te područja kalcifikacije. *Diferencijalna dijagnoza*: denervacijske bolesti (spinalna mišićna atrofija, amiotrofična lateralna skleroza), neuromuskularni poremećaji (miastenija gravis), mišićne distrofije, kongenitalne, metaboličke i toksičke miopatije, akutne rabdomiolize, sklerodermija, trihinoza te neke druge bolesti. *Dijagnoza* se postavlja na temelju kliničke slike i laboratorijskih pretraga. Za postavljanje dijagnoze dermatomiozitisa/polimiozitisa primjenjuju se sljedeći *dijagnostički kriteriji*: 1) simetrična slabost poprečnoprugaste muskulature; 2) dokaz miozitisa biopsijom; 3) povišene vrijednosti mišićnih enzima; 4) promjene u elektromiografiji koje ukazuju na dermatomiozitis, i 5) karakteristične promjene kože. Dijagnoza polimiozitisa: konačna je ako su prisutna 4 od navedenih 5 kriterija. Dijagnoza dermatomiozitisa: konačna je ako su prisutna 3 od prvih 4 kriterija i 5. kriterij. *Terapija* (3,4,6). U akutnoj fazi bolesti potrebno je mirovanje uz rasterećujući položaj bolnih udova. Terapija izbora jest primjena prednizolona (1 mg/kg/dan) ili metilprednizolona (0,8 mg/kg/dan), a prvi učinci takve terapije vidljivi su nakon nekoliko tjedana. Snižavanje doze kortikosteroida započinje tek nakon sniženja vrijednosti mišićnih enzima; smanjenje doze kortikosteroida iznosi 5% od ukupne doze svakih 7 dana, a doza održavanja iznosi 0,2-0,4 mg prednizolona/kg/dnevno. Kineziterapija započinje u vrijeme povratka mišićne snage i pada vrijednosti mišićnih enzima. Oporavak je obično spor. Ukoliko primjena kortikosteroida na gorenavedeni način ne pokaže učinak preporučuje se uza kortikosteroide u terapiju uvesti metotreksat (7,5-25 mg/tjedno) ili azatioprin (2,5 mg/kg/dnevno). U teških slučajeva bolesti dolazi u obzir primjena ciklosporina A (3-5 mg/kg/dan) te i.v. primjena humanih globulina (400 mg/kg/dan). Ako postoji insuficijencija respiratorne muskulature potrebna je ventilacijska potpora, a

ako je zahvaćena muskulatura jednaka potrebna je prehrana nazogastričkom sondom. Lokalna terapija: na promjene kože primjenjuju se kortikosteroidne kreme, no potrebno je istaknuti da ove promjene znatnije regrediraju tek na navedenu sistemsku terapiju. *Prognoza*. U većine bolesnika opaža se oporavak, a 5-25% bolesnika umiru tijekom prve godine trajanja bolesti, najčešće zbog kardijalne ili respiratorne insuficijencije. U slučaju da je dermatomiozitis/polimiozitis vezan uz tumorski proces, prognoza ovisi o tijeku malignog tumora.

Sclerodermia

Pod pojmom sklerodermija podrazumijeva se skupina bolesti u kojih nakon početnih upalnih promjena koža postane tvrda (indurirana, sklerotički izmijenjena). (Promjene kože koje se očituju otvrdnućem, ali se klinički i etiopatogenetski razlikuju od sklerodermije označavaju se nazivom pseudosklerodermija). Klinički se razlikuju dva temeljna oblika sklerodermije, a to su: sclerodermia systemica (sclerodermia diffusa, progressive systemic sclerosis) i sclerodermia circumscripta (morphea, localized scleroderma), koja zahvaća samo kožu (3,4,7). S obzirom na namjenu ovoga teksta, u ovoj skupini bolesti bit će opisana samo sistemaska sklerodermija.

Definicija. Sistemaska sklerodermija je teška sistemaska bolest nepoznate etiologije, obično kroničnoga tijeka koja nakon nekoliko godina trajanja može završiti letalno. *Epidemiologija*. U USA se opaža 3-12 novih slučajeva bolesti godišnje/1.000.000 stanovnika s mortalitetom od 2-4/1.000.000/godišnje. Omjer žene: muškarci iznosi 3:1, a prema nekim autorima taj omjer iznosi 5:1. *Etiologija*, kao što je već navedeno nije dovoljno istražena, no pomišlja se da bi ulogu mogli imati sljedeći čimbenici: genetička predispozicija, vaskularne promjene, autoimuni utjecaji, mikrohimerizam, poremećaji u regulaciji sinteze kolagena te čimbenici okoliša (3,4,7). U daljnjem tekstu navodimo opažanja koja upućuju na značenje pojedinih pretpostavljenih etiopatogenetskih čimbenika. Genetička predispozicija: ponekad opažena povezanost s HLA B 8, osobito u bolesnika s težim oblicima te povezanost s HLA DR 12 i DR 5 u bolesnika s lakšim oblicima bolesti. Vaskularne promjene: proliferacija endotela u arterijama prstiju ruku, bubrega i pluća, vrlo često prisustvo Raynaudova sindroma koji prethodi induraciji prstiju ruku, tj., sklerodaktiliji; opisana stanja proliferacijom endotela i vaskularnom opstrukcijom kao i hiperaktivitetom krvnih žila, vjerojatno hipoksemijom i posljedičnom tkivnom hipoksijom stimuliraju prekomjerno stvaranje kolagena i pojavu skleroze. Autoimuni utjecaji: ANA pozitivna u velikog broja bolesnika, ponekad opaženo smanjenje T-limfocita u perifernoj krvi, toksicitet limfocita usmjeren prema muskulaturi i fibroblastima. Mikrohimerizam: dokaz fetalnih "stem cells" u nekih oboljelih žena, koje možda stimuliraju slijed zbivanja sličan onome u "graft-versus-host disease"; naime, u kro-

ničnom obliku reakcije transplantata protiv primatelja, tj u "graft-versus-host disease" nakon transplantacije matičnih stanica nerijetko se opažaju sklerodermiformne promjene. Poremećaji regulacije sinteze kolagena: prekomjerno stvaranje kolagena u oboljelih osoba; naime, u kulturi tkiva fibroblasti bolesnika sa sklerodermijom sintetiziraju znatno više kolagena od fibroblasta kontrolne skupine. Čimbenici okoliša: iradijacija te neki drugi utjecaji. *Klinička slika.* Prodromi. Riječ je o nespecifičnim pojavama, kao što su npr. opća slabost, glavobolja, akrocijanoza, cutis marmorata, parestezije, sklonost depresiji te povišenje tjelesne temperature (niskog stupnja). Nakon pojave skleroze mogu se razlikovati *dva glavna oblika bolesti*, a to su: *ograničena sistemska skleroza (limited systemic sclerosis)* koja je smještena akralno, sporog je tijeka (prema osobnom iskustvu autora bolest može trajati 15-ak i više godina) i obično je udružena s pojavom antitijela prema centromerama i *difuzna sistemska skleroza (diffuse systemic sclerosis)* koja zahvaća trup i unutrašnje organe, potencijalno je agresivnog tijeka i često je udružena s pojavom Scl-70 antitijela. Osim ova dva glavna oblika, bolesti još nekoliko oblika bolesti koji se prema dominantnom udjelu pojedinih simptoma svrstavaju kao: *CREST sindrom* (calcinosis, Raynaudov sindrom, ezofagealna bolest, sklerodaktilija, teleangiektazije), *CREST sindrom s teškom pulmonalnom bolešću* i s često pozitivnim antitijelima prema fibrilarinu (U3-RNP), te "*dermatomyositis/systemic sclerosis overlap*" s pojavom antitijela PM-Scl (PM-1). U daljnjem tekstu opisujemo bitne promjene u lokalizirane i difuzne sistemske skleroze. *Lokalizirana sistemska skleroza (sclerodactylia, acrosclerosis)* je najčešći oblik sistemske sklerodermije, a mnogo je češći u žena nego u muškaraca. Započinje edemom s kasnijom pojavom induracije na prstima ruku te s posljedičnom pojavom kontraktura (dermatogene kontrakture). Moguća je i pojava promjena na prstima nogu. Vršci prstiju su zašiljeni te sličje prstima Madone na slikama renesansnih majstora (Madonna fingers). Na prstima se mogu pojaviti ulceracije. Obično su prisutne subungvalne hiperkeratoze te sitna krvarenja na zaslonima noktiju. Osim prstiju ruku, gotovo redovito je zahvaćeno i lice koje ja karakterističnog izgleda; nos je induriran i zašiljen, usni otvor je sužen (microstomia), indurirane usnice ne prekrivaju zube, a zbog reducirane mimike lice djeluje poput maske. Na licu se često vide teleangiektazije koje nastaju uslijed dilatacije kapilara površinskog krvožilnog spleta; naime, kapilare dubokog krvožilnog spleta koji se nalazi između retikularnog dermisa i subkutisa, tj. na mjestu najintenzivnije fibriloneogeneze iščezavaju, dok kapilare površinskog krvožilnog spleta koji se nalazi na granici papilarnog i retikularnog dermisa kompenzatorno dilatiraju. U 60-90% oboljelih od ovog oblika sistemske sklerodermije prisutan je Raynaudov sindrom koji nerijetko prethodi pojavi induracije prstiju.

Otvrdnuta koža obično je bjelkastožućkaste boje. Osim teleangiektazija, na koži se mogu pojaviti i ostale promjene, kao npr. hipopigmentacije i depigmentacije, hiperpigmentacije, atrofija (koja uz već navedene teleangiektazije koži daje poikilodermatski izgled), ožiljkasta alopecija, suhoća kože zbog gubitka lojnica i znojnice te kalcinoza (bedra, prsti, laktovi, koljena). *Difuzna sistemska skleroza.* Ovaj oblik bolesti započinje edemom i kasnijom induracijom kože trupa te se širi periferno, na udove. Za razliku od lokaliziranog oblika koji je češći u žena, ovaj oblik sistemske skleroze češći je u muškaraca. Raynaudov sindrom pojavi se obično kasnije, tj. usporedno sa zahvaćenošću prstiju ruku. Obično se vrlo rano pojavljuju promjene na zglobovima, muskulaturi i na unutrašnjim organima. Zahvaćenost pojedinih struktura u postocima: koža (90-95%), jednjak (45-75%), crijevo (10-57%), pluća (40-60%), srce (50-90%), perikard (11%), bubrezi (21%), zglobovi (25-50%), tetive i njihove ovojnice (25%) te skeletna muskulatura (20%). Potrebno je istaknuti da uz navedene promjene probavnoga sustava, dolaze u obzir i drugi poremećaji, disfagija i ezofagealni refluks, redukcija peristaltike, atonija, dilatacija i ulceracije crijeva, tako da gastrointestinalne poremećaje ima ukupno oko 90% bolesnika. U 27% bolesnika prisutna je anemija, dok se u 21% oboljelih opaža anemija. Kao što je već navedeno može se pojaviti preklapanje s dermatomiozitisom. *Promjene pluća, srca, bubrega i mišićnoskeletnog sustava.* Pluća: difuzna intersticijska fibroza, pulmonalna hipertenzija, cor pulmonale. Srce: difuzna intersticijska fibroza, smetnje provodljivosti, fibroza perikarda. Bubrezi: nefroskleroza s proliferacijom intime krvnih žila, proteinurija, reducirana klirens kreatinina s hipertenzijom, oligurija. Mišićnoskeletni sustav: fibroza tetiva i njihovih ovojnica, artritis, erozije kostiju, cistične i sklerotične promjene kostiju prstiju ruku. Tijek ovog oblika bolesti je dvojak: u akutnog malignog oblika smrt nastupi za nekoliko mjeseci, a u nešto sporijeg tijeka za 3-5 godina. *Promjene sluznica:* suhoća usta (skleroza kanala slinovnica), atrofija sluznice usta i jezika, smanjena pokretljivost jezika (retrakcija frenuluma), periodontalne promjene (oštećenje periodontalnih ligamenata), promuklost (zahvaćenost glasiljki), suhoća oka uza raniju pojavu katarakte. *Laboratorijski nalazi.* U ranome stadiju bolesti vide se oko krvnih žila površinskog i dubokog krvožilnog spleta upalni infiltrati limfocita uz nešto eozinofila. Osobito gusti upalni infiltrati opažaju se u predjelu u kutano-supkutane granice s prodorom infiltrata u subkutis. U dermisu se opažaju edem te zadebljanje pojedinih snopova kolagena. U kasnome stadiju bolesti upalni infiltrati iščezavaju, a opaža se proliferacija veziva (skleroza). Lojnice i folikuli dlaka rano iščezavaju, a znojnice koje dulje perzistiraju, potisnute novostvorenim vezivom nalaze se visoko u dermisu; u poodmaklom tijeku bolesti i znojnice su reducirane, kako brojem, tako i veličinom.

Elastična vlakna su održana, a u gornjem dermisu su uslijed pritiska novostvorenim kolagenim vlaknima izravnanata i položena su usporedno s epidermisom. Lumeni krvnih žila su suženi, tako da krvne žile imaju izgled uskih pukotina. Ultrastrukturalno se opaža povećanje količine tankih kolagenih vlakana (tanjih od zrelih kolagenih vlakana), te zadebljanje endotela i bazalnih membrana krvnih žila. Sedimentacija eritrocita je ubrzana, a često se opažaju anemija i povećani broj neutrofila. U serološkim i imunološkim testovima mogu se opaziti sljedeće promjene: porast vrijednosti C-reaktivnog proteina, pozitivitet klasičnih seroloških reakcija na sifilis (5%), ANA (na HEP 2 stanicama, pozitivna u > 90% bolesnika sa sistemskom difuznom sklerozom te u 50% bolesnika s lokaliziranom sistemskom sklerozom). Pozitivitet ostalih antitijela prema antigenima: nukleolarni ribonukleoproteini, (nRNP, 50%, difuzna i lokalizirana skleroza), RNA polimeraza (25%, difuzna skleroza), nuklearni proteini PM-1 (PM-Scl), Ku (< 5%, "scleroderma/dermatomyositis overlap"), proteini centromera (CENP, 50%, lokalizirana skleroza, CREST sindrom), topoizomeraza 1 (Scl-1, 25%, difuzna skleroderma, prognostički nepovoljan znak), histoni (50%, lokalizirana skleroderma), RF (30%). Ostali testovi: služe za otkrivanje oštećenja pojedinih organa (srca, bubrega, pluća, jednjaka, mišićno-skeletnog sustava, ostalo). *Diferencijalna dijagnoza.* U potpuno razvijenih kliničkih oblika bolesti diferencijalna dijagnoza ne zadaje poteškoća. U nepotpuno razvijenih kliničkih slika u obzir dolaze sljedeće bolesti: pseudoskleroderrije (eozinfilni fasciitis), miješana bolest vezivnoga tkiva, Sjögrenov sindrom/skleroderrija "overlap". *Dijagnoza* se postavlja na temelju kliničke slike, te po potrebi na temelju ostalih laboratorijskih dijagnostičkih metoda (kojima se utvrđuje stupanj oštećenja pojedinog organa, a time neke od tih metoda imaju i prognostičko značenje). *Terapija* je usmjerena na ublažavanje upalnih i vaskularnih promjena te na ublažavanje skleroze. Upalne promjene (prisutnost upalnog infiltrata u histološkom preparatu): u obzir dolazi sistemska primjena kortikosteroida, iako o njihovoj učinkovitosti nema suglasnosti; nadalje, prema nekim podacima kortikosteroidi mogu pogoršati stanje na bubrezima; dobar učinak kortikosteroidi su pokazali u popravku stanja u zahvaćenim mišićima; ciklofosamid (pulmonalne tegobe). Vaskularne promjene: vazodilatatori (antagonisti kalcija), fizikalna terapija. Skleroza: UVA 1, PUVA-"bath", penicilamin, ekstrakorporalna fotofereza, gama interferon. Lokalno (ulceracije): masti s nitroglicerinom. Ostalo: fizikalna terapija (održavanje pokretljivosti zglobova). Terapiji treba pristupiti timski (internist, dermatolog, fizijatar). *Prognoza* bolesti ovisi u kliničkom obliku. Općenito uzevši, lokalizirani oblici sistemske skleroze prognostički su povoljniji od difuznih oblika. Najčešći uzroci smrti su kardiovaskularna, renalna i pulmonalna oštećenja.

"Mixed connective tissue disease" (MCTD, Sharp syndrome)

Naziv Sharpov sindrom ili miješana bolest vezivnoga tkiva primjenjuje se u slučaju *istovremenog postojanja kliničkih slika sistemske skleroderrije, sistemske eritematodesa i dermatomiozisa* (3,4,8). Većina oboljelih su žene u četvrtom desetljeću života. Bolest obično započinje pojavom umora i artralgijska, a od kutane simptomatologije mogu se opaziti: Rynaudov fenomen, induracija prstiju ruku, artralgijska, mialgijska, miozitis, eritem lica, diskoidni infiltrati, difuzna alopecija te periungvalne teleangiektazije. U kasnijem tijeku bolesti mogu se pojaviti sistemske promjene, npr. disfagija, fibroza pluća (preklapanje sa sistemskom skleroderrijom), serozitis, mezenterijski vaskulitis i oštećenja središnjeg živčanog sustava (preklapanje s LE). *Dijagnoza* bolesti postavlja se na temelju kliničke slike, a potvrđuje se dokazom antitijela prema ekstraktibilnom nuklearnom antigenu (ranije ENA, danas anti-U 1-RNP). *Terapija:* odgovara terapiji pojedinih bolesti koje čine kliničku sliku. U dijagnostici i terapiji preporučuje se suradnja s internistom. *Prognoza* je ovisna o težini kliničke slike. Najčešći uzrok smrti je plućna hipertenzija.

Vasculitis allergica

Sinonim. Leucocytoclastic vasculitis, anaphylactoid purpura. *Definicija:* simetrični purpurični egzantem uzrokovan oštećenjem kutanih kapilara i venula imunskim kompleksima. *Epidemiologija.* Česta bolest. *Etiopatogeneza:* odlaganje imunskih kompleksa između endotela i bazalnih membrana kapilara i venula; riječ je o "complex chain reaction" koja uključuje aktivaciju komplementa, aktivaciju mastocita, kemotaksiju leukocita, oslobađanje citokina i lizosomskih enzima, destrukciju stijenki krvnih žila, reparaciju, obliteraciju lumena i ishemički infarkt. Najčešći "triggeri": virusi (hepatitis B i C, CMV, herpes simpleks), bakterije (streptokok, Borelia burgdorferi), gljive (candida, dermatofiti- id reactio, paraziti (ascaris lumbricoides), tumorski antigeni (limfomi, leukemije, mnogi solidni tumori), krioglobulinemija, gamopatije, autoimune bolesti (LE, sistemska skleroderrija, reumatoidni artritis, dermatomyositis), lijekovi (antibiotici, sulfonamidi, fenitoin), hrana (konzervansi - salicilati). *Klinička slika* (9). Promjene se najčešće pojavljuju simetrično na donjim udovima, što se osobito često opaža u hemoragičnog oblika vaskulitisa karakteriziranog gusto diseminiranim purpuričnim papulama poznatoga pod nazivom purpura rheumatica Schönlein-Henoch; uza promjene na koži, opaža se i oteklina zglobova, te moguća gastrointestinalna krvarenja (hematemeza, kolike). Moguća je i pojava hemoragičnih papula, nodusa, vezikula i bula s pojavom ulceracija. Katkada se pojavljuju i urtikarijske morfe koje prelaze u hemoragične nekrotične promjene (urticaria vasculitis). Vaskulitičke promjene mogu se pojaviti i u unutrašnjim organima (pluća,

srce, bubrezi, središnji živčani sustav, probavni sustav). *Tijek bolesti* je subakutan ili kroničan, recidivirajući. *Bitni laboratorijski nalazi*. Histološki se opaža suženje lumena i nabubren endotel u zahvaćenim krvnim žilama. Stijenke zahvaćenih krvnih žila su zadebljane, a u njima se vidi fibrinoidna nekroza i infiltracija neutrofilnim leukocitima s karioreksom (nuclear dust). Bitni su i testovi oštećenja bubrežne funkcije (albuminurija, eritrociturija), nalaz krvarenja u probavnome sustavu (pregled stolice benزيدinskim testom), a važni su i testovi za otkrivanje uzročne antigene stimulacije. Određivanje cirkulirajućih imunskih kompleksa također je jedan od dijagnostički važnih testova. *Diferencijalna dijagnoza*: purpura kod hemoragične dijateze, papulonekrotički tuberkulid te pityriasis lichenoides acuta et varioliformis. *Dijagnoza* vaskulitisa postavlja se na temelju kliničke slike, a potvrđuje se histološki. *Terapija*. Lokalno: visoko potentni glukokortikoidi uz okluziju. Sistemski: prednizolon (ili ekvivalent) u dozi od 60/mg/ dan nekoliko tjedana, a nakon toga doza prednizolona postupno se snižava. U slučaju bolova: nesteroidni antiflogistici. Ostale terapijske mogućnosti: kolhicin, dapson, plazmafereza. Osobito teški slučajevi: u terapiju se dodaje azatioprin (ili drugi citostatik). Uvijek po potrebu pokušati otkriti i ukloniti "trigger". *Prognoza*: dobra u većine oboljelih (bolest brzo prolazi nakon isključenja "triggera"), no u slučaju postojanja kronične bolesti (npr. reumatoidni artritis), promjene su dugotrajne; u slučaju idiopatskih oblika (nepoznat "trigger"), bolest je kroničnog tijeka, recidivirajuća. Rijetki su, ali mogući oblici bolesti s oštećenjem bubrega ili gastrointestinalnog trakta, te je u takvih bolesnika prognoza ovisna o stupnju tih oštećenja.

Periarteriitis (polyarteritis) nodosa

Sinonim. Panarteriitis nodosa. *Definicija*: rijetka bolest karakterizirana multisistemskim nekrotizirajućim vaskulitisom malih i srednje velikih arterija (osobito njihovih bifurkacija). *Etiologija*: nije poznata. Ima mišljenja da je riječ o hipersenzitivnom odgovoru organizma na različite egzogene i endogene antigene (virusi C i B hepatitisa, streptokokni antigeni, krioglobulinemia i ostale autoimune bolesti, neki lijekovi i toksini, HIV) (9,10).

Skupina II. Reumatske bolesti koje su u nas s dermatološkim gledišta rijetke

Granulomatosis Wegener

Definicija: granulomatozni nekrotizirajući vaskulitis gornjih dišnih putova, pluća, bubrega i kože. *Etiopatogeneza*. Specifično je prisustvo cANCA, ali njihova uloga nije poznata (9,10). *Klinički*, razlikuju se rani i kasni stadij bolesti. Rani stadij: u više od 2/3 bolesnika opažaju se sinusitis i infiltrati pluća. Kasni stadij: pojavljuju se znaci sistemskog vaskulitisa (povišenje tjelesne temperature, opća slabost, gubitak tjelesne težine, multiorganska oštećenja). *Promjene kože*: opažaju se u oko 50% bolesnika (urtikarijski, makulopapulozni, purpurični

Patogeneza i histološka slika (u promjenama kože). U nodularnoj leziji opažaju se infiltracija stijenki arterija dubokog krvožilnog spleta neutrofilima i eozinofilima, fibrinoidna nekroza i tromboza. *Klinički*, promjene kože opažaju se u oko 1/3 bolesnika, a očituju se kao livedo racemosa (neki autori navode livedo reticularis), bolni nodusi i ulceracije, purpura, ekhimoze, panikulitis i ožiljci. Mogu se pojaviti i palpabilni nodusi (promjera 0,5-2,0 cm) smješteni duž subkutanih i mukokutanih arterija. *Lokalizacija promjena*: najčešće su bilateralno zahvaćene potkoljenice, ali se promjene mogu pojaviti i na drugim mjestima (glava, nadlaktice, trup, vrat, stražnjica). *Sistemske promjene*: nekrotizirajući glomerulonefritis (70% bolesnika), periferni živci (50% bolesnika), središnji živčani sustav (25% bolesnika), uz moguću zahvaćenost gastrointestinalnog trakta (krvarenje, perforacija) i srca (smetnje provodljivosti, infarkt). Prisutni su i opći simptomi (vrućica, opća slabost, atralgije, gubitak tjelesne težine). *Diferencijalna dijagnoza*: ostali vaskulitisi, panikulitis. *Dijagnoza* se postavlja na temelju kliničke slike, histološke pretrage i ostalih pretraga (renalna angiografija, leukocitoza, eozinofilija). *Terapija*. Prednizolon 1 mg/kg/dan uz ciklofosamid, 2 mg/kg/dan. Nakon poboljšanja stanja prvo se reducira doza prednizolona, a nakon 3-6 mjeseci reducira se i doza ciklofosamida (do 15-20 mg svakih 3-4 tjedna). Mogu se primijeniti i azatioprin i metotreksat, a u bolesnika s hepatitisom B i C dolazi u obzir primjena alfa interferona. *Prognoza*: moguć je smrtni ishod (oštećenje bubrega, perforacija crijeva, kardijalne komplikacije). Suvremena terapija takve mogućnosti znatno reducira.

Periarteriitis nodosa cutanea. Riječ je o nodoznom periarteritisu, bez sistemskih promjena. Klinički, u takvih je slučajeva riječ o promjenama tipa livedo racemosa smještenim na potkoljenicama i na hrptovima stopala, a mogu se pojaviti nodusi i ulceracije. Histološki, promjene su istovjetne gore opisanim. *Tijek*: kroničan, recidivirajući. *Terapija*: kortikosteroidi lokalno, nesteroidni antireumatici, povremeno sistemski primjena glukokortikoida. Samo u rezistentnih ulceracija dolazi u obzir azatioprin. Bolesnici moraju biti povremeno kontrolirani u smislu pojave sistemске bolesti.

osip, subkutani nodusi, tj. panikulitis). Vidljive sluznice: ulceracije tvrdoga nepca, hiperplazija gingive. *Bitni laboratorijski nalazi*: cANCA (>95%); histološki nalaz (u koži): nekrotizirajući vaskulitis s neutrofilima. Hematološki nalazi: trombocitoza i leukocitoza. *Diferencijalna dijagnoza*: ostali vaskulitisi, polyarteritis nodosa, pyoderma gangrenosum, tuberkuloza, sarkoidoza, sifilitička guma, duboka mikoza. *Dijagnoza* se postavlja ne temelju kliničke slike, a potvrđuje se gore navedenim laboratorijskim pretragama. *Terapija*: kao što je opisano u poliarteritisa; druga mogućnost je primjena pulsne terapije ciklo-

fosfamidom, a u slučajeva s blažim organskim oštećenjima može biti uspješna primjena trimetoprim sulfametoksazola. *Prognoza*: uz citostatsku terapiju oko 90% bolesnika prežive bolest.

Arthritis psoriatica (psoriasis arthropathica)

Definicija: seronegativni, često akralni artritis asociran s psorijazom (u 6-10% bolesnika), koji obično ima tipičan radiološki nalaz. *Etiopatogeneza* nije poznata, ili točnije, u nastanku ove bolesti nije objašnjena etiopatogenetska povezanost psorijaze (misli se na promjene kože) i oštećenja zglobova. *Klinička slika* (11,12). Postoji više oblika bolesti, a to su: *asimetrični psorijatički oligoartritis* (najčešći oblik bolesti kojeg ima više od 70% bolesnika s psorijatičkim artritismom) koji se može pojaviti i kao monoartritis, a tipično su zahvaćeni distalni digitalni zglobovi; *distalni interfalangealni artritis* koji je obično simetričan (5-10% bolesnika); *mutilirajući psorijatički artritis* (< 5% bolesnika) koji osim prstiju zahvaća i sakroilijakalni predjel; *simetrični psorijatički artritis* koji je vrlo sličan reumatoidnom artritisu (15% bolesnika) i *psorijatički spondiloartritis* (oko 5% bolesnika). Kod zahvaćenosti digitalnih zglobova prsti su otečeni, crveni, bolni, često kobasičastog izgleda, a u oko 70% bolesnika oštećeni su i nokti. *Bitni laboratorijski nalazi*: negativni reumatološki serološki testovi, karakterističan radiološki nalaz. *Diferencijalna dijagnoza, dijagnoza, terapija, tijek bolesti i prognoza*: pripadaju u područje djelatnosti reumatologa (zbog čega je ova bolest u ovome prikazu i uvrštena u ovu skupinu).

Arthritis rheumatoides

Najčešće promjene kože jesu: reumatoidni noduli (noduli rheumatosi), intersticijski granulomatozni dermatitis, reumatoidni neutrofilni dermatitis, različite vaskularne promjene uključujući i vaskulitis, ulceracije, fistule te promjene noktiju (3). *Reumatoidni noduli*: čvorići do veličine trešnje, boje kože, palpatorno tvrdi, a nalaze se na ularnoj strani laktova, na prstima, ali i na drugim predjelima kože. Mogu ulcerirati. Histološki, riječ je većim područjima fibrinoidne nekroze u dermisu, a na rubu nekrotičkih promjena nalaze se palisadni histiocitarni granulomi. *Intersticijski granulomatozni dermatitis*: riječ je o pojavi linearnih subkutanih tračaka koji imaju karakterističan smještaj (pazušne jame, trup). Histološki, riječ je o područjima fibrinoidne nekroze u donjoj polovici dermisa uz infiltraciju neutrofilima i eozinofilima; postoji sličnost s reumatoidnim nodulima (vjerojatno je riječ o varijanti istog zbivanja). *Reumatoidni neutrofilni dermatitis*: riječ je o pojavi papula i nodusa u predjelu laktova i koljena, a histološki se opaža upalni infiltrat u kojemu dominiraju neutrofilni. Nema vaskulitisa. *Vaskularne promjene (osim vaskulitisa)*: palmarni eritem, livedo racemosa, livedo reticularis, a vrlo rijetko Raynaudov fenomen. *Vaskulitis*: riječ je o pojavi leukocitoklastičnog vaskulitisa koji se klinički očituje infarktima i ulceracijama

smještenim najčešće na vršcima prstiju ruku. *Ulceracije*: mogu se pojaviti venske i arterijske ulceracije na potkoljenicama te genitalne i perianalne ulceracije; ulceracije su uzrokovane vaskularnim oštećenjem nastalim u tijeku temeljne bolesti, krioglobulinemijom (površinske ulceracije) ili uslijed asocijacije s drugim bolestima (pyoderma gangrenosum). *Fistule*: preko fistula dreniraju se reumatoidni noduli ili periartikularne ciste. *Promjene noktiju*: infarkti u ležištima noktiju, crvenkasto obojene lunule, "yellow nail syndrome". *Ostale, rjeđe opažene promjene*: neutrofilni panikulitis, skleroza (osobito kod sindroma preklapanja reumatoidnog artritisa/systemic sclerosis). *Značenje navedenih promjena*: klinički izgled promjena kože te histološki nalaz fibrinoidne nekroze, granulomatozne upale ili vaskulitisa upućuju na moguću dijagnozu reumatoidnog artritisa.

"Juvenile reumatoid arthritis"

U oko 25% bolesnika može se pojaviti makulopapulozni osip smješten na trupu, ponekad i na licu, uz moguću pojavu Köbnerova fenomena (3). Histološki, osip je nekarakterističan.

Syndroma Sjögren (sicca syndrome)

Glavne promjene na koži jesu suhoća (uslijed smanjenog znojenja) te petehije, palpabilna purpura, kronična urtikarija, "urticaria-vasculitis", leukocitoklastički vaskulitis i neožiljkasta alopecija (13).

Syndroma Reiter

U oko 10% bolesnika opažaju se psorijaziformne promjene te hiperkeratoze dlanova i tabana koje mogu biti slične kalusu (keratoderma blenorrhagicum). Na spolovilu se opaža balanitis circinata (te slične promjene na bukalnoj sluznici) (12). Jezik može biti izmijenjen u smislu lingua geographica. Prsti ruku mogu biti kobasičastog izgleda. Histološki, promjene kože su istovjetne onima u psorijazi.

Syndroma Behçet

Prisutne su genitalne ulceracije (skrotum, penis, labija, vagina), a ponekad se opažaju i promjene u smislu nodoznog eritema, superficijalnog tromboflebitisa i vaskulitisa (bez palpabilne purpure). Vrlo rijetko pojavljuju se pustule, ponekad uz pseudofolikulitis. Nerijetko se opaža patergija; naime, nakon neznatnih traumatskih utjecaja (intradermalna injekcija fiziološke otopine), na mjestu primjene pojavi se pustula (13).

Mb. Kawasaki

(mucocutaneous lymph node syndrome)

U više od 90% bolesnika, obično između 3-5 dana od početka bolesti pojavi se makulopapulozni, obično pruritični osip na trupu i na udovima, kojemu prethodi eritem dlanova i tabana (9,10). Uz navedeni osip mogu se pojaviti i urtike, skarlatiniformne makule, te promjene u smislu eritema multiforme. Na usnicama se mogu pojaviti eritem, ragade i kruste. Vrlo često se vidi malinasti jezik. Histološki, promjene nisu karakteristične. Promjene kože su simetrične, a 2-3 tjedna nakon pojave iščezavaju uz ljuštenje.

Skupina III. Infekcije

Febris rheumatica

Najčešće promjene na koži jesu reumatoidni noduli (vidi: arthritis rheumatoides), koji se pojave u oko 10% bolesnika (14), a najčešće su smješteni iznad koštanih prominencija, duž tetiva ekstenzora ruku i nogu te uz kralježnicu. Nadalje, u oko 8% bolesnika pojavljuje se anularni eritem (erythema marginatum), koji je obično smješten na trupu, osobito često periumbilikalno.

Diseminirana gonokokna infekcija (DGI) i subakutni bakterijski endokarditis (SBE)

U oko 0,5-3% bolesnika s gonorejom pojave se promjene u smislu diseminirane gonokokne infekcije (15). U 60-97% slučajeva DGI obolijevaju žene. Promjene su uzrokovane *N. gonorrhoeae* protein I a fenotipa, a u oko 5-15% bolesnika postoji prirodni defekt komplementa C5-C9. Promjene se očituju pojavom epizoda s vrućicom, poliartritisom i pustulama. Promjene zglobova (arthritis, tenosinovitis, otok zglobova) opažaju se u oko 40% bolesnika, a obično su zahvaćeni zglobovi prstiju ruku, koljenski i skočni zglobovi. Pustule, te ponekad hemoragične papule obično su smještene akralno (mogu se zamijeniti s ubodima, odnosno s ugrizima kukaca). U promjenama se rijetko kulturom uspijeva dokazati uzročnika; međutim, u većine oboljelih to je moguće imunofluorescentnim tehnikama te elektronskom mikroskopijom. Moguća je i zahvaćenost drugih organa (jetra, endokard, meningealne ovojnice, oka - scleritis, iritis, iridocyclitis, kosti - osteomyelitis) (15). Diferencijalnodijagnostički dolaze u obzir meningococcemia, ostali oblici sepsa i vaskulitis. Slične promjene mogu se pojaviti i u SBE (16).

"Lyme disease"

U "Lyme disease" (Lyme borreliosis), slično kao i u drugih spirohetoza uglavnom se razlikuju 3 stadija bolesti (17). Pojedini stadiji mogu izostati, a mogu se i preklapati. U *prvome stadiju*, koji se pojavljuje 3-30 dana nakon uboda (ugriza) krpelja mogu se opaziti *erythema*

chronicum migrans i *lymphadenosis cutis benigna* (*lymphocytoma*). Početna promjena u *erythema chr. migrans* je papula koja nastaje na mjestu uboda (ugriza) krpelja; nakon nekoliko dana (ili nakon nekoliko mjeseci) pojavi se crvenkasti plak, uz središnju regresiju i periferno širenje, tako da nastaje crvenkasti, neznatno eleviran prstenasti eritem koji se postupno povećava; takav prstenasti eritem može imati promjer nekoliko cm do nekoliko desetaka cm. *Lymphadenosis cutis benigna* (*lymphocytoma*) je B-stanični pseudolimfom koji se klinički očituje prisutnošću većega solitarnoga, oštro ograničenoga, mekoga plavkastocrvenkastog plaka koji se najčešće opaža na lubulusu uške, na bradavici dojke, u pazušnim jama, na skrotumu te na hrptovima stopala. Sve ove promjene nakon nekoliko tjedana mogu regresirati. U *drugome stadiju bolesti*, koji nastaje nekoliko tjedana ili nekoliko mjeseci nakon infekcije dominiraju simptomi od strane središnjega živčanog sustava. *Treći stadij bolesti* opaža se nekoliko mjeseci ili nekoliko godina nakon infekcije, a najvažnija promjena kože u tome stadiju je *acrodermatitis chronica atrophicans*; promjene se najčešće opažaju na ekstenzornim stranama donjih udova, a u većine oboljelih prve se promjene opažaju na hrptovima prstiju ruku, na hrptovima šaka i stopala te na laktovima i koljenima. Na podlakticama i potkoljenicama, koje su također često zahvaćene promjenama opažaju se vrpčasti infiltrati duž ulne, odnosno tibije. Bolest se može proširiti na kožu čitava tijela, uključujući i lice. Inače, u razvitku promjena kože razlikuju se dva stadija: upalno-eritematozni i atrofični stadij. U upalno-eritematoznom stadiju koža zahvaćenih područja je edematozna, plavkasta, a subjektivnih tegoba nema. U atrofičnom stadiju bolesti koža je tanka poput cigaretnog papira i mlohava. Kroz stanjenu kožu prosijavaju krvne žile. U zahvaćenim područjima moguća je pojava karcinoma, sarkoma, pseudolimfoma te malignih limfoma.

Skupina IV. Metabolički poremećaji

Arthritis urica

Glavne promjene na koži jesu tophi urici (18), nodusi koji nastaju kao posljedica nakupljanja kristala urične kiseline u dermisu i subkutisu. Rani tofi su sitni bjelkasti ili žućkasti čvorići, dok su stariji tofi crvenkasti čvorovi do veličine lješnjaka koji mogu ulcerirati ili se pojavljuju

fistule kroz koje se ispraznjuju nakupljeni urati. Promjene se najčešće opažaju na interdigitalnim zglobovima, na laktovima, u predjelu Achillovih tetiva te na heliksi uške. Histološki, riječ je o depozitima urata u dermisu ili subkutisu koji su okruženi gustim upalnim infiltratom. Urati se osobito dobro opažaju pod polarizacijskim svjetlom.

Literatura

1. Liang MH, Esdaile JM. Impact and cost effectiveness of rheumatic care. U: Klippel JH, Dieppe PA, ur. *Rheumatology*. 2 izdanje. London, Philadelphia, St Louis, Sydney, Tokyo: Mosby. 2000:5(5.1-5.12).
2. George DL, Wiener SG. Skin and rheumatic disease. U: *eadem*: 5(5.1-5.12).
3. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf

- WHC. Disease of Connective Tissue. U: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, ur. *Dermatology*. 2. potpuno prerađeno izdanje. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag. 2000:751-832.
4. Dobrić I, Marinović B, Stipić T. Bolesti vezivnog tkiva. U: Dobrić I, ur. *Dermatovenerologija*. 3. promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Grafoplast. 2005:211-230.

5. Bosnić D, Anić B. Sustavni eritemski lupus. U: Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vrhovac B, ur. *Interna medicina*. 3. promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak. 2003:1385-1389.
6. Bosnić D, Mayer M. Dermatomiozitis i polimiozitis. U: *eadem*: 1392-1394.
7. Anić B. Sustavna skleroza (sklerodermija). U: *eadem*: 1389-1391.
8. Čikeš N. Sindromi preklapanja bolesti vezivnog tkiva. U: *eadem*: 1394-1395.
9. Budimčić D. Bolesti krvnih i limfnih žila. U: Dobrić I, ur. *Dermatovenerologija*. 3. promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Grafoplast. 2005:237-251.
10. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Diseases of the Blood Vessels. U: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, ur. *Dermatology*. 2. potpuno prerađeno izdanje. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag. 2000:882-954.
11. Dobrić I, Pašić A. Eritemoskvamozne i papulozne dermatoze. U: Dobrić I, ur. *Dermatovenerologija*. 3. promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Grafoplast. 2005:167-180.
12. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Erythematous-Papulo-Squamous Diseases. U: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, ur. *Dermatology*. 2. potpuno prerađeno izdanje. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag. 2000:571-647.
13. Idem: Diseases of the Lips and Oral Mucosa. U: *eadem*: 1163-1194.
14. Radić B. Reumatska vrućica. U: Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vrhovac B, ur. *Interna medicina*. 3. promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak. 2003:506-508.
15. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Gonorrhoea. U: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, ur. *Dermatology*. 2. potpuno prerađeno izdanje. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag. 2000:245-252.
16. Mahowald ML. Gonococcal arthritis. U: Klippel JH, Dieppe PA, ur. *Rheumatology*. 2. izdanje. London, Philadelphia, St Louis, Sydney, Tokyo: Mosby. 2000:3(3.1-3.8).
17. Dobrić I, Tudorić M, Bolanča-Bumber S, Ljubović S. Bolesti kože uzrokovane borelijama (Lyme borreliosis). U: Dobrić I, ur. *Dermatovenerologija*. 3. promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Grafoplast. 2005:113-115.
18. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Disorders of Purine Metabolism. U: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, ur. *Dermatology*. 2. potpuno prerađeno izdanje. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag. 2000:1345-1348.

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska c. 29 ♦ 10000 Zagreb

OSTEOARTRITIS - EPIDEMIOLOGIJA, EKONOMSKI ASPEKTI I KVALITETA ŽIVOTA OSTEOARTHRITIS - EPIDEMIOLOGY, ECONOMICS AND QUALITY OF LIFE

Simeon Grazio

Sažetak

Osteoarthritis (OA) je najčešća zglobna bolest i najčešća indikacija za totalnu zamjenu kuka i koljena. Pojavnost mu ovisi o dobi, a najčešće su zahvaćeni distalni interfalangealni zglobovi, proksimalni interfalangealni zglobovi, trapezo-metakarpalni zglob palca, koljena i kukovi. Rizični čimbenici razvoja i progresije OA koji su identificirani u epidemiološkim studijama mogu se, općenito, podijeliti na

čimbenike koji utječu na opću predispoziciju za bolest i lokalne biokemijske čimbenike koji utječu na razvoj OA na pojedinim zglobovima. Procjenjuje se da, u razvijenim zemljama, troškovi povezani s OA premašuju 2% bruto nacionalnog dohotka. Ako zahvaća kuk i/ili koljeno OA je razlog funkcionalnog ograničenja i fizičke onesposobljenost više nego i jedna druga kronična bolest odraslih.

Ključne riječi

osteoarthritis, epidemiologija, ekonomija, kvaliteta života

Summary

Osteoarthritis (OA) is the most common form of arthritis and the most common indication for total hip and total knee replacement. It is an ageing-disorder which mostly affects distal interphalangeal joints, proximal interphalangeal joints, trapezo-metacarpal joints of the thumbs, knees and hips. Risk factors for the development and/or progression of OA identified in epidemiological studies can be broadly divided into systemic fac-

tors that increase the susceptibility to the disease and local biomechanical factors that influence the development of OA at the particular joint. It is estimated that costs associated with OA exceed 2% of the gross national product in developed countries. When it involves the hip and/or knee, OA accounts for more functional limitations and physical disability than any other chronic disease among adults.

Key words

osteoarthritis, epidemiology, economics, quality of life

Epidemiologija

Osteoarthritis (OA) je najčešća reumatska bolest razvijenog svijeta. Ne postoji općeprihvaćena definicija bolesti, već ju je najbolje smatrati skupinom preklapajućih bolesti različite etiologije koje dovode do sličnih bioloških i kliničkih posljedica (1).

Dva su glavna sustava klasifikacije OA: etiološki i onaj prema broju i distribuciji zahvaćenih zglobova. Etiološki OA se općenito može podijeliti na primarni i sekundarni.

Na osnovi rezultata 50-tak godina epidemiologije OA može se zaključiti da od 100 osoba dobi 65 godina, općenito, njih 60 ima patohistološke promjene (prema nalazima autopsije), 30 ima radiološke promjene, 15 ima simptome, a 5-8 njih će zatražiti liječničku pomoć (2). Kako je teško ustanoviti točan početak OA, velika se

većina epidemioloških istraživanja odnosi na razvijeni (potvrđeni) OA (1).

Prevalencija OA, u istraživačkoj praksi, ovisi o tome postavlja li se dijagnoza klinički ili radiološki. Procjenjuje se da u razvijenim zemljama 27-44% populacije ima radiografske promjene u smislu OA, dok njih 7-11% ima simptomatski OA (3-5). Prevalencija radiografskih promjena ovisi o odabiru ciljane populacije glede simptoma, a istraživanja se najčešće odnose na jedan ili dva zgloba (1).

Glede broja i distribucije zahvaćenih zglobova u OA pojedini su zglobovi češće zahvaćeni nego ostali (npr. DIP zglobovi, trapezo-metakarpalni zglob, koljena, kukovi i intervertebralni fasetni zglobovi). Zahvaćenost jednog zgloba povezana je sa zahvaćenošću i drugih zgl-

bova češće nego bi se to moglo objasniti samom slučajnošću ili utjecajem dobi (6). Rezultati različitih istraživanja se značajno razlikuju, pa se tako u osoba dobi 80 i više godina prevalencija za DIP zglobove kreće između 40-80%, za PIP zglobove 30-60%, za trapezo-metakarpanalni zglob 30-60%, za koljena 30-50% a za kukove 10-20%, s tim da su dvije lokalizacije zahvaćene u najmanje 1/3 osoba (najčešće koljena i šake), a 3 su zglobne etaže zahvaćene u oko 10% osoba (7-10). Nije jasno koliko su navedene razlike rezultat stvarnih razlika među proučavanim populacijama, a koliko su posljedica metodoloških razlika. Velika prevalencija OA na zglobovima šaka je potvrđena u populacijski-baziranoj Rotterdamskoj studiji, gdje je na uzorku od 3906 ispitanika dobi ≥ 55 god., nađeno da 67,0% žena i 54,8% muškaraca ima radiološke promjene u smislu OA na barem jednom od zglobova, a najčešće su bili zahvaćeni DIP zglobovi (11). Iako je u nekim istraživanjima nađeno da Heberdenovi čvorići nisu sinonim za OA DIP zglobova (12), novija su istraživanja pokazala dobru korelaciju kliničkog i radiološkog nalaza na DIP zglobovima (13,14).

U zadnjih nekoliko desetljeća smo svjedoci procesa starenja populacije kakvog nije do sada nikada bilo (15). Smanjenje proporcije radnog stanovništva imat će značajne socijalne implikacije na mogućnost brige i podrške sve većem broju starijih osoba (16). OA nije uzrokovan starenjem, ali njegova pojavnost se značajno povisuje s dobi. Radiografske studije prevalencije upućuju na povišenje vrijednosti s višom dobi ispitanika na svim ispitivanim zglobovima (17). Najsveobuhvatnije istraživanje provedeno je u Nizozemskoj (Zoetermeer studija) gdje je pokazano da radiografska prevalencija u odraslih dobi 45-54 god. iznosi 13/100 koljena i 2,5/100 kukova, dok u dobnoj grupi 65-74 god. iznosi 28/100 koljena i 10/100 kukova. Oko 75% žena dobi 60-70 god. je imalo promjene u smislu OA na DIP zglobovima, a čak i u dobi od 40 godina 10-20% ispitanika je imalo uznapredovale radiografske promjene na šakama i stopalima (18). U Framinghanskoj studiji je 27% osoba dobi 63-70 god. imalo radiografske promjene u smislu OA koljena, što je poraslo na 44% u dobi iznad 80 god (8). Drugi istraživači su našli da čak 80% osoba dobi iznad 65 godina ima neke radiološke znakove OA, ali i da se incidencija i prevalencija simptomatskog OA u oba spola usporava ili čak smanjuje u dobi oko 80 god (9). Glede simptomatskog OA, u istraživanju na uzorku od 3341 osoba oba spola, dobi ≥ 65 god., nađeno je da njih 19,2% (95%CI=17,9-20,6) ima bol u kuku, 32,6% (95%CI=31,0-34,3%) bol u koljenu, a bol u oba zgloba njih 11,3%. Nešto manje od polovice ispitanika sa simptomatskim OA (48%) ima zahvaćene samo zglob/zglobove na jednoj strani tijela (19).

Incidencija je puno rjeđe proučavana od prevalencije OA, a rezultati su najčešće dobiveni brojem novih slučajeva u dvije konsektivne studije prevalencije (6).

U studiji Fallon Community Health Plan, u SAD-u, stope, standardizirane prema dobi i spolu, su za OA zglobova šaka 100/100 000 osoba-godina (95%CI=86-115), za OA kuka 88/100 000 osoba-godina (95%CI=75-101), a za OA koljena 240/100 000 osoba-godina (95%CI=218-262). Incidencija je bila viša sa starijom dobi. Izjednačenje glede težine i proširenosti bolesti oba spola se dogodila oko 80. godine života. U dobi između 70-89 god. godišnja incidencija simptomatskog OA koljena u žena iznosi skoro 1% (9).

Postoje razlike pojavnosti OA prema spolu. Tako je OA šaka i koljena češći u žena (odnos prema muškarcima iznosi 1,5:1 do 4:1), dok su neke, iako ne sve studije, izvjestile o većoj prevalenciji OA kuka u muškaraca (6). Incidencija OA je, općenito, također viša u žena, a napose nakon 50. godine života (9).

OA je multifaktorijalna bolest koja uključuje biokemijske, metaboličke, endokrinološke i upalne čimbenike koji mogu biti modificirani s dobi, spolom, nasljednim čimbenicima i biheviorijalnim utjecajima (1,20). Potrebno je što bolje razlučiti čimbenike koji uzrokuju bolest i koji pridonose progresiji bolesti (2). Iako ne postoji općeprihvaćeni stav, u novije se vrijeme primjećuje konceptualni pomak u smislu trenda da se termin "rizični čimbenici" sve više zamjenjuje terminom "uzroci" (2). Npr. u osoba s displazijom kukova u jednog će se bolesnika OA razviti s 35, a u drugog s npr. 65 godina. Dokazi o utjecaju displazije kukova na pojavu OA kuka su u osoba dobi 50-60 god. i starijih, inače, ograničeni (21). Stoga je, veličina utjecaja displazije kukova na pojavu OA, što se nekad smatralo značajnim, postala upitna. U većini stručne literature na engleskom jeziku displazija, protruzija, coxa plana ili coxa vara postupno iščezavaju s liste čimbenika rizika, dok se s druge strane više naglašavaju rizici koje nose određena zanimanja (npr. poljoprivrednici, radnici koji rade u klečećem položaju), natjecateljski sport, naslijeđe i debljina (2).

Individualni čimbenici rizika za OA, identificirani u epidemiološkim studijama, mogu djelovati putem dva patogenetska mehanizma, pa se, općenito, mogu podijeliti na: čimbenike koji utječu na opću predispoziciju za bolest i lokalne biokemijske čimbenike koji utječu na razvoj OA na pojedinim zglobovima (6).

U prvoj grupi čimbenika, uz dob i spol, važnu ulogu ima i naslijeđe. Vjerojatno je uloga naslijeđa veća u poliartikularnom obliku OA, jer su obiteljske i studije na blizancima pokazale njegov veći utjecaj u predispoziciji za generalizirani OA (6).

U studiji parova braće ili sestara je nađeno da u slučaju OA više lokalizacija postoji familijarna agregacija za zglobove šaka i kukove, ali ne i za koljena (22). U drugoj, velikoj, placebo-kontroliranoj studiji braće ili sestara nađeno je da i oni imaju povišeni rizik za OA koljena u usporedbi s općom populacijom i to vjerojatno kroz

genetičke čimbenike (23). U više studija jednojajčanih i dvojajčanih blizanaca, kao i segregacijskim studijama, pokazano je da je više gena važno u sklonosti razvoju OA, uključivo i HLA antigene (npr. povezanost HLA DR2 s OA DIP zglobova šaka) (24,25). Genetički čimbenici ne djeluju samo kroz moguće strukturne promjene hrskavice i kosti već i na neke neovisne predisponirajuće čimbenike kao što je npr. indeks tjelesne mase (BMI, od engl. Body mass index), ali nemaju utjecaj na volumen same hrskavice (26). Rezultati GARP (Genetics, Arthritis and Progresion) studije na probandima dobi 40-70 god. i njihovom braćom ili sestrama s primarnim OA na više zglobova ukazuju, da su, uz genetičke, u osoba s obiteljskom predispozicijom za OA, važni i drugi čimbenici rizika (27).

Određeni utjecaj na razvoj OA vjerojatno imaju i hormonalni čimbenici jer postoje podaci o češćem nastupu nakon histerektomije, dok su oni glede uporabe hormonskog nadomjesnog liječenja kontradiktorni (6). Pregled epidemioloških dokaza upućuje na slabu povezanost uloge estrogena na zdravlje zglobova postmenopauzalnih žena, a učinci su nešto značajniji za velike nego za male zglobove (28).

Osteoporozna (OP) je u većini istraživanja obrnuto proporcionalna s OA. Starije osobe s OA kuka imaju više vrijednosti mineralne gustoće kosti (BMD, od engl. Bone mineral density) (29). Rezultati usporedbe OA šaka i poliartrikularnog oblika OA s BMD-om su nekonzistentni (30).

Pušenje se u nekim, iako ne svim, populacijski baziranim studijama navodi kao neovisan protektivni čimbenik za razvoj OA (30).

Ostale bolesti koje su u nekim epidemiološkim istraživanjima povezuju s OA su: šećerna bolest, arterijska hipertenzija i hiperuricemija (6).

Debljina je jasno povezana s razvojem OA koljena u oba spola (6). Relativni rizik debljine glede OA koljena je puno viši nego za npr. čimbenike rizika povezane s poslom. U Framinghamskoj studiji povećanje rizika za OA koljena između najviše i najniže petine BMI-a iznosi 4-7 puta, a čini se da je taj odnos linearan (31). Noviji podaci Rotterdamske studije na uzorku od 1392 muškarca i 1926 žena dobi ≥ 55 god., usklađeni prema spolu, dobi i trajanju praćenja, pokazuju povezanost BMI-a s incidentnim OA koljena (radiološki i klinički) te blagu povezanost s progresijom OA koljena (1 stupanj na Kellgren-Lawrenceovoj ljestvici), iako bez značajne promjene širine zglobnog prostora. Istovremeno, nije nađena povezanost s incidencijom ili progresijom OA kuka (32). I u istraživanju na 835 bolesnika s femoropatelnim OA i isto toliko kontrolnih ispitanika usklađenih prema dobi, spolu i mjestu stanovanja nađeno je da je prekomjerna tjelesna težina, u bilo koje vrijeme, povezana s OA koljena. Povećan rizik je nađen i u muškaraca s blagim povećanjem BMI-a, koji su još unutar granica referentnih vrijednosti za normalnu težinu (33). Promjena tjelesne

težine od normalne na prekomjernu nosi povišen rizik za OA koljena koje zahtijeva artroplastiku (34). I intervencijske studije potvrđuju važnost tjelesne težine kao čimbenika rizika za OA koljena. Christensen i sur. su pokazali da smanjenje tjelesne težine za 10% povezano s poboljšanjem funkcije za 28% (mjereno WOMAC indeksom) (35). Svako smanjenje jedinice tjelesne težine dovodi do približno četverostrukog smanjenja sile na koljenski zglob prilikom aktivnosti svakodnevnog života, a dolazi i do promjene abdukcijom momenta (36).

Povezanost debljine i OA zglobova šaka ostaje kontroverzna. Podaci prospektivne Tecumseh Community Health studije su pokazali da je početna tjelesna težina značajan neovisan prediktor rizika za OA šaka (37). Nasuprot tome, u Baltimore Longitudinal studiji nije nađena povezanost povećanja tjelesne težine i incidencije i progresije OA šaka (38). Čini se da je gradijent rizika između tjelesne težine i OA kuka negdje između onoga za koljena i za šake (39).

Trauma i športske aktivnosti se često spominju kao čimbenici rizika za OA, a poglavito oštećenje ukriznih ligamenata i meniska za OA koljena (40,41,42).

Za umjerene športske aktivnosti nije dokazano da povisuju rizik za OA, ali se on povisuje kod anatomskih nenormalnosti (npr. genua vara, genua valga, displazija kukova i ostale epifizealne displazije), anamneze traume (npr. ozljede meniska, ligamenata, hrskavice), hiperekstenzibilnosti (npr. bolesti vezivnog tkiva) ili metaboličkih čimbenika (npr. odlaganje kristala kalcijevog pirofosfata ili hidroksiapatita, hemokromatoze). U osoba koje se intenzivno bave športom (prvenstveno profesionalnim) rizik je povišen, neovisno o predisponirajućim čimbenicima. Tako je npr. OA koljena češći u nogometaša, košarkaša, hrvača, džudaša, ragbijaša, dizača utega i plesača, OA kuka i gležnja u nogometaša, a OA ramena u plivača i igrača bejzbola. U vrhunskih bacača koplja i skakača u vis, nakon više od 10 godina od povlačenja od natjecateljskoga športa, povišena je prevalencija OA kuka, iako je smanjenje funkcije u aktivnostima svakodnevnoga života vrlo malo u odnosu na odgovarajuću opću populaciju (43). U Framinghamskoj studiji teška športska aktivnost je bila povezana s incidentnim OA koljena u oba spola, a usuglašenost s BMI-om, tjelesnom težinom, oštećenjem koljena, općim zdravstvenim stanjem, unosom kalorija i pušenjem tu je povezanost još više pojačala (44). Od svih je sportova vjerojatno najviše proučavano trčanje, gdje, međutim, nije nađena povezanost s OA zglobova nogu, pa čak niti u trkača na duge staze (npr. maratonaca) (7). Stoga, čini se da je rizik za OA povezan s tipom športa, trajanjem bavljenja aktivnošću (npr. za koljena) i prethodnim oštećenjima zgloba.

Povezanost povećanog opterećenja tijekom mladosti s OA koljena, ali ne i kukova u kasnijem životu potvrđena je u dugotrajnom longitudinalnom istraživanju

(36 godina praćenja !) na uzorku 1337 studenata medicine (91% muškarci, 9% žene) (45).

Neki su poslovi povezani s češćim razvojem OA i to, općenito, putem dva ključna mehanizma: mehaničke vibracije i/ili udarci uzrokovani rukovanjem strojevima i alatima te određeni pokreti i položaji tijekom radnog procesa. Tipični primjeri za prvi mehanizam je OA zglobova ruku koji je češći u radnika koji rade s pneumatskom bušilicom ili čekićem, a za drugi OA koljena u parketara (7). Vrlo dobar sistematski pregled i meta-analizu odnosa fizičke aktivnosti tijekom posla i OA zglobova nogu dali su Maetzel i sur. (46).

Ekonomski aspekti

OA predstavlja značajan trošak za društvo u cjelini (52), i to kako za pružatelje zdravstvene skrbi (53,54), tako i za same bolesnike (55).

Troškovi se odnose na one direktne medicinske (npr. lijekovi, troškovi boravka u bolnici), indirektne medicinske (npr. izgubljena zarada bolesnika, prijevremeno umirovljene), direktne nemedicinske troškove (npr. prijevoz do bolnice, njega kod kuće) i "neopipljive" troškove (npr. zbog boli ili patnje). Iako se posljednji obično ne izražavaju novcem, imaju važnost u evaluaciji utjecaja intervencija na kvalitetu života, pa time i na odluke glede zdravstvene skrbi. Glede troškova, uz reumatoidni artritis (RA), OA spada u najčešće analizirane bolesti. Jedna i/ili druga bolest su zastupljene u oko 55% radova o ekonomskim aspektima reumatskih bolesti. Skoro sve studije se fokusiraju na odnos troškovi-učinkovitost i troškovi-korisnost, a vrlo malo njih se odnosi na analizu troškovi-dobrobit i troškovi-minimalizacija (56).

Noviji podaci govore da, u industrijski razvijenim zemljama, ekonomski troškovi za artritis čine 1,5-2,5% bruto nacionalnog dohotka (57). Oko 51% ukupnih troškova za sve vrste artritisa se odnosi na direktne troškove medicinske skrbi, ali u povišenju ukupnih troškova tijekom vremena više pridonose indirektni troškovi (oko 64%) (58).

Kvaliteta života

U razvijenim su zemljama bolesti mišićno-koštanog sustava najčešći uzrok kronične fizičke onesposobljenosti (52). OA je jedan od najčešćih uzroka boli, a nakon kardiovaskularnih bolesti, drugi najčešći uzrok onesposobljenosti (1,64). U SAD-u je razlog više hospitalizacija nego što je to reumatoidni artritis (RA) (6).

Procjena utjecaja bolesti na individualnog bolesnika je različita ako se promatra iz perspektive bolesti nego iz perspektive funkcioniranja (65). U evaluaciji težine simptomatskog OA na donjim ekstremitetima znanstveno-stručne grupe (GREES, OMERACT, OARSI) su naglasili važnost evaluacije u najmanje tri dimenzije: bol, bolesnikova ukupna procjena bolesti i funkcionalne poteškoće (66,67,68). Kvaliteta života koja se odnosi na

Glede rasnih i etničkih razlika podaci iz SAD-a su pokazali da, na fizikalnom pregledu, Afroamerikanke imaju, s dobi usklađenu, višu prevalenciju OA koljena a nižu OA DIP zglobova nego bjelkinje (47). Među mogućim objašnjenjima niže prevalencije OA kuka i više OA koljena u nekim populacijama (npr. Kineza), najčešće se navode manje stope razvojnih poremećaja i češće zauzimanja određenih položaja (48,49). Rasne i etničke razlike u prevalenciji, ishodu i medicinskoj skrbi osoba s OA treba promatrati i u sklopu metodoloških poteškoća istraživanja, psiho-socijalnih i ekonomskih čimbenika (50,51).

Istraživanje Mapel i sur. je pokazalo da troškovi bolesnika s OA (i kroničnom križoboljom) rastu i zbog češćeg prijama u bolnicu, dužeg boravka u bolnici, viših troškova liječenja i više stope ponovne hospitalizacije u odnosu na opću populaciju. Međutim, mora se imati na umu da se samo 58,8% povišenja stope prijama u bolnicu bolesnika s OA, odnosilo na mišićno-koštanu problematiku. Istovremeno su u promatranom razdoblju (1 godina) više nego udvostručeni troškovi izvanbolničke skrbi. Troškovi propisivanja lijekova su, također, povećani za 102%, a poglavito za NSAR, za lijekove koji smanjuju sekreciju želudčane kiseline i za antidepresive (59).

Struktura troškova na uzorku 254 bolesnika s OA u Italiji, kroz 1-godišnje razdoblje praćenja, je pokazala da direktni troškovi iznose 934 Eura godišnje, od čega je 233 Eura utrošeno na troškove hospitalizacije, 209 Eura na dijagnostičke procedure, 146 Eura na terapiju, a 346 Eura na nemedicinske troškove. Indirektni troškovi su bili oko 30% viši (1236 Eura po bolesniku) (60).

Mišićno-koštane bolesti predstavljaju značajan uzrok izbjivanja s posla, što naravno ima ekonomske implikacije (61,62). Bolest-specifični troškovi produktivnosti su među mišićno-koštanim poremećajima najveći za OA (63).

zdravlje (HRQOL. skr. engl. Health-related quality of life), a poglavito varijabla boli, nam pomaže u procjeni zdravstvene skrbi za osobe s OA (69).

Bol je vodeći simptom u reumatskim bolestima i važna je odrednica kvalitete života. U istraživanju Johnson County Osteoarthritis Project 35,6% osoba iznad 45 god. je izvijestilo o umjerenoj/jakoj boli u prethodnih 30 dana a 11,6% je imalo blagu bol (70), dok je u US National Survey of Self-Care and Ageing studiji, provedenoj u osoba dobi ≥ 65 godina, u 38 urbanih i 12 ruralnih područja, 48% ispitanika izvijestilo da svakodnevno ima bol zbog artritisa, u njih 32,8% bol je ometala san, a u 43,1% artritis je bio uzrok smanjenja aktivnosti svakodnevnoga života (71).

Često postoji nesuglasje između radiografskih promjena i boli. Oko 10% bolesnika s normalnim radiografijom i 40-79% s uznapredovalim radiografskim promjenama se tuži na bol (72). Povezanost boli i radiografskih promjena je viša za OA kuka i koljena nego za DIP zglobove (6). Bol je bolji prediktor onesposobljenosti nego su to RTG promjene (70).

Bolesnici s OA kuka ili koljena doživljavaju progresivno smanjenje funkcije, što se očituje povećanjem ovisnosti u hodu po ravnome ili po stubama, a povećava se i rizik za kardiovaskularne bolesti (8,73). U istraživanju onesposobljenosti na uzorku od 41,18 milijuna osoba s mišićno-koštanim stanjima u SAD-u, nađeno je da njih 10,9 milijuna ima ograničenja u aktivnostima svakodnevnog života, oko 1,6 milijuna ispitanika je imalo ograničenja u stanovitim aspektima samozbrinjavanja, a 0,8 milijuna je bilo potpuno nesposobno samozbrinjavati se (63).

Međunarodne organizacije kao što su WHO/ILAR i OMERACT analizirale su generičke i bolest-specifične instrumente funkcije, odnosno onesposobljenosti (74).

Među generičkim instrumentima kvalitete života koja se odnosi na zdravlje najčešće se koriste Short Form-36 (SF-36) i Euroqol five item questionnaire (EQ-5D) (75). Oba su korištena u bolesnika s OA (76,77). Uporaba generičkih instrumenata (SF-36, EQ-5D) je pokazala da mišićno-koštane bolesti imaju značajan učinak na fizičko funkcioniranje, a među njima OA kuka spada u grupu bolesti i stanja koje imaju najlošiji utjecaj na kvalitetu života koja se odnosi na zdravlje (78).

Više instrumenata se koristi u procjeni kvalitete života, koja se odnosi na zdravstveno stanje bolesnika s OA donjih udova ili onih koji su zbog OA podvrgnuti operaciji aloartoplastike zgloba kuka ili koljena (79-83). Najčešće korišteni bolest-specifični instrument su Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) OA indeks, koji je preporučan od strane OMERACT-a i Lequesneov upitnik (84,74,85). Američka agencija za kontrolu hrane i lijekove (FDA, od engl. Food and Drug Administration) je u kliničkom razvoju programa za OA (mjerenje učinkovitosti), uz mjerenje boli i ukupnu procjenu stanja od strane bolesnika, preporučila uporabu jednog od ta dva upitnika. Najbolja korelacija postoji između domena fizičke funkcije i boli, dok je promjena kvalitete života slabo povezana s radiološkim promjenama. Vrijednosti funkcionalnih indeksa osoba s OA koljena značajno su smanjene, a jedna od važnih odrednica je i stupanj sinovitisa (86). Među drugim specifičnim upitnicima nešto češće se koristi Knee injury and osteoarthritis outcome score (KOOS), u koji su uključena pitanja iz WOMAC upitnika, a za procjenu funkcionalnog stanja u osoba s OA koriste se i Arthritis Impact Measurement Scales 2 (AIMS2) i njegova kraća forma AIMS2-SF, iako je njihova korisnost ograničena u bolesnika s visokom prevalencijom onesposobljenosti nogu (87-90).

Najnoviji razvijeni upitnik je Osteoarthritis knee and hip quality of life questionnaire (OAKHQOL), za koji autori tvrde da je prvi specifični instrument za kvalitetu života u osoba s OA kuka i koljena. Sastoji se od 43 pitanja u 5 dimenzija i 3 nezavisna pitanja. Upitnik je razvijen u skladu s definicijom kvalitete života prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO). Među 20 pitanja koja se odnose na fizičku aktivnost i bol, samo 45% odnosno 50% pitanja čine dio WOMAC-a odnosno Lequesneovog indeksa, a autori drže da kombinacija WOMAC ili Lequesneov indeksa sa upitnikom SF-36, koja se često koristi u istraživačkoj praksi, ne obuhvaća sve aspekte kvalitete života bolesnika s OA kuka ili koljena (91).

Glede OA šake, rezultati sistematskog i kritičkog pregleda mjera onesposobljenosti pokazali su da su Arthritis Impact Measurement Scale 2 (AIMS2) i Australian/Canadian Osteoarthritis Hand Index (AUSCAN) najpogodniji za uporabu u populacijskim studijama (92). Rezultati Rotterdamske studije su pokazali da stupanj boli/onesposobljenosti šaka više ovisi o lokalizaciji OA, nego o težini radiografskih promjena (11).

Glede psihološke dimenzije zdravlja u OA studije su malobrojne. Psihološka dimenzija je važna prvenstveno zbog povezanosti s depresijom (93). U US National Health and Nutritional Examination (NHANES-I) istraživanju psihološko zdravlje je bilo povezano s boli u koljenu, neovisno o radiološkom nalazu (94). U prospektivnoj studiji Majanija i sur. nađeno je da, osim standardnih mjera zdravstvenoga statusa, u medicinskom modelu u čijem je središtu je bolesnik, profil zadovoljstva (Satisfaction profile- SAT-P) može dati vrijedne podatke o učinkovitosti liječenja bolesnika s OA (95). U kvaliteti života koja se odnosi na zdravlje važnu ulogu ima i socijalna podrška (96). Podaci da je facilitativno ponašanje supruge češće prije i poslije pogoršanja OA u supruga nego kad je situacija obrnuta, što daje mogućnost terapijskog djelovanja u tom smjeru (97). U prospektivnoj studiji, 3-godišnjeg praćenja bolesnika s OA koljena, nađeno je da socijalna podrška, uz stupanj snage, psihološke elemente mentalnog zdravlja, samo-učinkovitost i stupanja aktivnosti (mjeren vremenom provedenim u aerobnim vježbama), spada u čimbenike koji protektivno djeluje na lošiji ishod (barem jedne od 2 mjere funkcije), dok su kao prediktori pogoršanja identificirani lokalni čimbenici laksiciteta i proprioceptivne nesigurnosti, kao i dob, BMI i intenzitet boli u koljenu (98). Obrazovanje je povezano sa stupnjem mobilnosti, funkcijom ruku, boli i radom, mjereno AIMS2 i WOMAC indeksom (99,100). Iako nije razjašnjen mehanizam, utjecaja stupnja formalnog obrazovanja sa stupnjem boli u koljenu u vrijednosti WOMAC i SF-36 upitnika, rezultati upućuje na potrebu uvođenja tog podatka u kliničke studije OA kuka i koljena (101).

Uvijek moramo imati na umu da i druge, nerijetko koegzistirajuće, kronične bolesti (npr. kardiovaskularne,

šećerna bolest, kronična opstruktivna plućna bolest) imaju značajan učinak na kvalitetu života osoba s OA (102).

Zaključno, OA spada među najčešće kronične bolesti, uopće, i razlog je značajnih medicinskih i nemedi-

cinskih troškova. Jedan je od najčešćih uzorka boli i onesposobljenosti. Stoga se, obzirom na ljudske i materijalne resurse koji se aktiviraju, OA možemo s pravom smatrati zanemarenim zdravstvenim prioritetom.

Literatura

1. Scott DL, Brooks PM. *Clinician's Manual on Osteoarthritis*. Science Press Ltd. 2001;1-8.
2. Lequesne M. Cinquante ans d'arthrose. U: Amor BP, Audran M, Giniés P i sur. *50 ans de Rhumatologie... et l'avenir*. Expanscience laboratoires 2005;100-118.
3. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT i sur. The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 1995;38:1500-1505.
4. Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum* 1998;41:1343-1355.
5. Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis in middle-aged women: the Chingford Study. *Arthritis Rheum* 1999;42:17-24.
6. Dennison E, Cooper C. Osteoarthritis. Epidemiology and classification. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH ur. *Rheumatology*. 3. izdanje. Mosby Edinburgh, London, New York, Philadelphia, St. Louis, Sidney, Toronto 2003:1781-1791.
7. Goupille P, Valat JP. Osteoarthritis - the scourge of modern times. U: Vignon E. ur. *Osteoarthritis*. Laboratoires Pharmascience. 2000;52-61.
8. Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum* 1998;41:1343-1355.
9. Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum* 1995;38:1134-1141.
10. Murray CJL, Lopez AD. *The global burden of disease*. Geneva: World Health Organization. 1996.
11. Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SMA, Gai AZ, Pols HAP, Hazes JMW, Koes BW. Prevalence and pattern of radiographic hand osteoarthritis and association with pain and disability (the Rotterdam study). *Ann Rheum Dis* 2005;64:682-687.
12. Cicuttini FM, Baker J, Hart DJ, Spector TD. Relation between Heberden's nodes and distal interphalangeal joint osteophytes and their role as markers of generalised disease. *Ann Rheum Dis* 1998;57:246-248.
13. Stern AG, Moxley G, Sudha Rao TP i sur. Utility of digital photographs of the hand for assessing the presence of hand osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12:360-365.
14. Thaper A, Zhang W, Wright G, Doherty M. Relationship between Heberden's nodes and underlying radiographic changes of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1214-1216.
15. Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations. World population prospects: the 2000 revision and world urbanization prospects: the 2001 revision. Pristup 01.07.2005. na: <http://www.esa.un.org/unpp/>.
16. Ethgen O, Reginster J-Y. Degenerative musculoskeletal disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1-3.
17. Van Saase JLCM, Van Romunde LKJ, Cats A i sur. Epidemiology of osteoarthritis; Zoetermeer survey. Comparison of radiologic osteoarthritis in a Dutch population with than in 10 other populations. *Ann Rheum Dis* 1989;48:271-280.
18. Silman AJ, Hochberg MC. Osteoarthritis. U: Silman AJ, Hochberg MC ur. *Epidemiology of the rheumatic diseases*. Oxford University Press, Oxford. 1993: 257-288.
19. Dawson J, Linsell L, Zondervan K i sur. Epidemiology of hip and knee pain and its impact on overall health status in older adults. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(4):497-504.
20. D'Ambrosia RD. Epidemiology of osteoarthritis. *Orthopedics* 2005;28(Suppl 2):s201-s205.
21. Lieverse AM, Bierma-Zeinstra SMA, Verhaagen AP, Verhaar JAN, Koes BW. Influence of hip dysplasia on the development of osteoarthritis of the hip. *Ann Rheum Dis* 2004;63:621-626.
22. Riyazi N, Meulenbelt I, Kroon HM i sur. Evidence for familial aggregation of hand, hip, and spine but not knee osteoarthritis in siblings with multiple joint involvement: the GARP study. *Ann Rheum Dis* 2005;64:438-443.
23. Neame RL, Muir K, Doherty S, Doherty M. Genetic risk of knee osteoarthritis: a sibling study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1022-1027.
24. Loughlin J. The genetic epidemiology of human primary osteoarthritis: current status. *Expert Rev Mol Med* 2005 May 24;7(9):1-12.
25. Riyazi N, Spee J, Huizinga TWJ i sur. HLA class II is associated with distal interphalangeal osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:227-230.
26. Jones G, Ding C, Scott F, Cicuttini F. Genetic mechanisms of knee osteoarthritis: a population based case-control study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1255-1259.
27. Riyazi N, Rosendal FR, Slagboom E, Breedveld FC, Kloppenburg M. Risk factors in familial osteoarthritis. The GARP sibling study. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(Suppl 3):67.

28. Hanna FS, Wluka AE, Bell RJ, Davis SR, Cicuttini FM. Osteoarthritis and the postmenopausal woman: Epidemiological, magnetic resonance imaging, and radiological findings. *Semin Arthritis Rheum* 2004 Dec; 34(3):631-636.
29. Stewart A, Black AJ. Bone mineral density in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:464-467.
30. Hochberg MC. Osteoarthritis. U: Silman AS, Hochberg MC ur. *Epidemiology of rheumatologic diseases*. Oxford: Oxford University Press. 2001.
31. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A i sur. Obesity and knee osteoarthritis: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1988;109:18-24.
32. Reijman M, Belo JN, Lieverse Am, Hazes JMW, Pols HAP, Bierma-Zeinstra SMA. Is BMI associated with the onset and progression of osteoarthritis of the knee and hip? *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl 3):96.
33. Holmberg S, Thelin A, Thelin N. Knee osteoarthritis and body mass index: a population-based case-control study. *Scand J Rheumatol* 2005;34(1):59-64.
34. Manninen P, Riihimäki H, Heliövaara M, Suomalainen. Weight changes and the risk of knee osteoarthritis requiring arthroplasty. *Ann Rheum Dis* 2004;63: 1434-1437.
35. Christensen R, Astrup A, Bliddal H. Weight loss: the treatment of choice for knee osteoarthritis? A randomized trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13:20-27.
36. Messier SP, Gutekunst DJ, Davis C, DeVita P. Weight loss reduces knee-joint loads in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52(7):2026-2032.
37. Carman WJ, Sowers M, Hawthorne VM, Weissfield LA. Obesity as a risk for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study. *Am J Epidemiol* 1994;139: 119-129.
38. Hochberg MV, Lethbridge M, Wigley F i sur. Factors predicting progression of hand osteoarthritis in males: data from the Baltimore Longitudinal Study of Ageing. *Arthritis Rheum* 1991;34(Suppl 9):S34.
39. Lane NE, Hochberg MC, Pressman A i sur. Recreational physical activity and the risk of osteoarthritis of the hip in elderly women. *J Rheumatol* 1999;26: 849-854.
40. Rangger C, Kathrein A, Klestil T, Glotzer W. Partial meniscectomy and osteoarthritis. Implications for treatment of athletes. *Sports Med* 1997;23:61-68.
41. Berthiaume M-J, Raynauld J-P, Martel-Pelletier J i sur. Meniscal tear and extrusion are strongly associated with progression of symptomatic knee osteoarthritis as assessed by quantitative magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2005;64:556-563.
42. Englund M, Lohmander LS. Risk factors for symptomatic knee osteoarthritis fifteen to twenty-two years after meniscectomy. *Arthritis Rheum* 2004 Sep;50 (9):2811-2819.
43. Schmitt H, Brocai DR, Lukoschek M. High prevalence of hip arthrosis in former elite javelin *throwers and high jumpers: 41 athletes examined more than 10 years after retirement from competitive sports*. *Act Orthop Scand* 2004; 75(1):34-39.
44. McAlindon TE, Wilson PWF, Aliabad P i sur. Level of physical activity and the risk of radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham study. *Am J Med* 1999;106:151-157.
45. Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA i sur. Joint injury in young adults and risk for subsequent knee and hip osteoarthritis. *Ann Intern Med* 2000;133:321-328.
46. Maetzel A, Makela M, Hawker G, Bombardier C. Osteoarthritis of the hip and knee and mechanical occupational exposure; a systematic review of the evidence. *J Rheumatol* 1997;24:1599-1607.
47. Sowers M, Lachance L, Hochberg M, Jamander D. Radiographically defined osteoarthritis of the hand and knee in young and middle-aged African American and Caucasian women. *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8:69-77.
48. Nevitt M, Xu L, Zhang Y i sur. Very low prevalence of hip osteoarthritis among Chinese elderly in Beijing, China, compared with whites in the United States: The Beijing Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1773-1779.
49. Felson D, Nevitt M, Zhang Y i sur. High prevalence of lateral knee osteoarthritis in Beijing Chinese compared with Framingham caucasian subjects. *Arthritis Rheum* 2002;46:1217-1222.
50. Dominick KL, Baker TA. Racial and ethnic differences in osteoarthritis: prevalence, outcomes, and medical care. *Ethn Dis* 2004;14(4):608.
51. Odutola J, Ward MM. Ethnic and socioeconomic disparities in health among patients with rheumatic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17(2).147-152.
52. WHO Scientific Group on the Burden of Musculoskeletal Conditions at the Start of the New Millennium. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2003;919:i-x,1-218.
53. Gabriel SE, Crowson CS, Campion ME, O'Fallon WM. Direct medical costs unique to people with arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:719-725.
54. Gabriel SE, Crowson CS, Campion ME, O'Fallon WM. Indirect and nonmedical costs among people with rheumatoid arthritis and osteoarthritis compared with nonarthritic controls. *J Rheumatol* 1997;24:43-48.
55. Lapsley HM, March LM, Tribe KL, Cross MJ, Brooks PM. Living with osteoarthritis: patient expenditures, health status, and social impact. *Arthritis Rheum* 2001;45:301-306.
56. Kremers HM, Gabriel SE, Drummond MF. Principles of health economics and application to rheumatic disorders. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen

- JS, Weinblatt ME, Weisman MH ur. *Rheumatology*. 3. izdanje. Mosby Edinburgh, London, New York, Philadelphia, St. Louis, Sidney, Toronto 2003:1847-1851.
57. Dunlop DD, Manheim LM, Yelin EH, Song J, Chang RW. The costs of arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;49:101-113.
58. Yelin EH. The worldwide economic and functional impact of rheumatic disease. u: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH ur. *Rheumatology*. 3. izdanje. Edinburgh, London, New York, Philadelphia, St. Louis, Sidney, Toronto: Mosby. 2003: 1847-1851.
59. Mapel DW, Shainline M, Paez K, Gunter M. Hospital, pharmacy, and outpatient costs for osteoarthritis and chronic back pain. *J Rheumatol* 2004;31(3):573-583.
60. Leardini G, Salaffi F, Caporali R, Canesi B, Rovati L, Montanelli R; Italian Group for Study of the Costs of Arthritis. Direct and indirect costs of osteoarthritis of the knee. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(6):699-706.
61. Badley EM, Wang PP. The contribution of arthritis and arthritis disability to nonparticipation in the labor force: a Canadian example. *J Rheumatol* 2001;28: 1077-1082.
62. Pincus T, Mitchell J, Burkhauser R. Substantial work disability and earnings losses in individuals less than 65 with osteoarthritis: comparisons with rheumatoid arthritis. *J Clin Epidemiol* 1989;42:449-457.
63. Rabenda V, Manette C, Lemmens R, Mariani A-M, Struvay N, Reginster J-Y. Indirect costs induced by osteoarthritis and osteoporosis in the workplace. *Osteoporosis Int* 2005;16(Suppl 3):S13-S14.
64. Martin J, Meltzer H, Elliot D. *OPCS surveys of disability in Great Britain*. Report 1. The prevalence of disability among adults. London: Office of Population Censuses and Surveys, Social Survey Division, HMSO. 1988.
65. Stucki G, Ewert T. How to assess the impact of arthritis on the individual patient: the WHO ICF. *Ann Rheum Dis* 2005;64:664-668.
66. Bellamy N, Kirwan J, Boers M i sur. Recommendations for a core set of outcome measures for future phase III clinical trials in knee, hip, and hand osteoarthritis. Consensus development at OMERACT III. *J Rheumatol* 1997;24:799-802.
67. GREES. Recommendations for the registration of drugs used in the treatment of osteoarthritis. Group for the respect of ethics and excellence in science (GREES): osteoarthritis section. *Ann Rheum Dis* 1996;55:552-557.
68. Altman R, Brandt K, Hochberg M i sur. Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society (OARSI). Results from a workshop. *Osteoarthritis Cartilage* 1996;4:217-243.
69. Dominick KL, Ahern FM, Gold CH, Heller DA. Health-related quality of life and health service use among older adults with osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2004;51(3):326-331.
70. Jordan J, Luta G, Renner J, Dragomir A, Hochberg M, Fryer J. Knee pain and knee osteoarthritis severity in self-reported task-specific disability: The Johnston County Osteoarthritis Project. *J Rheumatol* 1997;24: 1344-1349.
71. Jordan JM, Shulamit LB, Callahan LF, Kincaide JE, Konrad TR, De Friese GH. Self-reported arthritis related disruptions in sleep and daily life and the use of medical, complementary and self-care strategies for arthritis. *Arch Fam Med* 2000;9:143-149.
72. Creamer P, Lethbridge-Cejku M, Hochberg MC. Where does it hurt? Pain localization in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6:318-323.
73. Philbin EF, Ries MD, Groff G, Sheesley KA, French TS, Pearson TA. Osteoarthritis as a determinant of an adverse coronary heart disease risk profile. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:529-533.
74. Bellamy N, Kirwan J, Boers M, Brooks P, Strand V, Tugwell P i sur. Recommendations for a core set outcome measure for future phase III clinical trials in knee, hip and hand OA. Consensus development at OMERACT III. *J Rheumatol* 1997;24:799-802.
75. Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ* 2002;324:1417-1421.
76. Angst F, Aeschlimann A, Steiner W, Stucki F. Responsiveness of the WOMAC osteoarthritis index as compared with the SF-36 in patients with osteoarthritis of the legs undergoing a comprehensive rehabilitation intervention. *Ann Rheum Dis* 2001;60:834-840.
77. Fransen M, Edmonds J. Reliability and validity of the EuroQol in patients with osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:807-813.
78. Picavet HSJ, Heoymans N. Health related quality of life in multiple musculoskeletal diseases: SF-36 and EQ-5D in the DMC₃ study. *Ann Rheum Dis* 2004;63: 723-729.
79. Pouchot J, Joubert J, Bono I. Apport des instruments de mesure d'incapacité fonctionnelle et de qualité de vie dans l'arthrose. *Rev Rheum* 1995;62:56S-63S.
80. Mainard D, Guillemin F, Cuny C, Mejat-Adler E, Galois L, Delagoutte J. Evaluation à un an de la qualité de vie après arthroplastie totale de hanche et de genou. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 2000;86:464-473.
81. Mangione CM, Goldman L, Orav EJ i sur. Health related quality of life after elective surgery: measurement of longitudinal changes. *J Gen Intern Med* 1997;12:686-697.
82. Lieberman JR, Dorey F, Shekelle P i sur. Outcome after total hip arthroplasty. Comparison of a tradi-

tional disease-specific and a quality-of-life measurement of outcome. *J Arthroplasty* 1997;12:639-645.

83. Heck DA, Robinson RL, Partridge CM, Lubitz RM, Freund DA. Patient outcomes after knee replacement. *Clin Orthop* 1998;93-110.

84. Bellamy N, Watson Buchanan W, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or the knee. *J Rheumatol* 1988;15:1833-1840.

85. Lequesne MG. The algofunctional indices for hip and knee. *J Rheumatol* 1997;24:779-781.

86. Lizzio MM, Salli S, Gremese E, Zoli A, Ferraccioli GF. Functional indexes in osteoarthritis of the knee are significantly determined by the presence or not of synovitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl 3):96.

87. Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, Ekdahl C, Beynon BD. Knee-injury and osteoarthritis outcome score (KOOS): development of a self-administered outcome measure. *J Orthop Sports Phys Ther* 1998;78:88-96.

88. Pouchot J, Guillemin F, Coste J, Bregeon C, Sany J. Validity, reliability, and sensitivity to change of a French version of the arthritis impact measurement scales 2 (AIMS2) in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *J Rheumatol* 1996;23:52-60.

89. Guillemin F, Coste J, Pouchot J, Ghezail M, Bregeon C, Sany J. The AIMS2-SF: a short form of the Arthritis Impact Measurement Scales 2. French Quality of Life in Rheumatology Group. *Arthritis Rheum* 1997;40:1267-1274.

90. Ren XS, Kazis L, Meenan RF. Short-form Arthritis Impact Measurement Scales 2. tests of reliability and validity among patients with osteoarthritis. *Arthritis Care Res* 1999;12:163-171.

91. Rat A-C, Coste J, Pouchot J i sur. OAKHQOL: A new instrument to measure quality of life in knee and hip osteoarthritis. *J Clin Epidemiol* 2005;58:47-55.

92. Dziedzic KS, Thomas E, Hay EM. A systematic search and critical review of measures of disability for use in a population survey of hand osteoarthritis (OA). *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13:1-12.

93. Dexter P, Brandt K. Distribution and predic-

tors of depressive symptoms in osteoarthritis. *J Rheumatol* 1994;21:279-286.

94. Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM, Mallon KP. Knee osteoarthritis and physical functioning: evidence from the NHANES I epidemiologic follow-up study. *J Rheumatol* 1991;18:591-598.

95. Majani G, Giardini A, Scott A. Subjective impact of osteoarthritis flare-ups on patients' quality of life. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3(1):14.

96. Ethgen O, Vanparijs P, Delhalle S, Rosant S, Bruyere O, Reginster JY. Social support and health-related quality of life in hip and knee osteoarthritis. *Qual Life Res* 2004;13(2):321-330.

97. Smith SJ, Keefe FJ, Caldwell DS, Romano J, Baucom D. Gender differences in patient-spouse interactions: a sequential analysis of behavioral interactions in patients having osteoarthritic knee pain. *Pain* 2004;112(1-2):183-187.

98. Sharma L, Cahue S, Song J, Hayes K, Pai YC, Dunlop D. Physical functioning over three years in knee osteoarthritis: role of psychosocial, local mechanical, and neuromuscular factors. *Arthritis Rheum* 2003;48(12):3359-3370.

99. Salaffi F, Leardini G, Canesi B, on behalf of Gonarthrosis and Quality Of Life Assessment (GOQOLA) Study Group. Reliability and validity of the Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) Osteoarthritis Index in Italian patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11:551-560

100. Salaffi F, Piva S, Bareca C, Cacace E, Ciancio G, Leardini G, on behalf of Gonarthrosis and Quality of Life (GOQUALA) Study Group. Validation of an Italian version of the arthritis impact measurement scales 2 (ITALIAN-AIMS2) for patients with osteoarthritis of the knee. *Rheumatology* 2000;39:720-726

101. Salaffi F, Carotti M, Grassi W. Health-related quality of life in patients with hip or knee osteoarthritis: comparison of generic and disease-specific instruments. *Clin Rheumatol* 2005;24:29-37.

102. Gijssen R, Hoeymans N, Schellevis FG, Ruwaard D, Satariano WA, Van den Bos GAM. Causes and consequences of comorbidity: a review. *J Clin Epidemiol* 2000;54:661-674.

Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju
Klinička bolnica Split ♦ Marmontova 4 ♦ 21000 Split

PATOFIZIOLOGIJA OSTEOARTRITISA PATOPHYSIOLOGY OF OSTEOARTHRITIS

Tonko Vlak

Sažetak

Osteoarthritis (OA) je kronična, polagano progredirajuća bolest zglobne hrskavice i okolozglobnih struktura, koju karakterizira postepen nastanak zglobne boli, ukočenosti zgloba i ograničenost pokreta.

Muskuloskeletne bolesti su jedan od vodećih medicinskih, socijalnih i ekonomskih problema današnjice, a upravo je OA najučestalija među njima, karakteristična po svojoj incidenciji i utjecaju na promjenu kvalitete življenja.

Zbog toga u reumatologiji postoji veliki interes za sve aspekte te bolesti, a poglavito za patofiziologiju OA. Namjera ovog članka je bila da sagleda najvažnije aspekte patofiziološkog događanja u zglobu, jer poznavanje patofiziologije nam omogućava ispravno promišljanje terapijskih postupaka i farmakoterapije OA, usmjerenih na prevenciju, smanjenje simptoma i liječenje posljedica OA.

Ključne riječi

osteoarthritis, patofiziologija

Summary

Osteoarthritis (OA) is slowly evolving disease of articular cartilage degeneration characterized by the gradual development of joint pain, stiffness and limitation of motion.

Musculoskeletal diseases are growing medical, social and economic problem. OA among them takes leading position with incidence, morbidity and poor quality of life.

In the last few decades there is increasing interest for better knowledge of all aspects of the disease, especially with regard to its pathophysiology. This paper focuses the recent aspects of pathophysiology of OA, because knowledge of pathophysiology means the challenge for the clinician to find a way to best prevent articular cartilage degradation, preserve joint function, treat joint pain and treat concurrent inflammation.

Key words

osteoarthritis, pathophysiology

Uvod

Epidemiološki podaci, kao i oni o socio-ekonomskom značenju osteoartritisa (OA), nametnuli su potrebu za što boljim i preciznijim poznavanjem patofizioloških procesa u nastanku ove najraširenije reumatske bolesti današnjice.

Budući da u patofiziologiji ove bolesti postoji velik broj faktora koji uvjetuju njen nastanak, njihovo poznavanje i spoznaja o mehanizmima nastanka promjena na zglobnim strukturama, pomaže i u promišljanjima terapijskih postupaka za liječenje OA. Pri tome, na neke od rečenih faktora neće biti moguće utjecati, ali će neki od njih sigurno biti bolje kontrolirani, što su spoznaje o patofiziološkim događanjima u zglobu i okolozglobnim strukturama bolje razjašnjene. Uostalom, na kraju ovog

članka ćemo upravo temeljem spoznaja o patofiziološkim procesima moći reći da su nam one omogućile ispravno usmjerenje u terapijskim postupcima, a farmaceutskoj industriji poslužile kao smjernica za sintezu brojnih lijekova, koji se koriste u farmakoterapiji (liječenju) OA.

Poznavanje patofizioloških događanja u OA objašnjava nam prirodu bolesti te neke nesrazmjere između nastalih promjena u zglobu, kliničkog (ne)manifestiranja i pojave simptoma bolesti. Evidentno je da u patofiziologiji OA sudjeluje više faktora, koje je nemoguće simultano opisati, pa će učinak mehaničkih, enzimskih i bioloških učinaka na zglobnu hrskavicu i okolozglobne strukture u OA biti opisane pojedinačno.

Zglobna hrskavica

Nakon početnih oštećenja zgloba i degenerativnih promjena na zglobnoj hrskavici, bolest vrlo često asimptomatski napreduje, tako da su promjene na zglobnim strukturama nedvojbeno dokazane (artroskopski uočene uznapredovale degenerativne promjene zglobne hrskavice ili radiološki verificirano suženje zglobnog prostora uz nastanak osteofita) iako kod bolesnika ne postoje kliničke manifestacije.

Kao i kod ostalih reumatskih bolesti, tako i kod OA su vodeći simptomi bol i ispad funkcije. Često ostajemo iznenađeni, kada kod evidentno nastalih promjena na zglobu, bolesnik ipak ne trpi bol. To se javlja zbog toga što zglobna hrskavica nema svoju inervaciju već bolovi nastupe tek kada dođe do potpunog gubitka pokrovne hrskavice u nekim arealima zgloba ili kod difuznih oštećenja. Tada dolazi do involviranosti koštanih ili okolozglobnih struktura u patološko događanje, a kako i pokosnica i okolozglobne meke česti imaju bogatu mrežu osjetljivih vlakana, tek tada se pojavi bolnost u zglobu. Dakle, ne čudi da se značajno, pa i ireverzibilno oštećenje zglobne hrskavice, može dogoditi prije nego se pojavio klinički prepoznatljiv sinovitis i bol u zglobu.

Bolest nedvojbeno najčešće započinje na zglobnoj hrskavici, a njene strukturne i biokemijske promjene su upravo proporcionalne veličini i jakosti simptoma bolesti, ali nikada nije isključena ni mogućnost da bolest počne zbog promjena i u priležećoj kosti, sinoviji ili drugim okolozglobnim mekim tkivima. Posljedica toga i jesu promjene koje se vide na radiološkim prikazima, kada još nema kliničkih simptoma: subhondralna sklerozacija kosti te subhondralne cistične formacije u kosti (prate stupanj oštećenosti i nestajanja zglobne hrskavice). Dok sklerozacija priležeće kosti nastaje sukladno Wolfovom zakonu o remodeliranju kosti, dotle su cistične promjene posljedica prenošenja unutar zglobnog pritiska na subhondralnu kost, koji i određuje njihovu veličinu. Najčešće, upravo aktivni enzimski i biokemijski produkti ovih događanja na zglobnoj hrskavici i priležećoj kosti, dovode do (prvo akutnog, a potom i kroničnog) upalnog odgovora sinovije. Prepoznavanje tih elemenata i slijed biokemijskih događanja u zglobnim strukturama znači dobru podlogu za sprječavanje istih i dobar terapijski učinak.

Promjene koje zahvaćaju zglobove kod OA, bez obzira na to o kojem se zglobu radi, vrlo su slične. Ovisno o lokalizaciji zgloba, inicijalna događanja mogu biti različita (npr. statička opterećenja nosivih zglobova, traumatska događanja na zglobovima ruku i sl.), a i biokemijske promjene u svakom zglobu su vrlo slične i uvijek zahvaćaju dvije najvažnije komponente: proteoglikan i kolagen tip II. Kod zdrave i očuvane hrskavice, njene stanice proizvode veliki i proteoglikanima bogati matriks (osnovu), koji zajedno s vlaknastom

mrežom čini čvrsto, ali elastično tkivo, što je u stanju odoljeti ponavljanim mehaničkim opterećenjima i pritisku.

Kod patoloških događanja, bez obzira na njihove uzroke, postoji progresivna prorijeđenost hrskavičnog proteoglikana, koja prati stupanj patološke promjene na zglobu, a kompenzatorno djelovanje hondrocita, kao aktivnih sudionika u popravljaju nastale štete, je moguće samo do određene razine oštećenja-razrijeđenosti proteoglikanske strukture. Kada ta razina nadiđe njihovu kompenzatornu mogućnost, dolazi do značajnog gubitka postojećeg hrskavičnog matriksa. Mehanizam fluktuacije, uključujući i biosintezu u hondrocitima te razgradnju u ekstracelularnom matriksu, moraju zato biti jako dobro koordinirani, tako da se sadržaj proteoglikana u ciljnim tkivima održava u stalnoj ravnoteži. Hondrociti su odgovorni za kontroliranje ovih događanja, a pokazuju veliku osjetljivost za sadržaj proteoglikana matriksa koji ih okružuje (13). Normalna fluktuacija u zdravoj hrskavici uključuje proteoglikanski rascjep u regiji blizu zone označene kao G1 i ona predstavlja najvažnije mjesto na kojem se oslobađa veliki fragment, koji sadrži glukozaminoglikan - noseći fragment, odvajajući ga od njegovog mjesta za agregaciju. O ovom segmentu će biti više govora kod objašnjenja enzimskih mehanizama oštećenja zglobne hrskavice.

Strukturalne promjene koje nastaju na proteoglikanskim makromolekulama dovode do opadanja sadržaja hijaluronske kiseline, dolazi do smanjenja veličine samih proteoglikanskih monomera i redukcije njihove agregacije u oštećenom dijelu zglobne hrskavice. Zajedno s oštećenom strukturom kolagena tipa II, promjene u proteoglikanskom sadržaju matriksa dovode do pogoršanja funkcionalnog statusa zglobne hrskavice. Iako sadržaj kolagena tipa II kod nastalog OA ostaje jednak, povišena hidracija hrskavice i nastale ultrastrukturalne kolagenskih vlakana dovode do značajnih promjena u strukturi kolagena. Pri tome se uočava i porast sadržaja kolagena tipa I u pericelularnom području, što sugerira i nastalu promjenu u metabolizmu samih hondrocita. Početne promjene strukture zglobne hrskavice kod ranog OA - bubrenje i hidracija zglobne hrskavice mogu se pripisati razgradnji kolagenskog okvira, koji onda dopušta daljnju hidraciju hrskavičnog matriksa. Sinteza proteoglikana, naročito onih bogatijih hondroitin sulfatom, raste na početku bolesti, jer su zaštitni mehanizmi obnove hrskavice uništeni te nastaje sveukupna proteoglikanska razgradnja gomilanja na monomerima. Daljnjom razgradnjom kolagenskog okvira i prorijeđenjem proteina matriksa, pojavljuju se daljnje strukturalne promjene, što se onda očituje kao ljuštenje pokrova zglobne hrskavice, fibrilacija zglobne hrskavice i konačno - nastanak pukotina (fisura).

Mehanički faktori u patofiziologiji

Sve ove navedene promjene čine oštećenu zglobnu hrskavicu manje otpornom na pritisak ili mehanički stres te na zahvaćenom području vrlo brzo dolazi do gubitka hrskavičnog pokrova. Taj gubitak se kod OA događa ne samo zbog mehaničkih razloga, nego je jako bitno spoznati i onaj enzimima uvjetovan dio nastanka bolesti, budući da postoji uzajamno djelovanje u smjeru nastanka OA.

S biomehaničkog aspekta, hrskavica je nosivi materijal, podlozan i otporan ponavljajućim impulzivnim opterećenjima i pokretima. Ona ima ograničenu regenerativnu sposobnost, koja omogućava da usprkos mikro-oštećenjima nema ispada funkcije. Kada se to gleda s praktičnog gledišta, ljudski organizam napravi oko 3 milijuna koraka godišnje, što znači da ljudska zglobna hrskavica na nosivim zglobovima izdrži više od 100 milijuna ciklusa opterećenja tijekom života. Kod tako velikih i opetovanih opterećenja, jasno je da i vrlo mala promjena u biomehaničkim odnosima u zglobu može imati veliki učinak na trajanje hrskavične strukture. Mišićno-koštana tkiva se i inače pridržavaju Wolfvogovog zakona, tako da njihov oblik i struktura bivaju prilagođeni izdržavanju velikih mehaničkih zahtjeva. Iako je ovaj zakon izvorno bio usmjeren samo na kost, prihvaćeno je da ga se pridržavaju i zglobne hrskavice. Snaga i struktura zglobnih ploština mijenjaju se s povećanim lokalnim mehaničkim stresom. Pri tome postoji visoko značajna korelacija između gubitka čvrstoće hrskavice i sadržaja glukozaminoglikana s oštećenjem na kolagenskom okviru (Kempson 1979.). Brojne su studije koje su pokazale da značaj mehaničkog opterećenja (tjelesna masa) i starenja dovode do ubrzanog oštećenja zglobne hrskavice (Kempson 1979., Weightman 1976.), a i porast mehaničkog stresa rezultira promjenama u priležećoj kosti, što se manifestira kao lokalizirana promjena konture ili veće oštećenje subhondralne kosti, sukladno Wolfvogovom zakonu. Zanimljivi su kompenzatorni mehanizmi koštanog tkiva kod postojećeg oštećenja zglobne hrskavice, kada dolazi do rasta perifernih osteofita (znak prilagodbe kosti promijenjenom mehaničkom opterećenju) te lokalizirana trabe-

Biokemijski (enzimski) faktori u patofiziologiji

Kao i u većini biokemijskih događanja u živom organizmu, tako i kod OA postoji karakteristični kaskadni mehanizam događanja, koji dovodi do vrlo pravilnog aktiviranja pojedinih enzimskih skupina u novonastalim prilikama u zglobu. I dok je sinovija najvažniji izvor za bolest karakterističnih enzima kod reumatoidnog artritisa, u patofiziološkom slijedu događaja kod OA, hondrociti su ti koji se pojavljuju u ulozi najznačajnijeg faktora produkcije aktivnih enzimskih komponenti, odgovornih za bolest. Pri tome svi aktivirani enzimski faktori postaju, na specifičan način, odgovorni u kataboličkom procesu oštećenja hrskavičnog matriksa.

kularna hipertrofija na mjestima pojačanog opterećenja (Radin i sur 1984.). Poznavajući gornje patofiziološke mehanizme, očekivalo se da će do naprednijih degenerativnih promjena dolaziti na mjestu nastanka fisura zglobne hrskavice, ali se pokazalo da i kod mlađih, OA-om neoštećenih zglobova postoje fibrilacije i na neopterećenim područjima zgloba (Goodfellow i Bullough 1967., Waugh 1980.).

Zglobna hrskavica pokazuje još jednu osobinu u svezi mehaničkog opterećenja i patofizioloških promjena: pokazalo se da su mehanička opterećenja manje izražena kod linearnih nego kod miješanja klizajućih i rotirajućih pokreta. Naime, pokazalo se da postoji sposobnost prilagođavanja hrskavične strukture odolijevanju dominantnim opterećenjima, tako da se kolagenska vlakna svojom orijentacijom u hrskavici lakše prilagođavaju pokretima u kliznom i kutnom zglobu, nego u kliznom i rotirajućem zglobu, kada sile smicanja mogu djelovati preko njihove orijentacije i razdvojiti snopove kolagenih vlakana. Zbog toga manje oštećenja tijekom višegodišnje upotrebe nastaje na gležnju nego na zglobu kuka (Goodfellow i Bullough 1967.).

Ovakve karakteristike biomehaničkih promjena su vrlo bitne za nastanak OA. Prilikom nastanka oštećenja zglobne hrskavice, mjesto lokalnog omekšavanja i fibrilacije zglobne hrskavice ne nosi svoj uobičajeni udio zglobne snage kod pokrivanja drugim zglobnim tijelom - dodirnim područjem. To je razlog što dolazi do povećanja opterećenja susjednih područja zglobne hrskavice, a pri velikim pokretima zglobova, koji nose opterećeno dodirno područje, preko omekšanih zona mogu dovesti do širenja takvog omekšanog dijela hrskavice, dovodeći do razgradnje kataboličkim djelovanjem brojnih enzima, aktiviranih na mjestu najvećeg opterećenja i oštećenja. Sličnu hipotezu (Swann i Seedhom 1985.), da se oštećenje odnosi na povremenu preopterećenost hrskavice, koja više nije prilagođena visokom riziku mehaničkog stresa i može biti uzrokom uznapredovalog OA, eksperimentalno su potvrdili na patelo-femoralnom zglobu.

Matriks metaloproteinaze (MMPs) pri tome imaju jednu od vodećih uloga u oštećenju hrskavične osnove zgloba, a jedna od njih - kolagenaza (MMP-1) se smatra odgovornom za razgradnju kolagenske mreže u osteoartrotski izmijenjenoj hrskavici. Utvrđeno je da se razina kolagenaze može smatrati proporcionalnom stupnju oštećenja zglobne hrskavice kod OA, kako u eksperimentalnim modelima, tako i kod ljudi. Neutralne metaloproteinaze matriksa (MMPs) su vjerojatno uključene u mnoge aspekte ekstracelularne razgradnje matriksa, a glavne MMPs se izlučuju stanicama u neaktiviranom, latentnom obliku. To zahtjeva njihovo aktiviranje u ekstracelular-

nom matriksu, što uključuje strukturalne preinake i proteolitski rascjep s redukcijom molekularne težine. Tako nastaje aktivni enzim, a aktiviranje se *in vitro* postiže tripsinom ili s aminofenil živinm acetatom (APMA). Oni pretvaraju proenzim u aktivni enzim ili kataliziraju proteinsku preraspodjelu, koja dovodi do autokatalitičkog rascjepa i samo-aktiviranja. Fiziološki mehanizam aktiviranja, nije u cijelosti utvrđen, ali se pretpostavlja da uključuje jednu metaloproteinazu, koja onda aktivira ostale, slično kao što je gelatinaza glavni aktivator pokolagenaze. Ostali tipovi proteinaze, kao što su plazminogen aktivator, mogu također katalizirati aktiviranje metaloproteinaze.

Osim aktiviranja, kontrola enzimskih aktivnosti se postiže i inhibiranjem metaloproteinaze, prirodnim enzimskim inhibitorima u tkivu (TIMP), kao što su TIMP 1-4, koji se vezuju za aktivne enzime i ireverzibilno ih onesposobljavaju. Uobičajeno je da postoji višak TIMPs-a u ekstracelularnom matriksu, tako da se aktivirani enzimi brzo inhibiraju. Njih proizvode stanice koje izlučuju proenzime i oni imaju selektivno djelovanje. Tako TIMP-3 inhibira agrekanaze (ADAM-TS4 i 5), koje nisu inhibirane od drugih TIMPs-a.

Na taj način je veličina lokalne aktivnosti proteinaza u matriksu pod čvrstom kontrolom, a može se regulirati na nekoliko načina: proizvodnja latentnih proenzima je raznolika, ovisno o okolnostima u tkivu; proizvodnja i raspoloživost raznih aktivatora proenzima može biti raznolika; proizvodnja specifičnih inhibitora može varirati.

Uloga citokina

Izuzetno važnu ulogu u patofiziološkim događanjima u OA imaju citokini, koje poznajemo iz sličnih aktivnosti kod upalnih reumatskih bolesti. Tu prvenstveno mislimo na interleukin (IL) -1 i tumor nekroza faktor (TNF) α , za koje se zna da oni ne samo da stimuliraju hondrocyte u procesu razgradnje matriksa, nego uzrokuju i inhibiciju proteinske sinteze. Tako imaju dvostruko djelovanje u razrjeđivanju sadržaja agrekana zglobne hrskavice. Ovi citokini induciraju i nastanak proteinaza (agrekana) ADAM-TS4 i ADAM-TS5 u hondrocytima. U nazočnosti IL-1 i TNF α , fragmenti agrekana oslobođeni iz hrskavice se još opsežnije razrađuju od onih, oslobođenih u prirodnoj fluktuaciji, a sveukupna količina razgrađenih agrekana se povećava i dovodi do povećanja proteolitičkih procesa u matriksu s rascjepom na nekoliko dodatnih mjesta unutar područja agrekana s pripojenim hondroitin sulfatom. Ovakav gubitak strukture prethodi oštećenju i gubitku fibrilarnog kolagenog matriksa. Sinergetičko djelovanje s IL-1 i TNF α imaju i ostali inflamatorni citokini, ako što su onkostatini M i IL-17, što dodatno pojačava proces oštećenja zglobne hrskavice u OA. Tu postoji i povratna sprega, jer su učinci IL-1 i TNF α stimulirani i pojačani upravo s IL-17 i onkostatinom M (IL-6) te fragmenima fibronektina, usprkos nasto-

Osim lokalnih, postoje i mehanizmi s općim djelovanjem, tako da su različiti oblici metaloproteinaza inhibirani i općim inhibitorima proteinaze u serumu, kao što je α -2 makroglobulin. Tako postoje mehanizmi sprječavanja proteinaza da uzrokuju raširenija oštećenja tkiva, kada izmaknu lokalnoj kontroli, što se može dogoditi u sklopu OA.

I čitav niz ostalih aktivnih enzima, koji sudjeluju u razgradnji oštećene zglobne hrskavice u OA, kao stromelizin (MMP-2) i gelatinaze (MMP-7 i MMP-9), koji su nedvojbeno identificirani kao važni proteolitički čimbenici (enzimi), u oštećenoj hrskavici kod OA pokazuju da su njihove razine uvijek u pozitivnoj korelaciji sa stupnjem oštećenja ljudske zglobne hrskavice.

Iako fiziološki mehanizmi, putem uravnoteženja inhibicije i aktivacije, kontroliraju biološku aktivnost MMPs, nije svaki put moguće tu ravnotežu uspostaviti. Koji su to endogeni i egzogeni faktori koji tu ravnotežu poremete možemo predmnijevati, poznavajući sve rizične faktore u patofiziologiji OA. Naime, u ljudskom organizmu postoje barem dva tkivna inhibitora MMP (TIMP-1 i TIMP-2) odgovornih za sprječavanje kataboličkog djelovanja na hrskavični matriks. U osteoartrotski izmijenjenoj hrskavici nedvojbeno postoji neuravnoteženost između sinteze TIMP i MMPs, pa relativna manjkavost učinka inhibitora pogoduje kataboličkom učinku MMP na razgradnju hrskavične osnove.

janju antiinflamatornim citokinima IL-4 i IL-13 da svojim inhibitornim djelovanjem spriječe nastali proces (Cleaver 2001.).

Pretpostavlja se da učinci citokina na ljudsku zglobnu hrskavicu u OA, čiji je tijek tipično polagan i progresivan, mogu nastati primarno iz opstrukcije sinteze agrekana, čak i prije nego zbog povećanja razgradnje matriksa.

Dakle, pokazalo se da IL-1 i TNF α imaju važne učinke na zglobnu hrskavicu, iako osjetljivost ljudske hrskavice na ove citokine opada s godinama. Njihov učinak na inhibiciju sinteze proteoglikana i stimulaciju razgradnje proteoglikanskog matriksa u tijeku OA je od velikog značaja za patofiziologiju bolesti, kada postoji sinergetičko djelovanje sa svim ostalim faktorima nastanka OA, uz nastanak jednog zatvorenog kruga, kada aktivacija jednih mehanizama dovodi do pojačanja aktivnosti drugih, a sve sa zajedničkim lošim učinkom na zglobnu hrskavicu i okolozglobne meke česti, karakteristične za OA.

I faktor rasta, IGF-1, ima značajnu ulogu u sintezi i katabolizmu zglobne hrskavice, odnosno u nastanku patoloških promjena kod poremećene homeostaze. On je jedan od glavnih medijatora rasta hrskavice, ali kao što može stimulirati sintezu proteoglikana, može i reduci-

rati omjer katabolizma proteoglikana. Iako ljudski zglobni hondrociti pokazuju pad u osjetljivosti na IGF-1 sa starenjem, njegova uloga u nastanku OA je nedvojbeno, poglavito u suradnji poremećenim djelovanjem ostalih

Životna dob kao faktor patofiziologije OA

Kada se gledaju izolirano, promjene koje nastaju sa starenjem na zglobnoj hrskavici, bitno su različite od onih karakterističnih za OA. One su različite od tipičnih promjena za OA, ali pružaju opravdanu sumnju da njihovo postojanje povećava i osjetljivost starije hrskavice na oštećenje koje izazivaju naprijed spominjani mehanički i enzimski faktori. Dob određuje i sastav ekstracelularnog matriksa, kao i distribuciju hondrocita te njihovu reakciju na vanjske faktore (citokini).

Hondrociti

Zonske promjene u distribuciji hondrocita, karakteristične za starenje, uočljivije su od samog smanjenja broja hondrocita, tako da se njihov broj u površinskim slojevima smanjuje, u odnosu na porast u celularnom sadržaju dubljih slojeva.

Ekstracelularni matriks

Sa starenjem nastaje i pad u hidraciji matriksa s odgovarajućim porastom u kompresivnoj ukočenosti

Zaključak

Nedvojbeno je da u patofiziologiji OA postoji velik broj faktora koji uvjetuju njen nastanak. Njihovo poznavanje i spoznaja o mehanizmima nastanka promjena na zglobnim strukturama, pomaže i u promišljanjima terapijskih postupaka za liječenje OA. Pri tome, na neke od rečenih faktora neće biti moguće utjecati, ali će neki od njih sigurno biti bolje kontrolirani, što su već pokazale spoznaje o patofiziološkim događanjima u zglobu i oko zglobnim strukturama kod kroničnog artritisa i OA. Kontrolirani učinak na neke od njih, ponajprije na IL-1 i TNF α , humanim monoklonalnim antitijelima protiv TNF α , značajno ublažava kliničku manifestaciju bolesti i popravljiva laboratorijske nalaze, kao i učinkom rekombinirajućeg IL-1 receptor agonista. Djelovanje IL-1 i TNF α , aktivnih citokina u nastanku OA, na zglobne hondrocite će pri tome biti kontrolirano takvim mehanizmima učinka lijeka, ali i mrežom interakcija, uključujući i konkurentne učinke lokalnih antiinflamatornih citokina, lokalnih i cirkulirajućih faktora rasta. Neki drugi ljekoviti pripravci, za koje se zna da kočenjem sinteze nekroza faktora $\kappa\beta$ (NF $\kappa\beta$), npr. od strane glukozamin sulfata, objašnjavaju i njegov učinak na OA, jer se upravo NF

faktora rasta, kao što su epidermni faktor rasta, fibroblast faktor rasta i TGF - β , poglavito što se zna da u fiziološkim prilikama on inhibira i učinke inflamatornih citokina, IL-1 i TNF α , na hondrocite.

matriksa hrskavice, što doprinosi činjenici da hrskavica trpi reverzibilne deformacije nakon opterećenja i može se dogoditi da nastane povišena transmisija sila na subhondralne koštane strukture. Postoji i porast stabilnih kolagenskih unakrsnih veza u ekstracelularnom matriksu.

Proteoglikani

Gomilanje proteoglikana pod štetnim utjecajem proteolitskog oštećenja vezivnog proteina dovodi do pada broja raspoloživih spojnih mjesta za hijaluronan. Dolazi i do povećanja sadržaja zone slobodnog hijalurona na u veznoj regiji (G1).

Starenjem dolazi i do porasta heterogenosti proteoglikana, opće redukcije u veličini proteoglikana, povećanog omjera keraten sulfata prema hondroitin sulfatu. Promjene vezane uz dob su evidentne i u reakciji ljudske hrskavice na citokine, naročito na IL-1, ali su manje izražene nego kod mlađih osoba.

$\kappa\beta$ smatra jednim od bitnih faktora odgovornog za upalu i degradaciju hrskavične strukture u OA. Hipotetskim inhibiranjem sinteze NF $\kappa\beta$, od strane glukozamin sulfata, inhibira se loš učinak superoksida, učinak IL-1 i djelovanje na MMPs na zglobnu hrskavicu i nastanak OA, budući da se sve to aktivira baš učinkom NF $\kappa\beta$.

Dakle, upravo temeljem spoznaja o patofiziološkim procesima može se reći da su nam oni omogućili ispravno usmjerenje u terapijskim postupcima i farmakoterapiji (liječenju) OA.

Poznavanje patofizioloških događanja u OA objašnjava nam prirodu bolesti te neke nesrazmjere između nastalih promjena u zglobu, kliničkog (ne)manifestiranja i pojave simptoma bolesti. Evidentno je da u patofiziologiji OA sudjeluje više faktora (mehanički, enzimski i biološki) čiji je učinak simultan na zglobnu hrskavicu i oko zglobne strukture u nastanku OA.

U kliničkom smislu, manifestacija otekline, boli, topline, crvenila i ispada funkcije, pet karakterističnih obilježja patološkog događanja koje zovemo upalom, kod degenerativno promijenjenih struktura zgloba, daje nam za pravo da ovu bolest zovemo osteoartritisom.

Literatura

1. Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, van de Berg WB, Bresnihan B. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1263-1267.
2. Boyce AT, Placey JE, Sohn P, Serra R. TGF- β

signaling affects protein trafficking in articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11(Suppl A):2.

3. Bruyere O, Compere S, Rovati LC, Deroisy R, Reginster JY. Five year follow up of patients from previ-

ous 3 year randomised, controlled trial of glucosamine sulfate in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11(Suppl A):10.

4. Buckwalter JA. Osteoarthritis and articular cartilage use, disuse and abuse: experimental studies. *J Rheumatol* 1995;22(Suppl. 43):13-15.

5. Cancedda R., Cancedda FD, Castagnola P. Chondrocyte differentiation. *Int Rev Cytol* 1995;159:265-359.

6. Ćurković B. Osteoarthritis. *Reumatizam* 1999;46(2):12-14.

7. Eyre DR, Wu JJ, Woods PE, Weis MA. The cartilage collagens and joint degeneration. *Br J Rheumatol* 1991;30(Suppl. 1):10-15.

8. Eyre DR, Wu JJ. Collagen structure and cartilage matrix integrity. *J Rheumatol* 1995;22(Suppl. 43):82-5.

9. Hardingham TE, Bayliss MT, Rayan V, Noble DP. Effects of growth factors and cytokines on proteoglycan turnover in articular cartilage. *Br Journal Rheumatol* 1992;31(Suppl. 1):1-6.

10. Lewthwaite J. The role of TNF α in the induction of antigen-induced arthritis in the rabbit and the antiarthritic effect of species-specific TNF α neutralising monoclonal antibodies. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:366-74.

11. Liacini A, Sylvester J, Zafarullah M. Inhibition of proinflammatory cytokine-induced matrix metallopro-

teinase and ADAM-TS4 gene induction by triptolide. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11(Suppl A):121.

12. Lohmander LS, Neame PJ, Sandy JD. The structure of aggrecan fragments in human synovial fluid: evidence that aggrecanase mediates cartilage degradation in inflammatory joint disease, joint injury and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:1214-22.

13. Morales TI, Hascall VC. Factors involved in the regulation of proteoglycan metabolism in articular cartilage. *Arthritis Rheum* 1989;32:1197-201.

14. Murphy G. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Acta Orthoped Scand* 1995;66 (Suppl. 26):55-60.

15. Ratiner B, Gramas DA, Lane NE. Osteoarthritis. In: Weisman Mh, Weinblatt ME, Louie JS. eds. *Treatment of the rheumatic disease*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders. 2001:461-486.

16. Struglics A, Larsson S, Pratta MA, Kumar S, Lohmander S. Characterization of aggrecan fragments in synovial fluid in human osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11(Suppl A):91.

17. Wluka AE, Wang Y, Davis SR, Cicuttini FM. Tibial plateau size is related to grade of joint space narrowing and osteophytes in healthy women and in women with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1033-1037.

18. Wolf J. *The law of bone remodeling*. Springer Verlag. 1986.

Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju
KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

OSTEOARTRITIS - RADIOLOŠKE MOGUĆNOSTI PRIKAZA OSTEOARTHRITIS - RADIOLOGY IMAGING

Kristina Potočki

Sažetak

Osteoarthritis je degenerativni artritis. Radiološki je karakteriziran suženjem zglobnog prostora, sklerozom subhondralne kosti te formiranjem cističnih promjena i osteofita.

Ključne riječi

osteoarthritis, radiološki prikazi

Summary

Osteoarthritis is degenerative arthritis. On radiograms it is characterised with joint place narrowing, subchondral bone sclerosis, and formation of cystic and osteophitic changes.

Key words

Osteoarthritis, radiology imaging

Degenerativni artritis nastaje na bilo kojem tipu zglobova: sinovijalnom, hrskavičnom ili fibroznom, a osteoarthritis sinovijalnog zgloba. Može biti idiopatski, primarni ili sekundarni (1). U starijoj životnoj dobi povećava se broj zglobova zahvaćenih osteoartritisom. Karakteriziraju ga progresivni gubitak zglobne hrskavice, što se radiološki manifestira redukcijom zglobnog prostora, subhondralnom sklerozom i osteofitima.

Normalna zglobna hrskavica sinovijalnog zgloba sastoji se od hijaline hrskavice. Čine ju hondrociti okruženi ekstracelularnim matriksom koji se sastoji od različitih makromolekula, među kojima su najznačajnije proteoglikani i kolagen. Hrkavica štiti subhondralnu kost od opterećenja. Smatra se da su degenerativne promjene zglobnoj hrskavici rezultat prevelikog opterećenja zdravog zgloba ili normalno opterećenog manje vrijednog zgloba. Zglobna hrskavica prestaje biti glatka, postaje grube površine, mrežolika s napuklinama koje ju čine mekom I dolazi do suženje zglobnog prostora. Zglobna kapsula, koja se sastoji od debljeg vanjskog sloja fibrozne kapsule i nježnog unutarnjeg sloja sinovije, formira zglobnu šupljinu.

Sinovijalna membrana je bogato vaskularizirana, obavija neartikularne dijelove sinovijalnog zgloba te intraartikularno smještene ligamente i tetive. Sinovija prekriva i intrakapsularne dijelove kosti. Normalna je sinovija blijedo ružičasta, glatka i sjajna, a sastoji se od jednog do tri sloja sinovijalnih stanica. Promjene sinovije

sastavni su dio osteoartritisa. Sinovitis je rani oblik artritisa koji se manifestira oteklinom, često crvenilom, bolom i ograničenošću pokreta. Analiza sinovije ukazuje na ranu proliferaciju i venoznu stazu s edemom, slobodnim eritrocitima u sinovijalnoj tekućini te hemosiderinom u intersticiju, što je znak povećane permeabilnosti. U kasnijoj fazi artritisa nalazimo fibrozne promjene sinovijalne membrane (2).

Promjene zglobne hrskavice imaju karakteristične radiološke promjene. Patohistološki nalaz neravnosti i erozija hrskavične površine radiološki se manifestira lokaliziranim suženjem zglobnog prostora. Povećani broj stanica i hipervaskularizirana subhondralna kost radiološki se prikaže kao sklerotično eburnizirano područje zglobnog tijela. Sinovitis s izljevom podiže tlak unutar zglobnog prostora što u osteopeničnoj ili osteoporotičnoj kosti formira subhondralne ciste. Revaskularizacija dijelova hrskavice i istezanje kapsule zgloba radiološki se manifestira formiranim osteofitima. Oslabljene trabekule sklone su kolapsu te tako nastane kompresijska fraktura. Nastali koštano-hrskavični fragmenti predstavljaju intraartikularna slobodna zglobna tijela - "zglobne miševе". Slabost tetiva i ligamenata te zglobne kapsule s pucanjem pojedinih niti mijenja anatomske odnose zglobova i nastaju subluksacije i luksacije.

Mnogi istraživači vjeruju da primarni osteoarthritis, primjerice kuka, nastane zbog neprepoznate kongenitalne ili razvojne anomalije.

Osteoartritisom je najčešće zahvaćeno koljeno, pa kuk, a na ruci distalni interfalangealni zglobovi i baza palca. Zglob je bolan, reduciranih pokreta uz krepitacije i promjenu izgleda zglobnih tijela. Razvijeni osteofiti osnovni su nalaz osteoartritisa, a predstavljaju koštane apozicije rubova zgloba prekrivene hrskavicom koja s vremenom okošta (3).

Heberdenovi čvorići, palpabilni osteofiti distalnih interfalangealnih zglobova, karakteristični su za žensku populaciju. Kako bolest napreduje slabi subhondralna kost koja postaje sklona kolapsu te nastane subhondralna fraktura.

Brojni su etiološki razlozi nastajanja osteoartritisa, a od važnosti su genetska predispozicija, debljina i ponovljena trauma (4,5).

Sekundarni osteoartritis razvije se u bolesnika koji imaju nestabilne zglobove ili boluju od upalne bolesti kostiju i zglobova, pa je degenerativna bolest uvjetovana i biokemijskim promjenama artikulacijske hrskavice sinovijalnih zglobova (6).

Erozivni primarni osteoartritis karakteriziran je upalnom reakcijom, erozijama i katkada koštanom ankilozom. Češći je u žena u postmenopauzi, a može imati nasljednu komponentu. Glavna razlika između reumatske upalne bolesti i osteoartritisa je u tipu erozija i mjestu nastanka. Osteoartritis je bilateralni simetrični proces kao i reumatoidni artritis, no zahvaća prvo interfalangealne, posebice distalne interfalangealne zglobove šake. Reumatoidni artritis svoje prve promjene ima na radiokarpalnom zglobu i stiloidu ulne, odnosno glavi pete metatarsalne kosti stopala. Psorijatični artritis, uz dobru mineralizaciju, zahvatit će asimetrično distalne interfalangealne zglobove šaka odnosno interfalangealni zglob palca na stopalu. Nalazimo periostozu dijafiza falanga, kao bolest enteza, oteklina mekih česti jednoliko zahvaća cijeli prst koji se opisuje zadebljan "poput kobasice", dok je kod reumatoidnog artritisa oteklina paraartikularno locirana i lobulirana.

Erozije osteoartritisa su centralno smještene što ih razlikuje od rubnih erozija reumatoidnog artritisa koje se stvaraju na graničnim zonama artikulacijske površine, onih neprekrivenih hijalinom hrskavicom. Reumatoidni artritis uvijek stvara rubne erozije, manjak tkiva, dok psorijatični artritis stvara rubne apozicije, višak tkiva, posebice na hvatištu tetiva i ligamenta.

Seronegativne spondiloartropatije karakterizirane su održanom mineralizacijom, s početkom bolesti, asimetričnim zahvaćanjem te prvim promjenama na distalnim interfalangealnim zglobovima (DIP) i interfalangealnom (IP) zglobu palca na nozi uz primarnu afekciju aksijalnog skeleta. Prvi klinički znaci koji dovode bolesnika na pregled su bol sakroilijakalnih zglobova i torakolumbalnog prijelaza s radiološki vidljivim karakterističnim promjenama skveringa i sindezmoftima te paravertebralnim kalcifikacijama (7,8).

U razlikovanju primarnog osteoartritisa važno je napomenuti da se na opterećenom i neopterećenom dijelu zgloba nađu različite promjene. Tako opterećeni dio zgloba pokazuje subhondralnu sklerozu i cistične promjene, a u dijelu zgloba bez opterećenja formiraju se osteofiti (9).

Osteoartritis je karakteriziran gubitkom zglobnog prostora na mjestu najvećeg opterećenja, dok upalna reumatska bolest ima jednoliko suženje zglobnog prostora. S progresijom oštećenja hrskavice naglašena je sklerozu subhondralne kosti uz suženje intraartikularnog prostora. Cistične promjene karakterističan su nalaz osteoartritisa. Multiple su, različite veličine, dimenzija od 2 do 22 mm u promjeru, mogu i ne moraju komunicirati sa zglobnim prostorom. Povećan intrartikularni tlak može dovesti do formiranja sinovijalne hipertenzivne ciste koja nastaje tako da sinovijalna tekućina prolazi kroz pukotine artikulacijske hrskavice i sekundarno resorbirane trabekule te pravi volumenom nešto veće cistične formacije sklerotičnog ruba.

Okoštale rubne apozicije i sklerozu subhondralne kosti s kolapsima dovode do luksacije i sublüksacije zglobova koji su obično zadebljani i otečeni zbog izljeva. U zglobnom prostoru može se naći hondrokalcinoza te periartikularne nakupine hidroksiapatita.

Kellgren i Lawrence su objavili i primijenili klasifikaciju radioloških promjena osteoartritisa koljenskih zglobova, koja je doživjela dosta kritike zbog stupnjevanja dvojbena osteofita. Godinama je ta metoda bila "zlatni standard" klasifikacije osteoartritisa koljenskih zglobova koristeći osteofite i njihove dimenzije kao prediktor bola u zglobu (10).

Klasificirati se može nalaz na šakama prema Heberdenovim i Bouchardovim čvorićima, erozijama interfalangealnih zglobova te prvog karpometakarpalnog zgloba. Osteoartritis može biti generalizirani ako su zahvaćena tri ili više ekstraspinalna zgloba. Postoje dva tipa generaliziranog osteoartritisa, nenodalni kojeg češće nalazimo u muškoj populaciji s afekcijom PIP zglobova, bez nasljedne komponente te nodalni tip koji prevladava u ženskoj populaciji uz tendenciju nasljeđivanja i dominantan je na DIP zglobovima (11).

Klasična radiološka obrada šaka standardnim snimkama kod osteoartritisa pokazuje suženje zglobnog prostora, subhondralnu sklerozu, cistične promjene i osteofite. Porast osteofita znak je progresije bolesti, a njihovom frakturom nastanu slobodna zglobna tijela.

Kompjutorizirana tomografija rijetko se koristi kao dijagnostički postupak, no važna je u određivanju promjena položaja zglobnih tijela za analizu koštanih fragmenata ili prije operacijskog zahvata za prikaz odnosa konveksnog i konkavnog zglobnog tijela. Današnji moderni CT uređaji mogu zglob prikazati u 2D i 3D tehnici, a "plastični" prikaz zglobnih tijela pruža bolju prijeoperacijsku pripremu.

Ultrazvuk je koristan u zglobno-koštanoj dijagnostici kao početak obrade jer jednostavno razlikuje tekuće od solidnog tkiva. Dobar je za analizu sinovijalnih cista i ukazuje na promjene u mekim tkivima, muskulaturi, tetivnim ovojnica, tetivama i ligamentima. Važna je metoda u razlikovanju i dijagnozi duboke venske tromboze, za promjene u poplitealnoj fosi kod sumnje na poplitealnu Beckerovu cistu i njenu disekciju (12). U obradi bolnog ramenog obruča dobar je za analizu promjena manšete rotatora. Ultrazvučno se mogu pregledavati i promjene na širini lumena krvnih žila.

Petna kost koristi se za pregled kod sumnje na osteoporozu. Glavna prednost ultrazvuka je što ne koristi ionizirajuće zračenje, relativno je jeftina, a uređaj ne zahtijeva posebno uređen prostor.

Scintigrafija je osjetljiva metoda za diferenciranje reaktivnog koštanog edema. Pokazat će pojačano nakupljanje radiofarmaka i prije nego se promjene vide klasičnom radiološkom obradom. Pretraga nije specifična jer se nakupljanje radiofarmaka nađe kod različitih hipervaskulariziranih zglobnih bolesti (13).

Magnetska rezonanca (MR) korisna je i osjetljiva metoda u analizi (14) početnih upalnih promjena, početnih erozivnih koštanih promjena i promjena u mekim tkivima, hrskavicama, tetivama i to kod bolesnika bez jasno manifestne bolesti. Taj nalaz uključuje i promjene na diskovertebralnim spojevima, a prikazuje se povišenim intenzitetom signala na T2 sekvencama što govori za edem kosti ili vaskularizaciju fibroznog tkiva.

MR ima značajnu ulogu u ranoj dijagnostici promjena na sakroilijakalnim zglobovima (15). Imbibicija sinovije paramagnetskim kontrastnim sredstvom ukazuje na aktivnost bolesti, a korisna je i u praćenju postignutog efekta terapije. Magnetska rezonancija je prva metoda koja je omogućila prikaz zglobne hrskavice, jasno pokazuje debljinu hrskavičnog pokrova, njenu strukturu i morfologiju, a korištenje pravilnih sekvenci prikazuje degenerativne promjene hrskavice (16).

Klasična radiološka obrada važna je kod sumnje na osteoartritis jer uz kliničku sliku i laboratorijske nalaze

omogućuje uvid u izgled i položaj zglobnih tijela, koštanu strukturu i mineralizaciju. Treba imati na umu mogućnost kombinacije više artropatija na jednom zglobo te kombinacije s reumatskim upalnim bolestima, što onda objašnjava različitost radioloških promjena pojedinih zglobova.

Promjena unutarnjeg odnosa zglobnih tijela kao što su rupture meniska ili slobodna zglobna tijela komplikiraju osteoartritis i zahtijevaju artroskopski zahvat. Prije artroskopije potrebno je učiniti magnetsku rezonanciju ako klinička slika ukazuje na promjene hrskavice, meniska i ligamenata ili kapsule zgloba. Ako klinička slika upućuje na koštane promjene, potrebno je učiniti kompjutoriziranu tomografiju, koja je bolja metoda za prikaz koštanih struktura.

Magnetska rezonancija zamijenila je danas u potpunosti artrografiju (17).

Kombinacija ultrazvuka, kompjuterizirane tomografije i magnetske rezonancije odgovara na sva dijagnostička pitanja, položaje zglobnih tijela, strukture i mineralizacije uz prikaz mekotkivnih dijelova zgloba i to kapsule zgloba meniska i ligamentarnih sveza, tetiva i tetivnih ovojnica. Cijena koštanja pojedine pretrage, a ni uređaja nije ista, kao ni informacija koju pruža. Važna je stoga suradnja kliničara koji prati bolesnika i radiologa, klinički upit te potom izbor najbolje metode koja će na postavljeni upit dati cjeloviti ili najbolji odgovor. Kod pitanja tumorskog procesa koristit će se i metode nuklearne medicine te citološko ili histološko uzimanje i analizu materijala.

U poplavi mogućih metoda ne znači da će uvijek najskuplja metoda dati najbolji odgovor, pa samo zajednički rad i izbor metode postavlja dijagnozu i omogućuje terapiju.

Rana korekcija lošeg položaja zglobnih tijela usporava ili sprječava razvoj osteoartritisa. Zamjena zglobnih tijela, posebice kuka i koljena, daje dugotrajnu dobru prognozu funkcije. Totalna artroplastika zgloba predstavlja dobar izbor kod artritisa zahvaćenog zgloba u pacijenata iznad 50, odnosno 60 godina života. Artrodeza je prestala biti metoda izbora u liječenju osteoartritisa.

Literatura

1. Resnic D, Kransdorf MJ. *Bone and Joint Imaging*. 3rd ed. Elsevier Saunders. 2005
2. Hayes CW, Conway WT. Evaluation of articular cartilage: Radiographic and cross-sectional imaging techniques. *Radiographics* 1992;12:409,
3. Resnick D, Niwayama G. Entheses and enthesopathy: Anatomical, pathological, and radiological correlation. *Radiology* 1983;146:1.
4. Beltran J. Diagnostic Challenges in Musculoskeletal Radiology. *Radiologic Clinics of North America* 2005;43(4).
5. Škarica R, Potočki K. *Radiološki atlas reumatskih bolesti*. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga. 1989.
6. Skinner HB, ed. *Current Diagnosis and Treatment Orthopedics*. Appleton and Lange Co. 1995.
7. Dalinka MK, Kricun ME, Zlatkin MB, et al. Modern diagnostic imaging in joint disease. *Am J Roentgenol* 1989;152:229.
8. Boegard T, Jonsson K. Radiography in osteoarthritis of the knee. *Skeletal Radiol* 1999;28:605.
9. Kindynis P, Haller J, Kang HS, et al. Osteophytes of the knee: Anatomic, radiologic, and pathologic investigation. *Radiology* 1990;174:841.
10. Hart DJ, Spector TD. Kellgren & Lawrence grade 1 osteophytes knee doubtful or definite? *Osteo-*

arthritis and Cartilage 2003;11:149-150.

11. Rottensten K. Monograph Series on Aging - related diseases. IX: Osteoarthritis. *Chronic Diseases in Canada* 1997;17(3):

12. Bui Mansfield LT, Youngberg RA. *Baker Cyst*. May 2004.

13. De Maeseneer M, Lenchnik L, Everaert H, et al. Evaluation of lower back pain with bone scintigraphy and SPECT. *Radiographic* 1999;19:901.

14. McQueen FM. Magnetic resonance imaging

in early inflammatory arthritis: what is its role? *Rheumatology* 2000;39:700-706.

15. Brent LH. *Ankylosing Spondylitis and Undifferentiated Spondyloarthropathy*. February 2004

16. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002;61.

17. Rubin DA. Magnetic resonance imaging of chondral and osteochondral injuries. *Top Magn Reson Imaging* AJR1998;9:348.

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju ♦ KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE OSTEOARTRITISA NONPHARMACOLOGICAL TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

Đurđica Babić-Naglić

Sažetak

Nefarmakološko liječenje dio je svih smjernica za liječenje osteoartritisa (OA) kuka ili koljena, a može se sažeti na vježbe, elektroterapiju i termoterapiju, primjenu ortopedskih pomagala, promjenu načina života (redukcija tjelesne težine, navika vježbanja, adaptacije), edukaciju, psihološku i socijalnu potporu. Vježbe i redukcija tjelesne težine mogu se svrstati u temeljno liječe-

nje OA jer dugoročno mijenjaju funkcionalni ishod. Elektroterapijski i termoterapijski postupci su pomoćne metode u fazama egzacerbacije bolesti i pripremi zgloba za pokret. Rano prepoznavanje OA kuka ili koljena, prevencija komplikacija, edukacija bolesnika i trajno prihvaćanje kućnog programa vježbi može prevenirati ili odgoditi nastup nesposobnosti.

Ključne riječi

osteoarthritis, nefarmakološko liječenje, vježbe

Summary

Nonpharmacologic treatment is part of all guidelines for treatment of osteoarthritis (OA) and consist of exercises, electrotherapy/thermotherapy, application of orthotic devices and braces, changes of life style (reduction of body weight, adherence to exercises, adaptations in home or work environment), education and psychosocial support. Exercises or particularly adherence to exer-

cises have impact on long term functional outcome and play a key role in overall treatment of OA. Electrotherapy/thermotherapy are passive methods that prepare joint for motion and usually used in flare-up phases of disease. Early diagnosis of OA of the hip or knee, education and acceptance of home based exercises may prevent or at least delay disability.

Key words

osteoarthritis, nonpharmacological treatment, exercises

Uvod

Osteoarthritis (OA) je najčešća reumatska bolest s konačnim ishodom gubitka funkcije organa za kretanje. Patofiziološki proces je kroničnog karaktera s postupnim razvojem tipičnih kliničkih i radioloških znakova. Etiologija OA je nepoznata, a standardna terapija simptomatska. Zadnjih se godina pojavljuju lijekovi koji mogu imati bolest modificirajuće odlike. Multidisciplinarnim terapijskim pristupom od primjene obloga pa sve do velikih ortopedskih zahvata može se utjecati na simptome i poboljšati funkcionalni ishod. Osteoarthritis kuka ili koljena najviše narušavaju ukupnu funkcionalnu sposobnost bolesnika i zato su najčešći predmet istraživanja degenerativne bolesti skeleta. Na šakama i kralježnici odvija se isti patofiziološki proces, ali to su posebna poglavlja zbog specifične funkcije šake dok kralježnica štiti osjetljive neurovaskularne strukture i zahtijeva specifičan klinički, dijagnostički i terapijski pristup. Osteoarthritis je regional-

na bolest u kojoj proces zahvaća pojedini zglob bez direktnog utjecaja na opće stanje organizma. Kako se radi o lokaliziranom patofiziološkom procesu uvijek valja pokušati prvo primijeniti lokalne metode liječenja. Nefarmakološko liječenje dio je svih objavljenih smjernica (1,2,3,4) za liječenje OA kuka i koljena. Liječnici opće medicine, reumatolozi i ortopedi ih savjetuju kod 73% bolesnika, a gotovo 100% bolesnika samoinicijativno primjenjuje najmanje jedan nefarmakološki način liječenja OA (5). Odabir terapijske opcije ovisi o kliničkim simptomima i nalazu te radiološkom stadiju bolesti. Cilj liječenja je suzbijanje boli i zakočenosti, očuvanje funkcije zgloba, usporenje anatomskog oštećenja zglobnih tijela, izbjegavanje ili skraćivanje primjene medikamentne terapije te odgoda ortopedskog zahvata. Uspješnost liječenja procjenjuje se određivanjem intenziteta boli, bolest specifičnim i općim upitnicima kvalitete života, ocjenom

i zadovoljstvom bolesnika određenom metodom, kliničkom i radiološkom provjerom progresije bolesti. Brojne nefarmakološke intervencije su dostupne i jeftine, ali zahtijevaju praktično trajno aktivno sudjelovanje pacijenta u formalnom i kućnom procesu liječenja. U literaturi je objavljen niz radova s više ili manje uvjerljivim doka-

Vježbe

Redovito vježbanje i tjelesna aktivnost temelj su liječenja OA i održavanja kvalitete života. Vježbanjem se ublažava bol i obnavlja funkcija zgloba, povećava mišićna snaga, izdržljivost, propriocepcija, aerobni kapacitet, opće zdravlje i samopouzdanje, a umanjuju simptomima depresije, anksioznosti, komorbiditet i tjelesna težina. Vježbe su inicijalno usmjerene na aficirani zglob, uspostavu opsega pokreta i snaženje okolnih mišića dok je dugoročni cilj vježbi (aerobne) ukupno poboljšanje tjelesnih performansi i participacija na svim razinama aktivnog života jer je tjelesna aktivnost direktni pokazatelj kvalitete života (6). Kao terapijska metoda vježbe se tradicionalno propisuju u funkciji tercijarne prevencije OA kada se pojavi bol i nesposobnost, a zadnjih godina promovira se potencijalna uloga vježbi u primarnoj (smanjiti incidenciju OA) i sekundarnoj (usporiti patofiziološki proces) prevenciji OA (7). Za ostvarenje primarne prevencije potrebno je izdvojiti ugroženu populaciju (genetski faktori, profesija, pretilost u djetinjstvu) i predisponirane osobe pa ih uključiti u trajni program vježbanja i praćenja, a to je teško realizirati u sadašnjim uvjetima.

Snažan kvadriceps rasterećuje koljeni zglob i smanjuje rizik razvoja OA kuka ili koljena u žena za 55-64% i utvrđeno je da je slabost kvadricepsa nezavisni faktor rizika za razvoj OA na koji se vježbom može utjecati (8). Terapijske vježbe snaženja mogu usporiti napredovanje OA koljena jer mijenjaju biomehaničke odnose kod opterećenja koljena. Bolesnice s radiološki progresivnim oblikom OA koljena nakon 2,5 godine imaju 9% slabiju snagu ekstenzornih mišića koljena u odnosu na one sa stabilnom radiološkom slikom (9). Rezultati drugog istraživanja ukazuju da je snažniji kvadriceps faktor rizika za progresiju OA koljena u bolesnika s instabilitetom za razliku od bolesnika sa stabilnim koljenom (10). U ovoj studiji nema podataka o kliničkom statusu ostalih mišića pa je moguće da je u ovakvih bolesnika primjerenije snaženje mišića kuka i stražnje lože natkoljenice. Među 105 bolesnika s OA koljena njih 44% navodi nestabilnost koljena kao razlog njihove nesposobnosti (11). Kontroverzni rezultati znače da vježbe mogu imati različite posljedice ovisne o stanju bolesnika i nalažu potrebu za odgovarajućim kliničkim pregledom i specifikacijom kod propisivanja.

U sistematskoj analizi 6 radova procjene učinka vježbi kod OA kuka i koljena objektivno je utvrđen osrednji učinak na bol i poboljšanje funkcionalne sposob-

nosti, a prema ocjeni bolesnika srednje do izvrstan ukupni efekt (12). Svaki plan vježbi mora biti kreiran u skladu sa stadijem bolesti, životnom dobi i komorbiditetu. Bolesnici s OA koljena randomizirani su u 3 skupine: individualna fizikalna terapija (aerobne i vježbe snaženja), terapija u maloj grupi i oni na listi čekanja. Kod bolesnika koji su provodili bilo koji oblik terapije (individualno ili grupno) postignuto je blago do srednje poboljšanje u parametrima boli, tjelesne funkcije i ukupnoj kvaliteti života, a ishod liječenja bio je ovisan isključivo o težini bolesti (medijalna širina zglobne pukotine) (13).

Dobrobit vježbanja je prolazna i direktno povezana sa suradljivošću bolesnika u smislu kontinuiranog provođenja propisanog programa kod kuće. Randomizirano kontrolirano ispitivanje učinka kućnog programa progresivnih vježbi snaženja mišića kroz 4 mjeseca u bolesnika s OA koljena uvjerljivo potvrđuje pozitivan efekt na bol i fizičku funkciju (14).

Poboljšanje funkcije zgloba vježbama rezultat je povećanja opsega pokreta i mišićne snage dok je malo podataka o utjecaju vježbi na zglobnu hrskavicu, a on može biti dvojak (povoljan i nepovoljan) (15). Za sada je kombinacija vježbi istezanja, snaženja i aerobnih vježbi najprihvatljivija opcija. Premda nema dovoljno preciznih podataka o vrsti i intenzitetu vježbi koje valja primijeniti, granica boli je indikator težine vježbe. Redovite umjerene vježbe i aktivnost nisu povezane s rizikom za razvoj OA koljena, a nedvojben prediktor je prethodna ozljeda zgloba prilikom neke aktivnosti, a ne sama vrsta i težina aktivnosti (16). Kontinuiran program liječenja uvjet je uspješnog ishoda što znači angažman bolesnika kod kuće. Formalna terapija pod nadzorom ima funkciju edukacije bolesnika za odgovarajuće vježbe i postupke. Zadnjih godina trend je iskoristiti potencijal bolesnika kao samoterapeuta uz periodični kontakt sa stručnjacima (17). Među bolesnicima s OA koljena koji su završili tečaj samoterapije OA jedan dio njih bio je educiran za aplikaciju elektrostimulatora kvadricepsa. Neuromišićna električna stimulacija kvadricepsa provedena kod kuće kroz 12 tjedana/3 puta tjedno povećava snagu kvadricepsa 9,1% za razliku od 7% gubitka snage u bolesnika bez elektrostimulacije (18). Regularne kontrole i savjeti povećavaju učinak i suradljivost bolesnika. Suradljivost bolesnika ovisi o prethodnom iskustvu bolesnika, tjelesnoj kondiciji, težini bolesti, obiteljskoj potpori i percepciji učinka (15,19). U kliničkoj studiji 365 starijih bolesni-

ka s OA koljena randomiziranih u 3 skupine (aerobne vježbe, vježbe snaženja, edukacija) postignuto je poboljšanje u skupinama koje su provodile bilo koji oblik vježbi, a učinak se održao kroz 18 mjeseci. Stupanj adhezije za program ovisio je o poboljšanju boli i funkcije (20). Kod 201 bolesnika s OA kuka ili koljena provedene su ciljane vježbe pod nadzorom kroz 12 tjedana s jasnim efektom na bol i funkciju. Učinak ove vrste terapije zadržao se 6 mjeseci nakon završetka programa. Kontrolna skupina bili su bolesnici s uobičajenim načinom liječenja i nakon 9 mjeseci ishod liječenja je bio jednak za obje skupine (21). Stacionarno rehabilitacijsko liječenje bolesnika s OA kuka ili koljena kroz 3-4 tjedna ima jednogodišnji učinak na bol i funkciju kuka ili koljena dok analgetski efekt može trajati do 2 godine nakon liječenja (22).

Funkcijski integritet zgloba ovisi o kongruentnosti zglobnih ploha, ligamentima kao pasivnim stabilizatorima odgovornim za čvrstoću zgloba i mišićima aktivnim stabilizatorima koji određuju smjer kretanje. Vježbe mišića su jedina nefarmakološka metoda kojom se voljno mogu mijenjati biomehanički odnosi u zglobu i predstavljaju temeljni princip liječenja OA. Nedavno su Roddy i suradnici objavili rezultate metaanalize 910 radova objavljenih od 1966. do 2003. godine koji se odnose na vježbe kod OA kuka i koljena s ciljem stvaranja egzaktih preporuka za primjenu vježbi (23). Smjernice su temeljene na rezultatima pretraživanja literature i mišljenja eksperata, a otvaraju nova klinička pitanja koja se odnose na predviđanje učinka, odabir vrste vježbi (aerobne i vježbe snaženja mišića, grupne vježbe pod nadzorom ili u kući, kontraindikacije, potrebu individualnog propisivanja, adheziju (suradljivost bolesnika) i način ostvarivanja kineziterapijske intervencije. Za većinu prijedloga nedostajali su podaci temeljeni na dokazima i ukazuju na prazninu u tom polju istraživanja. Obradom podataka izdvojeno je 10 prijedloga: 1. obje vrste vježbi, vježbe snaženja mišića i aerobne vježbe mogu ublažiti bol, poboljšati funkciju i stanje općeg zdravlja u bolesnika s OA kuka i koljena. 2. kontraindikacije se odnose prvenstveno na kardiovaskularni status (hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija, teška aortalna stenoza, akutno febrilno stanje, virusne infekcije, akutni miokarditis, ventrikularna aritmija inducirana vježbama, medicinski nestabilni bolesnici). Nuspojava vježbi može biti pogoršanje boli u rasponu od 0-11,8%. Vrlo rijetko opisani su padovi s frakturom. 3. najvažnija je primjena općih aerobnih vježbi i lokalno usmjerenih vježbi snaženja na aficirani zglob. Ograničene vježbe snaženja mišića imaju slabiji učinak od kombiniranih programa s fizikalnim

modalitetima, aerobnim vježbama i edukacijom bolesnika (20,24). 4. idealni klinički standard je individualni plan vježbi za OA kuka ili koljena prilagođen dobi bolesnika, komorbiditetu i ukupnoj mobilnosti. Svaki plan vježbi mora biti kreiran u skladu sa stadijem bolesti, životnoj dobi i komorbiditetu. 5. edukacija i savjeti potiču pozitivne promjene načina života i tjelesnu aktivnost. 6. vježbe u grupi ili kod kuće jednako su djelotvorne i treba poštivati afinitet bolesnika. 7. adhezija (suradljivost, prihvaćanje metode liječenja od strane bolesnika) je osnovni indikator dugotrajnog učinka vježbi u bolesnika s OA kuka ili koljena. Najduža studija praćenja efekta vježbi trajala je 2 godine (25). 8. strategije za poboljšanje i održavanje adhezije bolesnika preko periodičnog kontakta i monitoriranja stanja bolesnika te uključivanje obitelji u program vježbi. Također se preporuča samomonitoriranje putem vođenja dnevnika. 9. učinak vježbi ne ovisi o radiološkom nalazu mišljenje je eksperata koje nije temeljeno na kliničkom istraživanju, premda su objavljeni podaci prema kojima je ishod liječenja OA koljena vježbama isključivo povezan s težinom bolesti (medijalna širina zglobne pukotine) (13). 10. vježbama se povećava mišićna snaga i propriocepcija što može usporiti progresiju OA kuka ili koljena mišljenje je eksperata bez potvrde u kliničkim studijama.

Kontraktura kuka ili koljena je klinička posljedica OA i odrednica ukupne nesposobnosti bolesnika, stoga je primarna zadaća povećati i očuvati opseg pokreta. Osnovni princip je snaženje ekstenzornih skupina mišića i održavanje nultog položaja do funkcionalnog opsega fleksije kuka ili koljena iako ima različitih rezultata ovisnih o odabiru bolesničke skupine. Gubitak terminalne amplitude fleksije obično ne remeti mogućnost normalnog hoda dok i mali gubitak pune ekstenzije može rezultirati pojavom kliničkih simptoma jer preopterećuje kvadriceps, patelofemoralni i tibiofemoralni zglob. Bez pune ekstenzije bolesnik ne može stajati na aficiranoj strani s relaksiranim kvadicepsom. Kod hoda snažni mišići ekstenzori kuka i plantarni fleksori mogu kompenzirati fleksijsku kontrakturu koljena do 15 stupnjeva i zato je svaka fleksijska kontraktura koljena znak za uzbunu i ciljani tretman. Prema istraživanju 198 bolesnika s OA ograničenje ekstenzije i vanjske rotacije kuka te fleksije koljena najviše ugrožavaju funkcionalnu sposobnost bolesnika (26). U ovom istraživanju 72,5% bolesnika imalo je fleksijsku kontrakturu kuka i koljena, ali tek nekoliko njih klinički značajnu fleksijsku kontrakturu koljena maksimalno 20 stupnjeva. Promptna dostatna analgezija i ciljano propisivanje vježbi s postupnim povećanjem težine vježbi uvjet su povoljnog ishoda.

Promjena načina života (redukcija tjelesne težine, navika vježbanja, adaptacije)

Velika epidemiološka istraživanja potvrdila su čvrstu povezanost tjelesne težine s nastankom i progresi-

jom OA koljena. Pretilost u mladosti rizik je za razvoj OA koljena u kasnijim godinama (27). Kontrola tjelesne

težine može se svrstati u primarnu prevenciju jer pretilost direktno korelira s OA koljena (28) dok redukcija tjelesne težine za 5 kg ublažava simptome OA koljena za 50% u srednje visokih žena (29). Nakon 18 mjeseci u bolesnika s OA koljena utvrđeno je 24% poboljšanje ukupne tjelesne funkcije, sposobnosti hoda po ravnom i stubama te smanjenje boli i veći gubitak tjelesne težine kod onih koji su provodili vježbe i dijetu u odnosu na one koji su samo vježbali, bili samo na dijeti i kontrole (30). Manja tjelesna težina rasterećuje koljena, a vježbe povećavaju mišićnu masu i snagu te je razumljivo da je to optimalna kombinacija. Prosječni gubitak 5% tjelesne težine znači

Elektroterapija, termoterapija

Elektroterapijski i termalni postupci su pasivni oblik fizikalne terapije koji smanjuju bol i povećavaju lokalnu prokrvljenost. Obično se primjenjuju prije vježbi jer olakšavaju pokret zgloba. Kontroverzni su rezultati radova koji se odnose na primjenu kontinuiranog ili impulsnog kratkog vala (KV) kod OA koljena od potpunog izostanka do odličnog učinka (33). U 92 bolesnika s OA kuka ili koljena nije se registrirana razlika u efektu placeba i 9 seansi 15 minutnog tretmana KV (34). Suprotno navedenom rezultati 3 placebo kontrolirana ispitivanja kod ukupno 259 bolesnika s OA koljena govore u prilog vrlo dobrog učinka primjene impulsnog KV, ali dužeg trajanja procedure (35). U zaključcima oba rada sugeriraju se daljnja klinička istraživanja jer u praksi postoji djelotvornost u velikog broja bolesnika. Učinak fizikalne terapije ovisan je o slijedu postupaka i specifičnosti kineziterapijskog tretmana u sklopu jedne seanse. Nakon 4 tjedna primjene ultrazvuka kod OA koljena nije zabilježena njegova djelotvornost na parametre boli, opsega pokreta i brzinu hoda u usporedbi s placebo, galvanizacijom i KV uz primjedbu na metodologiju, podatke o dozi i malog broja randomiziranih dvostruko slijepih istraživanja (36). Laser se primjenjuje zadnjih 20 godina bez egzaktnih podataka o učinku. To je vrlo popularna metoda liječenja muskuloskeletnih bolesti i izvrsno prihvaćena od bolesnika. U metaanalizi 7 istraživanja u kojima je ukupno evaluirano 184 bolesnika koji su dobivali terapiju laserom i 161 koji su bili na placebo trajanja tretmana 4-12 tjedana analgetski efekt opisan je u 3 rada, a u 1 radu povećanje opsega pokreta koljena (37). Dvostruko slijepo ispitivanje djelotvornosti lasera u 17 boles-

Hidroterapija, balneoterapija

Hidroterapija podrazumijeva izvođenje pokreta u vodi. U vodi se zglob rasterećuje, smanjuje se bol i lakše izvodi pokret. Indicirana je u bolesnika s više zahvaćenih zglobova i onih u kojih su vježbe u dvorani vrlo bolne. Provođenje hidroterapijskih programa ograničeno je brojem bazena i kontraindikacijama u starijih bolesnika s komorbiditetom. Balneoterapija reumatskih bolesti najstariji

četverostruku redukciju opterećenja koljena na svakih izgubljenih 500 grama i 18% poboljšanje funkcije (31). Važnost tjelesne težine ilustrira primjer ispitivanja boli u koljenu skupine ekstremno pretilih bolesnika prije i poslije kirurškog zahvata podvezivanja želuca koji su nakon operacije prosječno smršavili 45 kg. Prije operativnog zahvata 54% imalo je bol u koljenu, a nakon zahvata 14% (32). Kontinuirana tjelesna aktivnost, primjena pomagala, adaptacije kućnog miljea i na radnom mjestu te promjena rekreativnih afiniteta dio su dugoročnog sveobuhvatnog plana rehabilitacije bolesnika s OA kuka ili koljena.

nika s OA koljena ukazalo je tek na tendenciju povećanja hodne pruge i smanjivanja boli (38). Zbunjujući rezultati mogu se tumačiti neadekvatnim planiranjem istraživanja i obradom podataka, a najviše tehnički nestandardiziranom primjenom (valne dužine, trajanje procedure, doza, mjesto aplikacije) što otvara široko polje za daljnje spoznaje. Transkutana električna nervna stimulacija (TENS) je neinvazivna elektroterapijska metoda za kontrolu akutne i kronične boli. Usporedbom učinka klasičnog i akupunktornog TENS-a s placebo u više radova kod bolesnika s OA koljena (N=148/146) dokazano je značajno smanjenje boli i zaočćenosti u bolesnika na terapiji neovisno o frekvenciji i vrsti električnih impulsa, ali ovisno o trajanju liječenja (najmanje 4 tjedna primjene za klinički efekt) (39). Među svim metodama fizikalne terapije u smjernicama Američkog društva za fizikalnu terapiju vježbe (98%) i TENS (73%) su jedine preporuke za liječenje boli u koljenu (40).

Elektroterapijski postupci kratkotrajno suzbijaju simptome OA i obično su uvod u kineziterapijski program liječenja. Primjena različitih metoda izuzetno je varijabilna u tehničkom i indikacijskom smislu, a napose lokalizaciji elektroda, trajanju i broju pojedinih procedura. Još uvijek nedostaju jasne standardizirane preporuke za odabir postupaka, doze, trajanju i broju procedura za točno određenu dijagnozu i klinički sliku.

Akupunktura je popularna alternativna intervencija suzbijanja boli koja ima svoje mjesto u liječenju OA. U placebo kontroliranom ispitivanju učinka tradicionalne kineske akupunture u bolesnika s OA koljena postignuto je smanjenje boli za -3,79 (analogna skala) u odnosu na -2,92 kod placeba (41).

je oblik liječenja i u doslovnom smislu pasivni oblik jer se očekuje učinak kupki u termomineralnoj vodi neovisan o programu liječenja. Prema iskustvu mnogih bolesnika i liječnika te nekontroliranih studija postoji kratkotrajni povoljni efekt ove vrste liječenja (42,43). Nedovoljno je metodološki vrijednih studija kojima bi se točno odredila uloga i vrijednost balneoterapije u liječenju reumatskih

bolesti. I dalje je otvoreno pitanje optimalne temperature i mineralnog sastava vode. Peloidi bogati mineralima, ali ne i demineralizirani oblozi tranzitorno ublažavaju bolove

Ortopedska pomagala

U fazi egzacerbacije OA kuka ili koljena štap je prvo sredstvo kojim se rasterećuje zglobov donjeg ekstremiteta i reducira kompresivni faktor abduktornih mišića kuka prilikom hodanja. Kod hoda u fazi oslonca abduktorni mišići kuka odgovorni su za održavanje zdjelice u ravnini, a korištenje štapa na suprotnoj strani izaziva isti efekt i time smanjuje aktivnost tih mišića. Primjena mekih uložaka u cipeli amortizira opterećenje koljena kod dostupa petom u fazi oslonca, a uložak za petu s povišenjem može ublažiti bolove kod OA kuka.

Edukacija, psihološka i socijalna potpora

Konačni cilj obrade i liječenja bolesnika s OA je postići kontinuitet određenog režima života u čemu edukacija i psihosocijalna potpora imaju nezaobilaznu ulogu. Najvažnije je bolesnika upoznati s prirodom bolesti s naglaskom na različite oblike artritisa i cilj pojedinih vrsta tretmana od vježbi do medikamentne terapije. U Hrvatskoj se fizikalna terapija obično provodi ambulantno i stacionarno prema indikaciji liječnika s ograničenim trajanjem tretmana. Formalna fizikalna terapija pod nadzorom fizičara i fizioterapeuta je izvanredna prilika za informiranje bolesnika o njegovoj bolesti i specifičnim problemima, ali i prilika za pružanje psihosocijalne potpore. Psihometrijski parametar samopouzdanja ima značajniji utjecaj na izvršavanje željene funkcije i ukupni ishod liječenja od radiološkog stadija OA koljena (46). Tijekom rehabilitacije bolesnika cilj je motivirati bolesnika za trajno provođenje određenog režima života što se može potencirati stimula-

ktivnim periodičnim kontaktima i provjerom stanja bolesnika uz psihološku potporu. Razumijevanje obitelji i još bolje sudjelovanje obitelji u programu doprinos je adhezenciji za program liječenja. Na društvenoj razini nedostaju besplatni programi pod nadzorom prilagođeni bolesnicima sa sličnim kroničnim muskuloskeletnim bolestima koji potiču svijest bolesnika o potrebi provođenja vježbi. Tečajevi i sastanci bolesnika s istim problemima te otvorena mogućnost sudjelovanja u skupnim terapijskim vježbama su potencijalna opcija prevencije nesposobnosti zbog OA i alternativa nedostupnosti fizikalne terapije većem broju bolesnika. Na širem planu prevencije OA kuka ili koljena moguće je educirati zaposlenike i poboljšati ergonomske uvjete rada u rizičnim zanimanjima. U Hrvatskoj je aktivna Hrvatska liga protiv reumatizma i Društvo reumatičara za djecu i odrasle koje izdaju priručnike za bolesnike i periodično organiziraju predavanja namijenjena bolesnicima.

Zaključak

Osteoartritis je najčešća reumatska bolest obilježena bolovima i nesposobnošću bolesnika. Nefarmakološkim načinima liječenja može se djelovati simptomatski na bol i dugoročno na funkcionalni ishod. Redukcija tjelesne težine, promjena životnih navika, a napose vježbe imaju presudnu ulogu u ostvarenju povoljnog kliničkog ishoda. Prioritetno je postići kontinuirano aktivno sudjelovanje bolesnika u provođenju vježbi. Sve ostale metode

u suštini su priprema bolesnika za pokret i liječenje komplikacija bolesti. Rano prepoznavanje OA kuka ili koljena i kratkotrajno uključivanje bolesnika u formalni program liječenja s kasnijim samostalnim izvođenjem vježbi kod kuće može rezultirati smanjenjem prevalencije nesposobnosti i hendikepa. Globalni trend liječenja OA je maksimalni samostalni angažman bolesnika u trajnom programu liječenja.

Literatura

1. Altman RD, Hochberg MC, Moskowitz RW. i sur. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-15.
2. Zhang W, Doherty M, Arden N. i sur. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including

Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005;64(5):669-81.

3. Jordan KM, Arden NK, Doherty M. i sur. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. *Ann Rheum Dis* 2003;62(12):1145-55.

4. Lee JA. Adult degenerative joint disease of the knee: maximizing function and promoting joint health. *Postgrad Med* 1999;105:183-97.
5. Li LC, Maetzel A, Pencharz JN. i sur. Use of mainstream nonpharmacologic treatment by patients with arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;51:203-9.
6. Abell JE, Hoozman JM, Zack MM. i sur. Physical activity and health related quality of life among people with arthritis. *J Epidemiol Comm Health* 2005;59:380-5.
7. Bennell K, Hinman R. Exercise as a treatment for osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:634-40.
8. Hootman J, Fitzgerald G, Macera C. i sur. Lower extremity muscle strength and risk of self-reported hip or knee osteoarthritis. *J Phys Activity Health* 2004;1:321-30.
9. Brandt KD, Heilman DK, Slemenda C. i sur. Quadriceps strength in women with radiographically progressive osteoarthritis of the knee and those with stable radiographic changes. *J Rheumatol* 1999;26:2431-7.
10. Sharma L, Dunlop D, Cahue S. i sur. Quadriceps strength and osteoarthritis progression in malaligned and lax knees. *Ann Intern Med* 2003;138:613-9.
11. Fitzgerald G, Piva S, Irrgang J. Reports of joint instability in knee osteoarthritis: its prevalence and relationship to physical function. *Arthritis Rheum* 2004;51:941-6.
12. van Baar ME, Assendelft WJJ, Dekker J. i sur. The effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a systematic review of randomized clinical trials. *Arthritis Rheum* 1999;42:1361-9.
13. Fransen M, Crosbie J, Edmonds J. Physical therapy is effective for patients with osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2001;28:156-64.
14. Baker KR, Nelson ME, Felson DT. i sur. The efficacy of home based progressive strength training in older adults with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2001;45:1655-65.
15. O Reilly S, Doherty M. Lifestyle changes in the management of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15:559-68.
16. Sutton AJ, Muir KR, Mockett S. i sur. A case-control study to investigate the relation between low and moderate levels of physical activity and osteoarthritis of the knee using data collected as part of the Allied Dunbar National Fitness Survey. *Ann Rheum Dis* 2001;60:756-64.
17. Fries JF, Lorig K, Holman H. Patient self-management in arthritis? Yes! *J Rheumatol* 2003;30:1130-2.
18. Talbot L, Gaines JM, Shari M. i sur. A home based protocol of electrical muscle stimulation for quadriceps muscle strength in older adults with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2003;30:1571-8.
19. Rhodes RE, Martin AD, Taunton JE. i sur. Factors associated with exercise adherence among older adults. *Sports Med* 1999;28:397-411.
20. Ettinger WH, Burns R, Messier S. i sur. A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis The fitness arthritis and seniors trial (FAST). *JAMA* 1997;277:25-31.
21. van Baar ME, Dekker J, Ostendorp RAB. i sur. Effectiveness of exercise in patients with osteoarthritis of hip or knee: nine months follow up. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1123-30.
22. Weigl M, Angst F, Stucki G. i sur. Inpatient rehabilitation for hip or knee osteoarthritis: 2 year follow up study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:360-8.
23. Roddy E, Zhang W, Doherty M. i sur. Evidence-based recommendations for the role of exercise in the management of osteoarthritis of the hip or knee-the MOVE consensus. *Rheumatology* 2005;44:67-73.
24. Baker K, McAlindon T. Exercise for knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:456-63.
25. Thomas KS, Muir KR, Doherty M. i sur. Home-based exercise programme for knee pain and knee osteoarthritis: randomised controlled trial. *Br med J* 2002;325:752-5.
26. Steultjens MPM, Dekker J, van Baar ME. i sur. Range of joint motion and disability in patients with osteoarthritis of the knee or hip. *Rheumatology* 2000;39:955-61.
27. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A. i sur. Obesity and knee osteoarthritis: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1988;109:18-24.
28. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT. i sur. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly. *Arthritis Rheum* 1997; 40:728-33.
29. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM. i sur. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women the Framingham study. *Ann Intern Med* 1992;116:535-9.
30. Messier SP, Loeser RF, Miller T. i sur. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the Arthritis, Diet and Activity Promotion Trial (ADAPT). *Arthritis Rheum* 2004;50:1501-10.
31. Messier SP, Gutekunst DJ, Davis C. i sur. Weight loss reduces knee-joint loads in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2026-32.
32. McGoey BV, Deitel M, Saplys RJ. i sur. Effect of weight loss on musculoskeletal pain in the morbidly obese. *J Bone Joint Surg* 1990;72B:322-3.
33. Marks R, Ghjassemi R, Duarte R. i sur. Review of literature on short wave diathermy as applied to osteoarthritis of the knee. *Physiotherapy* 1999;85:304-16.

34. Klaber Moffer JA, Richardson PH, Frost H. i sur. A placebo-controlled double blind trial to evaluate the effectiveness of pulsed short wave therapy for osteoarthritis hip and knee pain. *Pain* 1996;67:121-7.
35. Hulme J, Robinson V, deBie R. i sur. Electromagnetic fields for the treatment of osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD003523.
36. Robinson VA, Brosseau L, Peterson J. i sur. Therapeutic ultrasound for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD003132.
37. Brosseau L, Welch V, Wells G. i sur. Low level laser therapy (Classes I, II and III) for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD002046.
38. Ćurković B, Babić-Naglić Đ. Infrared GaAs Laser in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee. *XVII ILAR Congress of Rheumatology*, Rio de Janeiro. 1989:318.
39. Osiri M, Welch V, Brosseau L. i sur. Transcutaneous electrical nerve stimulation for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD002823.
40. Philadelphia panel evidence-based clinical practice guidelines on selected rehabilitation interventions for knee pain. *Phys Ther* 2001;81:1675-700.
41. Hochberg M, Lao L, Bausell B. i sur. Traditional Chinese acupuncture is effective as adjunctive therapy in patients with osteoarthritis of the knee. *American College Rheumatology Congress 2004*; San Antonio: abstr. 1718.
42. Verhagen AP, de Vet HC, de Bie. i sur. Balneotherapy for rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD00518.
43. Brosseau L, MacLeay L, Robinson V. i sur. Efficacy of balneotherapy for osteoarthritis of the knee: a systematic review. *Physical Therapy Reviews* 2002;7: 209-22.
44. Flusser D, Abu-Shakra M, Friger M. i sur. Therapy with mud compresses for knee osteoarthritis: comparison of natural mud preparations with mineral-depleted mud. *J Clin Rheum* 2002;8:197-203.
45. Brouwer RW, Jakma TSC, Verhagen AP. i sur. Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1:CD004020.
46. Harrison AL. The influence of pathology, pain, balance and self-efficacy on function in women with osteoarthritis of the knee. *Phys Ther* 2004;84:822-31.

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju ♦ KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

FARMAKOTERAPIJA OSTEOARTRITISA PHARMACOTHERAPY OF OSTEOARTHRITIS

Božidar Ćurković

Sažetak

Objavljeni vodiči za liječenje osteoartritisa za terapijske temeljnice stavljaju nefarmakološke postupke i pridodanu medikamentu terapiju. Lijekovi u terapiji osteoartritisa se mogu podijeliti u brzodjelujuće simptomatske lijekove, sporodjelujuće simptomatske lijekove i lijekove koji mogu utjecati na modifikaciju bolesti ili strukturne promjene i ukratko su referirani u radu. Kao lijek prvog izbora preporuča se paracetamol na temelju njegove djelotvornosti, podnošljivosti i cijene. Podaci iz lite-

rature ne podupiru učinkovitost paracetamola u liječenju umjerenog ili jakog oblika osteoartritisa a randomizirane kliničke studije i metaanalize ne pokazuju statistički značajne prednosti u podnošljivosti paracetamola u punoj dnevnoj dozi naspram nesteroidnih antireumatika. Nesteroidni antireumatici u najmanjoj djelotvornoj dozi i kroz najkraće potrebno vrijeme primjene čine se i dalje prvim izborom u kliničkoj praksi za medikamentnu terapiju osteoartritisa.

Ključne riječi

osteoarthritis, medikamentno liječenje

Summary

Published guidelines for medical treatment of osteoarthritis nonpharmacological treatment considered as the cornerstone of OA management and all the pharmacological agents should be added to nonpharmacological measures. Drugs in the treatment of osteoarthritis could be shared into fast acting symptomatic, slow acting symptomatic and disease modifying (structure) drugs and shortly are described in this paper. According ACR and EULAR guidelines paracetamol had to be the first pharmacological choice ba-

sed on efficacy, tolerability and cost. Data from literature do not support efficacy of paracetamol in treatment of moderate to severe form of osteoarthritis. Randomized controlled trials and metaanalyses show no statistically significant difference in adverse events between paracetamol in maximal daily dose and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs would be first choice for treatment of moderate to severe form of osteoarthritis in lowest effective dose and shortest duration of therapy.

Key words

osteoarthritis, pharmacologic treatment

Uvod

Preporuke za liječenje osteoartritisa Američkog reumatološkog društva (ACR- American College of Rheumatology) i Europske lige protiv reumatizma (EULAR- European League Against Rheumatism) (1,2,3) uključuju primjenu nefarmakoloških i farmakoloških postupaka.

Obje institucije kao prvi farmakološki izbor smještaju paracetamol a potom nesteroidne antireumatike (NSAR) oralno ili transdermalno, druge analgetike i opioide, simptomatske sporodjelujuće lijekove i lokalnu primjenu kortikosteroida.

Paracetamol

Paracetamol bi trebao biti prvi lijek izbora u liječenju osteoartritisa u dnevnoj dozi do 4 gm. Regularna primjena ima jasne prednosti u odnosu na uzimanje lijeka po potrebi. Međutim, djelotvornost paracetamola na kliničke simptome u umjerenom i jakom obliku osteoartritisa (OA) je upitna. Paracetamol je superiorniji placebo

ali ne i nesteroidnim antireumaticima. Towheed T.E. i sur analizirali su 6 randomiziranih, kontroliranih studija od kojih je u jednoj studiji paracetamol bio superiorniji placebo a u ostalih pet studija nesteroidni antireumatici su bili superiorniji paracetamolu u redukciji boli i globalnoj procjeni (4). Lee C. i sur u metaanalizi 7 origi-

nalnih studija našli su statističku superiornost NSAR prema paracetamolu u smanjenju boli u mirovanju i hodu (5). Zhang W. i sur u metaanalizi 10 randomiziranih kontroliranih studija pokazali su značajno bolji klinički odgovor na primjenu NSAR (RR 1,24; CI 95% 1,08-1,41) a i broj bolesnika koji preferiraju NSAR (RR 2,46; CI 95% 1,51-4,12) (6). Usporedba rofekoksiba, paracetamola i celekoksiba pokazala je da su COX 2 inhibitori statistički superiorniji paracetamolu (7). Wolfe F. i sur. pokazali su da je 63% bolesnika koji uzimaju paracetamol slabo zadovoljno ili nezadovoljno liječenjem (8). Ni podnošljivost paracetamola u punoj dozi i kroz duži period uzimanja nije čini se bez primjedbi. Zhang W i suradnici registrirali su češće gastrointestinalne nuspojave na NSAR nego na paracetamol (RR 1,35; CI 95% 1,05-1,75) (6), a Lee C. i sur veći broj prekida terapije zbog nuspo-

java u skupini bolesnika na nesteroidnim antireumaticima, ali razlika nije bila statistički značajna (5). Towhed TE i sur nisu našli razliku u nuspojavama paracetamola i NSAR iako su opazili veći trend odustajanja na NSAR zbog gastričkih nuspojava (4). S druge strane Garcia Rodriguez LA i Hernandez-Diaz S. registrirali su u bolesnika koji uzimaju više od 2 gm dnevno paracetamola značajno više nuspojava u gornjem gastrointestinalnom traktu u odnosu na placebo (RR 3,6; CI 95% 2,6-5,1). Korespondirajući rizik za NSAR bio je 2,4 (CI 95% 1,9-3,1) za male i srednje doze a 4,9 (CI 95% 4,1-5,8) za visoke doze uz smanjenje rizika pri istodobnoj primjeni inhibitora protonske crpke (9). Ne smijemo zanemariti i mogući rizik za oštećenje jetre i bubrega pri primjeni paracetamola posebno u visokim dozama kroz duži period (10,11). Preferencija bolesnika je čvrsto u korist NSAR (12,13).

Nesteroidni antireumatici (NSAR)

Iz gore navedenog jasna je bolja djelotvornost NSAR na kliničke simptome osteoartritisu u odnosu na paracetamol. Usporedne studije nesteroidnih antireumatika nisu pokazale razlike u djelotvornosti osim možda za indometacin ali je on ujedno pokazan kao lijek s više nuspojava u tim usporedbama. Od 29 randomiziranih, kontroliranih studija samo je u 5 (17%) pokazana razlika u djelotvornosti a najčešće se to odnosilo na male doze ibuprofena i naproksena (14). Druga metaanaliza 16 randomiziranih, kontroliranih studija u osteoartritisu koljena pokazala je da su u samo 5 komparacija ordinirane ekvivalentne doze. Zaključak autora je da nije nađena supstancijalna razlika u djelotvornosti

NSAR (15). Nesteroidni antireumatici imaju nuspojave od strane gastrointestinalnog trakta i moguće negativne kardiovaskularne učinke kojih je dimenzija kontroverzna (16, 17,18) ali prema dostupnoj literaturi čini se da je problem kardiovaskularnih događanja predimenzioniran posebno ako se uspoređuje s drugim lijekovima. Nesteroidni antireumatici se mogu primjeniti i u topičkoj formi gdje mogu biti djelotvorni posebno u prva 2 tjedna primjene (19,20). Nesteroidni antireumatici primijenjeni u najmanjoj djelotvornoj dozi i kroz najmanje potrebno trajanje terapije poštujući kontraindikacije i mjere opreza ostaju i dalje prvi izbor u svakodnevnoj praksi za liječenje osteoartritisu.

Sporo djelujući simptomatski lijekovi (SYSADOA)

Metaanaliza 20 randomiziranih kontroliranih studija s 2570 bolesnika nije pokazala efikasnost glukozamin sulfata u odnosu na bol i WOMAC (21). S druge strane 2 randomizirane kontrolirane studije s glukozamin sulfatom i 1 s hondroitin sulfatom su pokazale manji gubitak zglobnog prostora u bolesnika koji su uzimali glukozamin sulfat ili hondroitin sulfat u odnosu na placebo (22,23,24). Nesaponificirani ekstrakt avokada i soje pokazao je usporenje gubitka zglobnog prostora

u skupini bolesnika s težim osteoartritisom koljena (25). Diacerein, inhibitor sinteze interleukina 1 (IL-1) u randomiziranoj kontroliranoj studiji u 507 bolesnika s osteoartritisom kuka kroz 3 godine usporava gubitak zglobnog prostora u odnosu na placebo (gubitak zglobnog prostora za više od 0,5 mm 50,7% diacerein: 60,4% placebo) (26). Još uvijek nije jasno koliki je klinički značaj tih rezultata što bi odredilo njihovo mjesto u liječenju osteoartritisu.

Kortikosteroidi

Kortikosteroidi imaju značajan ali kratkotrajan učinak posebno u slučaju sinovitisa u osteoartritisu (27). Iako je općenito prihvaćeno da se ne aplicira više od 3 injekcije kortikosteroida u jedan te isti zglob godišnje randomizirana kontrolirana studija u 68 bolesnika s osteoartritisom koljena pokazala je da triamcinolon ace-

tonid u dozi od 40 mg svaka 3 mjeseca kroz 2 godine može smanjiti kliničke simptome premda ne i gubitak zglobnog prostora bez evidentnih oštećenja anatomskih struktura (28). Ipak, lokalne infiltracije kortikosteroida racionalno je primjeniti u evolucijskim fazama sa značima sinovitisa.

Slabi opiodi

Slabi opiodi (na našem tržištu tramadol) su realan izbor za bolesnike u kojih nije dopuštena primjena NSAR ili u kombinaciji s NSAR u slučaju nedjelotvornosti. Tra-

madol se pokazao efikasnim u smanjenju boli, poboljšanju prema bolesnikovoj globalnoj procjeni i dobrom kliničkom odgovoru uz relativno dobru podnošljivost (29,30).

Jaki opiodi

Primjena jakih opioda je prihvaćena u kroničnim nemaligim bolovima pa je i u osteoartritisu moguća ali još trebamo ustanoviti kriterije za selekciju bolesnika i specifične terapijske postupke. Transdermalni fentanil i transdermalni buprenorfin mogu značajno smanjiti bol i

poboljšati kvalitetu života u bolesnika s osteoartritisom (31,32,33).

Njihova primjena je dopuštena tek nakon adekvatne (u odnosu na dozu i vrijeme) primjene paracetamola, NSAR i slabih opioda.

Hijaluronan

Intraartikularna primjena hijaluronana može biti djelotvorna u smanjenju boli i poboljšanju funkcije. Ti učinci se registriju kasnije u odnosu na kortikosteroide ali su dugotrajniji (34). No, metaanaliza 22 randomizirana kontrolirana klinička pokusa je pokazala da je taj učinak ispod očekivanih 15 mm smanjenja boli (35). Naturalistička studija u 537 bolesnika s osteoartritisom ko-

ljena pokazala je značajno smanjenje boli u mirovanju i pri hodu, poboljšano zadovoljstvo bolesnika i dobru kontrolu simptoma kroz prosječno 6 mjeseci što odgovara i našim rezultatima (36,37). Čini se da primjena hijaluronana ne usporava gubitak zglobnog prostora ali je artroskopski skor lezije signifikantno manji u bolesnika kojima je ordiniran (38,39).

Bisfosfonati

BRISK (British study of risedronate in structure and symptoms of knee OA) jednogodišnja, prospektivna, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija dnevne primjene risedronata u dozi 5 ili 15 mg u odnosu na placebo u bolesnika s osteoartritisom koljena pokazala je poboljšanje WOMAC-a poglavito fizičkih funkcija, rjeđe korištenje pomagala, poboljšanje prema bolesnikovoj globalnoj ocjeni, značajnu redukciju biljega degradacije hrskavice i koštane resorpcije ali samo trend u ublažavanju gubitka zglobnog prostora u skupini bolesnika na

15 mg risedronata ($p=0,067$) (40). U drugoj studiji od 818 postmenopausalnih žena u kojih je učinjena magnetska rezonanca koljena 214 (26,2%) ih je uzimalo antiresorptivnu terapiju (estrogene, raloksifen ili alendronat). Žene koje su uzimale estrogene ili alendronat imale su značajno manju prevalenciju subhondralnih koštanih lezija u usporedbi s onima koje nisu uzimale antiresorptivne lijekove. K tomu bolesnice koje su uzimale alendronat su imale značajno manje bolove prema WOMAC-u (41).

Terapijske perspektive

U placebo kontroliranom pokusu u 431 pretila žena s unilateralnim osteoartritisom koljena primjena doksicilina 2x100 mg kroz 30 mjeseci usporila je gubitak zglobnog prostora u odnosu na placebo ($0,30\pm 0,60$ mm: $0,45\pm 0,70$ mm) ali nije bilo učinka na kliničke simptome, Kellgren-Lawrenceovu progresiju ni na kontralateralno koljeno pa

nije jasna klinička značajnost (42). Genska terapija blokadom akcije "štetnih gena" ili nadomještanjem oštećenih gena još je u začetku iako animalni pokusi obećavaju (43). Primjena anakinre (IL-1 receptor antagonista) intraartikularno pokazuje, preliminarno, značajno smanjenje boli kroz 3 mjeseca ($-20,4$ mm \pm 23,3 mm i WOMAC-a $-19,5\pm 20,1$) (44).

Terapija osteoartritisa u praksi

Dvije trećine od 1799 bolesnika s osteoartritisom, reumatoidnim artritisom ili fibromijalgijom uzimalo je paracetamol a 63% ih ga je ocijenilo neučinkovitim ili slabo učinkovitim. 60% ih smatra NSAR boljim i jednak postotak preferira NSAR (8). U telefonskoj anketi 300 bolesnika 80% NSAR označava najbolje učinkovitim lijekom a samo 20% paracetamol (45). Liječnici opće medicine i reumatolozi izabiru paracetamol prema prepo-

rukama EULARa kao prvi izbor, ali oko 40% konkomitantno propisuje i nesteroidne antireumatike (46). Naši podaci o liječenju muskuloskeletne boli (1/3 bolesnika s osteoartritisom kuka ili koljena) u ambulantama fizikalne medicine u Hrvatskoj pokazuju da je kombinirana primjena farmakoterapije, poglavito NSAR (83,7%) i fizikalne terapije (84,4%) temeljni izbor fizijatara u liječenju osteoartritisa (47).

Zaključak

Publicirani vodiči preporučuju paracetamol kao prvi izbor u liječenju osteoartritisa na temelju učinkovitosti, podnošljivosti i cijene. Podaci iz literature ne potkrjepljuju učinkovitost paracetamola, a čini se da i podnošljivost nije bitno bolja od nesteroidnih antireumatika ako se primjenjuje u punoj dnevnoj dozi. Može se zaključiti da nesteroidni antireumatici primijenjeni u najmanjoj

djelotvornoj dozi i kroz najmanje potrebno trajanje terapije ostaju i dalje prvi izbor u svakodnevnoj praksi za liječenje osteoartritisa. Pri tom treba voditi računa o riziku i dobrobiti u bolesnika s anamnezom ulkusa, rizičnim kardiovaskularnim čimbenicima i ne primjenjivati ih u bolesnika s ishemičnom bolešću srca ili anamnezom cerebrovaskularnog infarkta.

Literatura

1. American College of Rheumatology subcommittee on osteoarthritis guidelines. Recommendations for the management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-1915.
2. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWJ, Dieppe P, Gunther K, Hauselmann H, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis P, Lohmander S, Leeb B, Lequesne M, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Serni U, Swoboda B, Verbruggen G, Zimmerman-Gorska I, Dougados M. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145-1155.
3. Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther K-P, Hauselmann HJ, Herrero-Beaumont G, Jordan K, Kaklamanis P, Leeb B, Lequesne M, Lohmander S, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Swoboda B, Varatojo R, Verbruggen G, Zimmermann-Gorska I, Dougados M. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005;64:669-681.
4. Towheed TE, Hochberg MC, Judd MG, Wells G: Acetaminophen for osteoarthritis. *The Cochrane Systematic Reviews* 2003, issue 1. Art.No.:CD00427.DOI:10.1002/14651858.CD004257.
5. Lee C, Strauss WL, Balshaw R, Barlas S, Vogel S, Shnitzer TJ. A comparison of the efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory agents versus acetaminophen in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004;51:746-754.
6. Zhang W, Jones A, Doherty M: Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004;63:901-907.
7. Schnitzer TJ, Weaver AL, Petruschke RA, Geba GP. VACT-1 and VACT-2 (Protocols 106 and 150) Study Groups: Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in patients with osteoarthritis of the knee. A combined analysis of the VACT studies. *J Rheumatol* 2005;32:1093-1105.
8. Wolfe F, Zhao S, Lane N. Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients: a survey of 1,799 patients with osteo-arthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2000;43:378-85.
9. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications, users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology* 2001;12:570-576.
10. Bolesta S, Haber SL. Hepatotoxicity associated with chronic acetaminophen administration in patients without risk factors. *Ann Pharmacother* 2002;36:331-333.
11. Forel CM, Ejerblad E, Lindblad P, Fryzek JP, Dickman PW, Signorello LB, Lipworth L, Elinder CG, Blot WJ, McLaughlin JK, Zack MM, Nyren O. Acetaminophen, aspirin and chronic renal failure. *N Engl J Med* 2001;345:1801-1808.
12. Pincus T, Swearingen C, Cummins P, Callahan LF: Preference for nonsteroidal anti-inflammatory drug versus acetaminophen and concomitant use of both types drugs in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000, 27:1020-1027.
13. Felson DT: The verdict favors nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of osteoarthritis: a plea for more evidence on other treatments. *Arthritis Rheum* 2001,44:1477-1480.
14. Towheed TE, Hochberg MC, Shea BJ, Wells G. Analgesia and non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis of the hip. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1997, Issue 4. Art. No.: CD000517.DOI:10.1002/14651858.CD000517.
15. Watson M, Brookes ST, Faulkner A, Kirwan J. Non-aspirin. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for treating osteoarthritis of the knee. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005; Issue 3.
16. Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infraction in patients taking cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 330(7504):1366.
17. Fischer LM, Schlienger RG, Matter CM, Jick H, Meier CR. Current use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute myocardial infraction. *Pharmacotherapy* 2005;25:503-510.
18. Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf* 2004;27:411-420.
19. Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: metaanalysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2004,329:324. Epub 2004, July 30.
20. Roth SH, Shainhouse JZ. Efficacy and safety of a topical diclofenac solution (pennsaid) in the treatment of primary osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 2004;164:2017-2023.
21. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005; Issue 3.
22. Michel BA, Stucki G, Frey D. et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a ran-

domized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:779-786.

23. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC. et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251-256.

24. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M. et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002;162:2113-2123.

25. Lequesne M, Maheu E, Cadet C, Dreiser RL. Structural effect of avocado/soyabean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 2002;47:50-58.

26. Dougados M, Nguyen M, Berdah L. et al. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the chondromodulating effect of diacerein in OA of the hip. *Arthritis Rheum* 2001;44:2539-2547.

27. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD. et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part I. osteoarthritis of the hip. American College of rheumatology. *Arthritis Rheum* 1995;38:1535-1540.

28. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R. et al. Safety of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:370-377.

29. Malonne H, Coffiner M, Sonet B, Sereno A, Vanderbist F. Efficacy and tolerability of sustained-release tramadol in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the hip or knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2004;26:1774-1782.

30. Ćurković B, Bernik N. Three-week Open Multi-centre Study of Sustained-release Tramadol in Various Pain Conditions. *Arzneim Forsch Drug Res* 2003;53:503-506.

31. Le Loet X, Pavelka K, Richarz U. Transdermal fentanyl for the treatment of pain caused by osteoarthritis of the knee or hip, an open, multicentre study. *BMC Musculoskelet Disord* 2005;6:31 (Epub).

32. Sorge J, Sittl R. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2004;26:1808-1820.

33. Pavelka K, le Loet X, Bjorneboe O, Herrero-Beaumont G, Richarz U. Benefits of transdermal fentanyl in patients with rheumatoid arthritis or with osteoarthritis of the knee or hip: an open-label study to assess pain control. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1967-1977.

34. Caborn D, Rush J, Lanzar W, Parenti D, Murray C. Synvisc 901 study group. *J Rheumatol* 2004; 31:333-343.

35. Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Mullner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2005;172:1039-1043.

36. Petrella RJ. Hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: long-term outcomes from a naturalistic primary care experience. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84:278-283.

37. Ćurković B, Babić-Naglić Đ. Viskosuplementacija u osteoartritisu koljena. *Reumatizam* 1999;46:36.

38. Listrat V, Ayrat X, Patarnello F. et al. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Carz* 1997;5:153-160.

39. Jubb RW. et al. EULAR 2001, Abst. OP0008.

40. Spector TD, Conaghan PG, Buckland Wright JC. et al. Effect of risedronate on joint structure and symptoms of knee osteoarthritis: results of the BRISK randomized, controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2005;7: R625-R633.

41. Carbone LD, Nevitt MC, Wildy K. et al. The relationship of antiresorptive drug use to structural findings and symptoms of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3516-3525.

42. Brandt KD, Mazzuca SA, Katz BP. et al. Effects of doxycycline on progression of osteoarthritis. Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:2015-2025.

43. Dieppe P. Disease modification in osteoarthritis: are drugs the answer? *Arthritis Rheum* 2005;52:1956-1959.

44. Chevalier X, Giraudeau B, Conrozier T, Marliere J, Kiefer P, Goupille P. Safety study of intraarticular injection of interleukin 1 receptor antagonist in patients with painful knee osteoarthritis: a multicenter study. *Rheumatol* 2005;32:1317-1323.

45. Pincus T, Swearingen C, Cummins P, Callahan LF. Preference for nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus acetaminophen and concomitant use of both types of drugs in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000;27:1020-1027.

46. Denoëud L, Mazieres B, Payen-Champenois C, Ravaud P. First line treatment of knee osteoarthritis in outpatients in France: adherence to the EULAR 2000 recommendations and factors influencing adherence. *Ann Rheum Dis* 2005;64:70-74.

47. Ćurković B. Liječenje boli u ambulantomafizikalne medicine u Hrvatskoj. Neobjavljeni podaci. 2004.

Klinika za ortopediju Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu ♦ Šalata 6 ♦ 10000 Zagreb

KIRURŠKO LIJEČENJE OSTEOARTRITISA KOLJENA SURGICAL TREATMENT OF THE KNEE OSTEOARTHRITIS

Miroslav Hašpl

Sažetak

Kod početnog osteoartritisa koljena kirurško liječenje se sastoji od palijativnog tretmana u smislu artroskopskih operacija, toaleta zgloba. Na raspolaganju su artroskopska lavaža, toaleta zgloba (hondrektomija, meniscek-tomija, sinovektomija, toaleta meniska), abrazijska artroplastika, mikrofrakture, mozaikplastika i transplatacija au-

tolognih hondrocita. Kod otklona osovine preporuča se korektivna osteotomija, najbolje u tzv. preosteoartritičnoj fazi. Ako degenerativni proces odmakne na raspolaganju su nam zamjena dijela zgloba parcijalnom endoprotezom, a ako se degenerativni proces proširi po čitavom zglobu, totalna zamjena zgloba koljena endoprotezom.

Ključne riječi

osteoarthritis koljena, kirurško liječenje

Summary

Surgical treatment of initial osteoarthritis consists of palliative arthroscopic operation, joint toilet, arthroscopic lavage, chondrectomy, meniscectomy, sinovectomy, meniscus toilet, abrasion arthroplasty, microfracture, mosaicplasty,

transplantation of autologic chondrocytes. To cure deviation of axis it is proposed corrective osteotomy in pre-osteoarthritis phase. Partial or total arthroplasty is recommended in treatment of advanced knee degenerative process.

Key words

osteoarthritis, knee, surgical treatment

Uvod

Degenerativna bolest koljena, osteoarthritis, dijeli se u dvije osnovne skupine: u primarni i sekundarni osteoarthritis. Primarni je osteoarthritis posljedica "normalnog starenja" zgloba i uzrokovan je većinom endogenim uzročnicima. Sekundarni je osteoarthritis uzrokovan poznatim čimbenicima na koje se lakše može djelovati u smislu kauzalnog liječenja, te su zbog toga češće predmet operacijskog liječenja.

Najčešći razlog sekundarnog osteoartritisa je otklon osovine koljenskog zgloba u frontalnoj ravnini u smislu varus ili valgus deformacije. Kao posljedica navedenog dolazi do preopterećenja medijalnog ili lateralnog odjeljka koljena i samim time do razvoja sekundarnih degenerativnih promjena. Opterećenje koljena u tom slučaju nije samo statičko nego i dinamičko, odnosom odstupanjem od fiziološke osovine narušava se i balans mišićne. Posljedično ne samo da se opterećenje

kumulira u određenom dijelu zgloba, nego se ujedno i povećava. Osim opterećenja u frontalnoj ravnini postoji i opterećenje u sagitalnoj u području patelofemoralnog zgloba. Ako dođe do narušavanja balansa mišićne kvadricepsa koji kontrolira klizni put ivera dolazi do preopterećenja medijalno ili lateralno između fasete petele i trohlee femura. Slično se događa i kod displastičnih promjena patete ili trohlee.

Konzervativno liječenje osteoartritisa koljena sastoji se u redukciji tjelesnog opterećenja u svakodnevnom životu, redukciji tjelesne težine, upotrebom ortopedskih pomagala (ortoze, štace) medikamentozom liječenju (nesteroidni antireumatici, intrartikularne aplikacije kortizona, hijaluronske kiseline) i raznih vrsta fizikalnih procedura (1).

Kirurško liječenje se sastoji od palijativnog i kauzalnog načina liječenja.

Palijativno artroskopsko liječenje

Palijativno liječenje danas se najčešće radi artroskopskim putem. Na raspolaganju su artroskopska lavaža,

debridement hrskavice, abrazijska artroplastika, mikrofrakture, mozaikplastika i presađak autologne hrskavice.

Artroskopska lavaža promijenjenog koljenskog zgloba predstavlja ispiranje koljena fiziološkom otopinom kojom se isperu manja slobodna tijela i raspadni produkti metabolizma (prostagladini). Vrijednost ovakve metode je ograničena budući da je olakšanje tegoba kratkotrajno, a prednost što se može ponavljati.

Artroskopski debridement (hondrektomija) predstavlja operacijsku metodu kojom se rotacijskim nožem (shaverom) odstranjuje površni sloj oštećene hrskavice. Na taj način se zaglade neravni dijelovi hrskavičnog pokrova i poboljša artikulacije. Navedena metoda omogućava kraće subjektivno poboljšanje.

Abrazijska artroplastika je operacijska tehnika kojom se pomoću abradera skida 1 do 2 mm. subhondralne kosti, otvore se subhondralne krvne žile i omogući krvarenje. Nakon nastanka ugruška na mjestu defekta hrskavičnog pokrova urastanjem krvnih žila razvija se granulacijsko tkivo. Dovođenjem pluripotentnih mezenhimalnih stanica preko fibroblasta i hondroblasta vremenom se razvija fibrokartilaginozno tkivo. Navedeno tkivo nije kvalitetno kao originalni hijalini hrskavični pokrov, ali omogućava reparaciju hrskavičnog defekta artroskopski promijenjenog zgloba. Bolesnici se jedno vrijeme osjećaju bolje, poboljšanje obično traje 1 do 2 godine. Zahvat se može ponoviti (2).

Artroplastika hrskavičnog defekta mikrofrakturama sličan je operacijskom zahvatu abrazijske artroplastike, ali krvarenje se isprovocira na način da se učine male frakture subhondralne kosti u dubinu 2 do 3 mm, do 4 na cm². Kroz navedene defekte nastaje krvarenje i sličnim procesom kao kod abrazijske artroplastike vezivna hrskavica. Prednost je ove metode da se ne razvija toplina kao kod abrazijske artroplastike te se ne oštećuju subhondralne krvne žile (3,4).

Korektivne osteotomije

Cilj korektivnih osteotomija je ponovno uspostaviti normalan odnos zglobnih tijela. Poremećaj osovine u koljenu može biti u frontalnoj ravnini u smislu varus ili valgus deformacije, u sagitalnoj najčešće odmak fiziološkog nagiba platoa tibije, a u horizontalnoj osovini poremećaj rotacije zglobnih tijela. Inkongruencija patelofemoralnog zgloba radi displazije patele ili trohleje može uzrokovati sekundarni osteoartritis tog zgloba.

Najčešći otklon od osovine je u frontalnoj ravnini i to u smislu varusa, rjeđe valgusa. Cilj korektivne osteotomije je osigurati horizontalan položaj osovine koljena uz

Parcijalne endoproteze

Neoštra je granica indikacije kod odmaka osovine koljena sa sekundarnim osteoartritisom prema korektivnoj osteotomiji s jedne strane, odnosno ugradnji parcijalne endoproteze koljena. Indikacija za korektivnu osteotomiju je bolesnik životne dobi ispod 60 godina gdje je

Pod toaletom degenerativno promijenjenog koljenskog zgloba podrazumijevamo lavažu, debridement hrskavice, abrazijsku ili mikrofrakturu otvorene subhondralne kosti, uklanjanje slobodnih zglobnih tijela, uklanjanje dijelova oštećenog meniska, sinovektomiju, uklanjanje osteofita i sl. Na ovaj način može se "očistiti zglob" i pružiti blesniku privremeno olakšanje osteoartritskih tegoba.

Mozaikplastika hondralnog defekta zgloba koljena predstavlja postupak presađivanja cilindra autologne kosti s pripadajućom hijalinom hrskavicom s mjesta manjeg opterećenja na mjesto defekta hrskavice. Cilindar se najčešće prenosi iz područja uz rub trohleje ili uz interkondilarnu jamu na mjestu defekta koji je na mjestu najjačeg opterećenja kondila femura, ili patelofemoralnog zgloba. Prednost ove metode je da se presađuje vlastita hrskavica, a nedostatak da se dira subhondralna kost koja ima važna noseća svojstva (5).

Zadnjih godina dosta se pažnje poklanja presađivanju autoloških hondrocita. Tom metodom se artroskopski uzima komadić vlastite hrskavice, isto tako s mjesta manjeg opterećenja uz rub trohleje te se in vitro kultivira. Nakon što se encimima ukloni matriks hrskavice, hondrociti se počnu dijeliti. Nakon 3 do 4 tjedna njihov broj se znatno povećava te se novim operacijskim zahvatom injiciraju u defekt hrskavice koji se prešije periostom kako bi se dobila svojevrsna "biološka komora". U zadnje vrijeme razvijaju se drugi nosači hondrocita (Hyaluron - trodimenzionalna mrežica) kako bio se izbjegao postupak šivanja periosta. Vrijednost metode još se ispituje (6).

Od kauzalnih metoda liječenja osteoartritisa koljena na raspolaganju je cijela skupina korektivnih osteotomija, zamjena koljena parcijalnim endoprotezama, totalnim endoprotezama i liječenje komplikacija istih revizijskim endoprotezama.

normalizaciju femorotibijalnog kuta. Varus deformacija najčešće se korigira na proksimalnoj tibiji osteotomijom otvaranja ili zatvaranja, uz upotrebu kutne ploče ili vanjskog fiksatora. U području distalnog femura najčešće se korigira valgus deformacija, ali uvijek uz uvjet da osovina koljena ostane paralelna s podlogom. U području patelofemoralnog zgloba displazija patele korigira se longitudinalnom osteotomijom, a displastična trohleja trohleoplastikom. Svi ovi korektivni zahvati trebali bi biti učinjeni u vrijeme preosteoartritisa. Ako se učine kada su osteoartritisni procesi već uznapredovali, oni će biti samo usporeni (7,8).

radi otklona osovine degeneracijom zahvaćen samo jedan femorotibijalni odjeljak. Indikacija za parcijalnu artroplastiku je bolesnik s početnom degeneracijom samo jednog femorotibijalnog zgloba životne dobi iznad 55 godina, tjelesne težine do 80 kg, očuvanih ligamenata,

slobodnih kretnji u zglobu te otklona od fiziološke osovine do desetak stupnjeva. Kao što je vidljivo, indikacije za parcijalnu artroplastiku i korektivne osteotomije se preklapaju. Kod bolesnika kod kojih se predviđa veće tjelesno opterećenje prije ćemo se odlučiti za korektivnu osteotomiju a kod onih koji vode više sjedilački život, odlučiti ćemo se za parcijalnu artroplastiku. Budući da

Totalne proteze

U slučaju kompletne destrukcije sva tri odjeljka, odnosno čitavog zgloba, nudi se rješenje u smislu zamjene koljenskog zgloba endoprotezom. Cilj ovakvog operacijskog liječenja je umanjiti bolove i vratiti punu funkciju koljenskog zgloba. Postoje dvije osnovne skupine totalnih endoproteza koljena, to su s jedne strane sapete (hinge) proteze a s druge strane kondilarne proteze. Danas se daleko najčešće ugrađuju kondilarne endoproteze kod kojih se uklanja minimalna količina subhondralne kosti i koji imaju oblik zglobnih tijela. Između femoralnog i tibijalnog dijela ugrađuje se polietilen kako bi se smanjilo trenje kod izvo-

Revizijske endoproteze

Najozbiljnija komplikacija ugradnje endoproteza koljena je aseptičko, a posebno septičko labavljenje endoproteze koljena. Danas se pristupa reartroplastici upotrebom specijalnih revizijskih endoproteza modularnog tipa kojima se nadoknađuje izgubljena kost, imaju duže trupove tako da je moguća fiksacija i primarna stabilnost endoproteze iako je više ili manje destruirana koštana

Zaključak

Liječenje osteoartritisa koljena najčešće je konzervativno. Ako to nije dovoljno, kod početnih destrukcija zglobne hrskavice liječenje je palijativno u smislu artroskopskih operacija, toaleta zgloba. Čiste hondralne defekte možemo liječiti abrazijskom plastikom, mikrofrakturama i mozaikplastikama. Kod otklona osovine za prepo-

Literatura

1. Pećina M, Hašpl M. Koljeno i potkoljenica. U: Pećina M. i sur. *Ortopedija*. Zagreb. 2004:354-362.
2. Hašpl M, Pećina M. Treatment of gonarthrosis with arthroscopic abrasion, *Liječ vjesn* 1995;117(9-10): 236-40.
3. Gudas R, Kalesinskas RJ, Kimtys V, Stankevicius E, Toliulis V, Bernotavicius G, Smailys A. A prospective randomized clinical study of mosaic osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of osteochondral defects in the knee joint in young athletes. *Arthroscopy* 2005 Sep;21(9):1066-75.
4. Mithoefer K, Williams RJ 3rd, Warren RF, Potter HG, Spock CR, Jones EC, Wickiewicz TL, Marx RG. The microfracture technique for the treatment of articular cartilage lesions in the knee. A prospective cohort study. *J Bone Joint Surg Am* 2005 Sep;87(9):1911-20.

je indikacijsko područje parcijalnih endoproteza usko, ona obično iznosi 15-20% svih endoproteza koljena.

Parcijalna artroplastika patelofemoralnog zgloba ima također usko indikacijsko područje. Bolesnici iznad 50 godina s jakim degenerativnim promjenama patelofemoralno, a očuvanim femorotibijalnim zglobovima. Parcijalna artroplastika je kontraindicirana kod sistemskih bolesti (9).

đenja kretnji. Karakteristika je da stabilnost osiguravaju svi ligamenti, žrtvuje se samo prednji ukriženi ligament, ponekad i stražnji. Komponente se mogu ili ne moraju cementirati, ovisno o tipu endoproteze (10). Kod sapetog tipa endoproteza koljena (hinge) mogu se žrtvovati svi ligamenti, kretnje se vrše preko jednoosovinskog šarnira. Moderniji tipovi ovakove proteze imaju mogućnost rotacije. S ovakvim protezama mogu se korigirati veći angulatomni deformiteti koljenskog zgloba i nadoknaditi jače labavljenje ligamenta. Osnovni nedostaci im je da se odstranjuje veliki dio kosti, što otežava eventualnu potrebu reartroplastike.

masa. Posebno je otežano liječenje u slučaju inficirane endoproteze koljena s posljedičnim labavljenjem. Danas se najčešće preporuča metoda reartroplastike u dva akta. U prvom se vadi proteza, u nastali prostor se stavlja koštani cement. Nakon što se izliječi infekt, a to je najmanje nakon 6 tjedana, pristupa se drugom aktu operacije u smislu ugradnje revizijske endoproteze koljena (11).

ručiti je korektivnu osteotomiju, najbolje i prije pojave sekundarnog osteoartritisa u tzv. preosteoartritičnoj fazi. Ako degenerativni proces odmakne na raspolaganju nam stoji zamjena dijela zgloba parcijalnom endoprotezom, a ako se degenerativni proces proširi po čitavom zglobu, na raspolaganju je totalna zamjena zgloba endoprotezom.

5. Kish G, Hangody L. A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. *J Bone Joint Surg Br* 2004 May;86(4):619.

6. Mithofer K, Peterson L, Mandelbaum BR, Minas T. Articular Cartilage Repair in Soccer Players With Autologous Chondrocyte Transplantation: Functional Outcome and Return to Competition. *Am J Sports Med* 2005 Aug 10.

7. Amendola A, Panarella L. High tibial osteotomy for the treatment of unicompartmental arthritis of the knee. *Orthop Clin North Am* 2005 Oct;36(4):497-504.

8. Matoković D, Hašpl M. Corrective osteotomy in the treatment of degenerative changes in the knee joint. *Liječ vjesn* 2000;122(9-10):229-33.

9. Bert JM. Unicompartmental knee replacement. *Orthop Clin North Am* 2005 Oct;36(4):513-22.
10. Pećina M, Đapić T, Hašpl M. Survival of cementless and cemented porous-coated anatomic knee replacements: retrospective cohort study. *Croat Med J* 2000 Jun;41(2):168-72.
11. Hofmann AA, Goldberg T, Tanner AM, Kurtin SM. Treatment of infected total knee arthroplasty using an articulating spacer: 2- to 12-year experience. *Clin Orthop Relat Res* 2005 Jan;(430):125-31.

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Medicinski fakultet i KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

ZAHVAĆANJE BUBREGA U UPALNIM REUMATSKIM BOLESTIMA KIDNEY IN INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Branimir Anić ♦ Mislav Cerovec

Sažetak

U radu je prikazano zahvaćanje bubrega u upalnim reumatskim bolestima.

Ključne riječi

upalne reumatske bolesti, bubreg

Summary

Renal lesions in inflammatory rheumatic diseases are presented.

Key words

inflammatory rheumatic diseases, renal lesions

Prognoza u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima uglavnom ovisi o stupnju zahvaćenosti vitalnih organa, a bubreg je organ koji je vrlo često zahvaćen u ovoj skupini bolesnika. Zahvaćenost bubrega može biti posljedica različitih mehanizama: može biti u sklopu osnovne (upalne reumatske) bolesti, može biti jatrogene naravi zbog primjene potencijalno nefrotoksičnih lijekova te posljedica komorbiditeta u bolesnika (tablica 1).

Praktično sve upalne reumatske bolesti mogu uzrokovati značajnu renalnu leziju. Uz SLE (koji je zbog učestalosti i ozbiljnosti renalnih lezija izdvojen u posebnu cjelinu), značajno oštećenje bubrega uzrokuju sustavna skleroza, antifosfolipidni sindrom, različiti ANCA pozitivni (Wegenerova granulomatoza) ili ANCA negativni (poliarteritis nodosa) vaskulitisi. Amilodoza koja je česta kasna komplikacija upalnih reumatskih bolesti (ili primarna bolest) jednu od najtežih kliničkih slika pokazuje u slučaju zahvaćanja bubrega. Uz klasične upalne reumatske bolesti, oštećenja bubrega mogu se vidjeti u srodnim stanjima kao što su primjerice hepatitis B, i osobito C, sa sustavnim ekstrahepatičkim kliničkim očitovanjima koja su posljedica bolesti imunokompleksa.

Stupanj oštećenja bubrega varira od blagih asimptomatskih poremećaja koji se mogu uočiti u sedimentu urina (eritrociturija ili sterilna leukociturija) sve do slike brzog gubitka renalne glomerularne funkcije koji se očituje padom vrijednosti klirensa kreatinina, odnosno, porastom dušičnih supstanci u krvi (tablica 2). Naglo slabljenje bubrežne funkcije u kojima vrijednosti unutar

6 mjeseci progresivno padaju od normalnih pa do vrijednosti koje označavaju renalnu insuficijenciju naziva se brzoprogresivni glomerulonefritis i predstavljaju po život ozbiljno stanje. Upravo zbog toga potrebno je u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima redovito kontrolirati osnovne parametre bubrežne funkcije - obično se zaboravlja da su najosnovniji pokazatelji bubrežne funkcije vrijednost krvnog tlaka i biokemijski nalaz urina i analiza sedimenta urina. Uz tlak i sedimentu urina potrebno je pratiti koncentraciju serumskog kreatinina, ureje, mokraćne kiseline i kalija). Posve je logično da se u bolestima u kojima je renalna afekcija češća (primjerice SLE) kontrola mora češće provoditi i da ona uključuje i redovito periodičko mjerenje klirensa kreatinina i proteinurije (bez obzira na nalaz sedimenta). Stanja s velikom proteinurijom - nefrotski sindrom u lupusu, sustavnoj sklerozi ili amiloidozi - nisu izravno smrtonosna, no često su povezana sa potencijalno letalnim komplikacijama kao što su tromboembolije zbog hiperkoagulabilnosti krvi koja se razvije. Pravodobno uočavanje bubrežnog oštećenja omogućuje pravodobnu primjenu primjerene terapije koja u nekim slučajevima spašava život bolesnika.

U bolesnika s tubulointersticijskim nefritisom (TIN) klinička je slika obično blaža i nespecifična. Obično se žale na vrućicu, artralgije, osipe (osobito u slučaju TIN-a uzrokovanog lijekovima), nespecifične probavne tegobe te hipertenziju, edeme i oliguriju. U nalazima se mogu uočiti znakovi poremećaja renalne funkcije, eozinofilija, sterilna leukociturija, hematurija, proteinurija

Tablica 1. Zahvaćanje bubrega u upalnim reumatskim bolestima
Table 1. Renal lesions in inflammatory rheumatic diseases

Uzrokovano osnovnom bolesti
sustavni eritemski lupus (antifosfolipidni sindrom) sustavna skleroza ANCA-pozitivni vaskulitis (Wegenerova granulomatoza) ANCA-negativni vaskulitis (poliarteritis nodosa, mikroskopski poliarteritis, Henoch-Schönleinova purpura) primarna amilodoza
Uzrokovano lijekovima
NSAR i analgetici temeljni antireumatici (npr. preparati zlata, d-penicilamin) antihipertenzivi antibiotici (npr. gentamicin, cefalosporini)
Uzrokovano pridruženim bolestima
dijabetes melitus esencijalna hipertenzija hiperlipidemija (ateroskleroza) hiperuricemija

obično ne veća od 1 gram dnevno i cilindri u urinu (eritrocitni i granulirani). Bolesti uz koje se najčešće pojavljuje TIN navedene su u tablici 3.

Bolesnik s afekcijom bubrega obično zahtijeva agresivniji terapijski pristup koji obično podrazumijeva kombiniranu imunosupresivnu terapiju. Kombinaciju obično čine glukokortikoidi (oralno ili venski u pulsним dozama) s ciklofosfamidom koji se radi postizanja bržeg i boljeg učinka primjenjuje intravenski u pulsним dozama (postoje različiti protokoli u različitim ustanovama). Nakon postizanja kontrole nad upalnom aktivnosti bolesti (tj. nakon provedbe terapijskog protokola) terapija se nastavlja kao monoterapija glukokortikoidima oralno ili kao kombinirana terapija glukokortikoidima kojima se pridodaje ciklofosfamid, azatioprin ili mikofenolatmofetil oralno. Nepotrebno je isticati da se u terapiji koriste sve uobičajene simptomatske mjere primjerene bolesnicima s akutnom renalnom insuficijencijom (diuretici, antihipertenzivi, ponekad prolazna primjena hemodijalize ili plazmafereze). Uz pravodoban i odlučan terapijski pristup prognoza bolesnika s bubrežnim oštećenjem - čak i

Tablica 2. Znakovi zahvaćanja bubrega u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima
Table 2. Signs of renal lesions in patients with inflammatory rheumatic diseases

asimptomatski poremećaji urina (eritrociturija, leukociturija, cilindriurija) glomerularna oštećenja (redukcija filtracije, proteinurija, kombinirani poremećaji) intersticijska oštećenja hipertenzija, edemi

Tablica 3. Upalne reumatske bolesti s tubulointersticijskim nefritisom
Table 3. Inflammatory rheumatic diseases with tubulo-interstitial nephritis

SLE miješana bolest vezivnog tkiva sindromi preklapanja reumatoidni artritis Sjögrenov sindrom sarkoidoza esencijalna miješana krioglobulinemija primarni sistemski vaskulitis

onih sa slikom brzoprogresivnog glomerulonefritisa, drastično se promijenila na bolje.

U svih bolesnika s upalnim reumatskim bolestima u kojih se uoči novonastalo oštećenje bubrega (bez obzira na stupanj oštećenja) potrebno je promptno ustanoviti uzrok oštećenja. Potrebno je odmah razmotriti je li riječ o asimptomatskom poremećaju, jatrogenom oštećenju ili je posljedica aktivacije osnovne bolesti. Nalaz biopsije bubrega u ovim slučajevima pruža dragocjene podatke koji služe kao temelj za određivanje terapijskog pristupa. Važno je naglasiti da postoji određeni stupanj nepodudarnosti između klinički registriranog oštećenja i patohistološkog nalaza dobivenog biopsijom - ponekad klinički blaga oštećenja mogu biti povezana s teškom histološkom slikom koja ukazuje na terminalne fibrozirajuće promjene bubrežnog tkiva, a moguće su i suprotne situacije. Biopsija bubrega indicirana je u svim stanjima u kojima postoji oštećenje bubrežne funkcije (pad glomerularne filtracije) ili proteinurija da bi se mogao ispravno procijeniti stupanj ugroženosti bolesnika i provesti primjerena terapija.

Literatura

1. Adu D, Emery P, Madaio M, ur. *Rheumatology and the kidney*. Oxford: Oxford University Press. 2001.

2. Čikeš N, Anić B, ur. Reumatske bolesti. U: Vrhovac B, ur. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak. 2003:1365-1426.

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

LUPUS NEFRITIS RENAL LUPUS

Dubravka Bosnić

Sažetak

U radu je prikazan lupusni nefritis.

Ključne riječi

sistemska lupus eritematosus, nefritis

Summary

The nephritis in systemic lupus erythematosus is presented.

Key words

systemic lupus erythematosus, nephritis

Sistemska lupus eritematosus (SLE) je multisistemska upalna bolest karakterizirana stvaranjem protutijela na različite stanične komponente. Lupus nefritis može biti jedina klinička manifestacija SLE ili što je češće, dio multiorganskih oštećenja. Težina lupus nefritisa može biti od vrlo blagih, subkliničkih oblika do difuznog proliferativnog lupus nefritisa (DPLN) sa slikom brzo progresivnog glomerulonefritisa

Etiopatogenetski, nukleosom je primarni i glavni autoantigen u SLE. Osim što mu je uloga imunogena u stvaranju patogenih limfocita Th, dovodi do razvoja lupus nefritisa omogućavajući vezivanje antinuklearnih antitijela za glomerulobazalnu membranu (GBM). Sastoji se od 146 bp segmenata DNA u dva superheliksa okružujući oktamerički kompleks koji se sastoji od četiri parahistonskih proteina H2A, H2B, H3A, H4A. Nukleosomi su epitopi za 50% svih patogeničnih Th stanica u životinjskom modelu lupusa. Te nukleosom specifične Th stanice proizvode ne samo antinukleosomska antitijela, već i anti DNA i antihistonska antitijela. DNA je sama po sebi slabo imunogena. Sve je jasnija spoznaja da apoptoza tj. proces programirane stanične smrti koji dovodi do intranukleosomalnog cijepanja kromatina poremećena u humanom lupusu. Fas receptor (APO-I, CD 95) na površini stanice preko kojeg se prenosi signal regulacije apoptoze je u humanom SLE normalan, ali je nađena povećana koncentracija topivog Fas-a koji povećava ekspresiju apoptotičkog inhibitora BCL₂ i povećava spontanu apoptozu in vitro limfocita SLE bolesnika. To dovodi do

prisutnosti autoreaktivnih T i B stanica, ali i kvantitativnih i kvalitativnih promjena u oslobađanju i sastavu nukleosoma. Može biti podržano i smanjenom fagocitozom apoptotičkih stanica, nalaženjem nenuklearnog materijala u cirkulaciji u vidu oligonukleosoma koji potječu od apoptotičkih stanica.

Osim taloženja DNA/anti DNA kompleksa za patogeničnost antinuklearnih antitijela u lupus nefritisu je važna i unakrsna reaktivnost s epitopima unutar glomerula. Opisano je mnogo direktnih veza anti DNA i drugih lupusnih autoantitijela s glomerularnim antigenima (endotelni i epitelni površinski antigeni, pojedine komponente bazalne membrane, konstituenti matriksa). Prije nekoliko godina se spoznalo da se monoklonalna i poliklonalna anti DNA antitijela vežu za heparan sulfat (HS-intrinzički konstituent GBM, jako negativno nabijen i bitan za permeabilnost zbog promjene naboja), ali se nedavno uvidjelo da se radi o vezi za nukleosomsku strukturu. Pozitivno nabijeni histoni u nukleosomu omogućavaju vezu sa negativno nabijenim HS u GBM. Aktivacija komplekta uslijedi tek nakon vezivanja. Ukoliko se HS eliminira heparitinazom vezivanje naglo pada. Heparin i nekoagulantni heparinoidi mogu inhibirati vezivanje nukleosomskog kompleksa sa autoantitijelom za HS. To je ujedno i mogućnost novih terapijskih zahvata.

Autoimunost ima 30-40 od najmanje 2000 potencijalno intracelularnih ciljeva. Međutim kroz intramolekularnu epitopsku spregu ili T staničnu degeneraciju receptora, autoantitijela se razvijaju na širokom polju epi-

topa. Produkcija autoantitijela može biti inducirana i utjecajem antigena okoliša (antigenična ili idiotipska unakrsna reaktivnost, kostimulacijski signali koji prekidaju toleranciju), autoantigenima (oslobođeni autoantigeni, promjene u prezentaciji autoantigena) i/ili poremećajem mehanizma tolerancije u eliminaciji autoreaktivnih stanica. Opisan je niz idiotipova na anti DNA, anti Sm, reumatoidni faktor i antikardiolipinska antitijela. U lupusu idiotipovi mogu stvoriti antiidiotipska antitijela koja mogu reagirati sa mnoštvom različitih vlastitih antigena i poremetiti period aktivnosti bolesti. Međutim supresija aktivnosti bolesti manipulacijom idiotipskom mrežom pokazala se razočaravajućom u razvoju rezistencije. Antitijela na nukleosome (vjerojatno porijeklo iz apoptotičkih stanica) prva se razvijaju u SLE, nakon toga slijede ih anti DNA i antihistonska antitijela. T stanice specifične za nukleosome povećavaju se u SLE. Autoantitijelo / nukleosomski kompleks prvo aktivira monocite, potencira unakrsnu reaktivnost i bolest. Anti DNA, anti U₁RNP i antiribosomalna P antitijela su u mogućnosti prodrijeti u živu stanicu i ući u jezgu. Cirkulirajuća kationska anti DNA antitijela su djelomično patogenična. Vežu se za tip IV kolagena i heparan sulfat glikozaminoglikansku komponentu glomerulobazalne membrane u SLE.

Američko reumatološko društvo odredilo je kriterije (ARA kriteriji) 1997. godine za postavljenje dijagnoze SLE sa 98% specifičnosti i 87% osjetljivosti među kojima je bubrežno oštećenje (proteinurija >500 mg/dU ili +++ ili cilindri, hipertenzija, porast kreatinina). Gotovo svi bolesnici imaju promjene na bubrežnom parenhimu, ali 50% bolesnika ima kliničku sliku nefritisa (proteinurija >500 mg/24 h). U početku bolesti slika je asimptomatska, iako neki razvijaju edeme u sklopu nefrotskog sindroma. U analizi urina vidi se proteinurija, eritrociturija, cilindriurija. Bolesnici koji imaju difuzni proliferativni glomerulonefritis imaju oštećenu bubrežnu funkciju i ukoliko se ne liječe agresivnom imunosupresivnom terapijom razvijaju renalnu insuficijenciju (5-10%).

Od 1982. WHO je prihvatila klasifikaciju lupus nefritisa prema bioptičkom materijalu u 6 histoloških oblika: normalni nalaz ili minimalne promjene, mezangijski nefritis, 3A. fokalni segmentalni GN (aktivni nekrotizirajući i aktivni sklerozirajući), 3 B. fokalni s proliferativnim lezijama, a aktivnim nekrotizirajućim, aktivnim sklerozirajućim, sklerozirajućim lezijama), difuzni GN (bez segmentalnih lezija, s aktivnim nekrotizirajućim, aktivnim sklerozirajućim, sklerozirajućim lezijama), difuzni membranski GN (čisti, udružen sa grupom II, III, IV) progredirajući sklerozirajući GN.

Histološka procjena aktivnosti bolesti ne korelira uvijek sa kliničkom slikom aktivnosti bolesti. Prognoza je najbolja kod bolesnika sa tip I i tip II prema WHO klasifikaciji i blažom fokalnom segmentalnom proliferacijom sa niskim stupnjem aktivnosti. Difuzni proliferativ-

ni glomerulonefritis ili tip IV ima skromnu prognozu. Prema bioptičkom nalazu procjenjuje se agresivnost terapijskog pristupa, iako se mora uzeti u obzir klinički tijek, te porast kreatinina, utilizacija komplementa i koncentracija antitijela na dsDNA. Bolesnici sa tip V GN nefritičke proteinurije i dobre bubrežne funkcije imaju dobru prognozu. Ukoliko je pridružen nefrotski sindrom terapijski pristup je kontroverzan. Za procjenu glomerularnog oštećenja indeks aktivnosti uključuje veličinu proliferacije, nekrozu/karioreksu, broj hijalinih tromba, stvaranje staničnih polumjeseca, kumulaciju leukocita, a indeks kroniciteta sklerozu glomerula i stvaranje fibroznih polumjeseca. Kod tubulointersticijskih lezija indeksom aktivnosti određuje se mononuklearna stanična infiltracija, a indeksom kroniciteta tubularna atrofija i intersticijska fibroza. Prognostički je najteži indeks kroniciteta 3 koji je najčešće vezan uz mlade osobe, posebice muškarce, a praćen je porastom kreatinina. Samim bubrežnim testovima nismo u mogućnosti razlikovati reverzibilnu ili ireverzibilnu promjenu u bubregu.

Liječenje sistemskog lupusa vođeno je primarno konceptom "lupusne aktivnosti". Stupanj i težina kliničkih poremećaja određuje vrstu terapije. Većina kliničkih manifestacija promptno pokazuje dobar učinak na primjenu kortikosteroda, ali imunosupresivna terapija i to ciklofosfamid je izrazito korisna u bolesnika sa zahvaćenošću "važnih organa" kao što su lupus nefritis i lupus CNS-a. Aktivnost bolesti osim kliničkih obilježja prati se i koncentracijom anti DNA antitijela i potrošnjom komplementa. Postoje protokoli praćenja aktivnosti upale kao što su SLE-DAI index itd.

Indikacija za specifičnu terapiju u lupus nefritis je: 1. klinička prezentacija (nefritički i nefrotski sindrom), 2. bubrežna biopsija (klasa IV, klasa III uz visoki stupanj aktivnost, klasa V sa nefrotskim sindromom), 3. klinički recidiv bolesti i to nefritički (porast kreatinina, porast proteinurije), proteinurički (porast proteinurije > 2g/d).

U lupus nefritisu WHO III i IV primjenjuje se kombinirana imunosupresivna terapija prema priloženoj shemi i to u vidu: 1.) prednison ili metilprednisolon 1 mg/kg bar 6 tjedna ili u kombinaciji sa ciklofosfamidom 2-3 mg/kg peroralno ili 2.) u vidu pulsne terapije 1 g metilprednisolona i.v. tri puta (svaki drugi dan) i potom 1 mg/kg/d 6 tj. i ciklofosfamid 750 do 1000 mg u infuziji 1x mjesečno bar 6 mjeseci, a potom u tromjesečnim intervalima bar tri godine. Kortikosteroidi se reduciraju prema kliničkom odgovoru i laboratorijskim nalazima specifičnih protutijela.

Mofetil mikofenolat za sada se upotrebljava kao mogući lijek kod bolesnika rezistentnih na standardnu terapiju i.v. CY i i.v. MP. Nije prvi izbor terapije.

Još jedna strateška mogućnost u liječenju teškim oblika lupus nefritisa javila u vidu liječenja kombinaci-

jom rituximaba (anti CD20 kimeričkih protutijela) i i.v. Cy. Neki centri pokušali su tip IV lupus nefritisa i liječiti visokim imunoablativnim dozama Cy (HDIC).

Intravenozna primjena imunoglobulina ostala je kao terapija imunotrombocitopenije u kombinaciji sa lupus nefritisom. Ukoliko postoje kontraindikacije za primjenu visokih doza kortikosteroida (dijabetes melitus, teška osteoporoza, psihoza, izraziti hiperkorticismam) pokušava se etablirati ciklosporin A kao imunomodulator u dozi od 2-4 mg/kg/d. Postoji niz lijekova koji su se pokazali od koristi djelujući svaki u svom segmentu patofiziološkog poremećaja u nastanku SLE, a to su: antikoagulantna terapija, antilipemici, AC inhibitori, hormoni (dehidroepiandrosteron), bromkriptin i potencijalna terapija SLE, a to su biološki agensi. Smisao te terapije je da specifično intereferira sa imunološkim procesom i

zaobilazi nespecifičnu imunosupresiju. Sastoji se u aktivaciji T stanica /T-B staničnoj kolaboraciji (monoklonska protutijela na CD40 ligand, CTLA-41G, monoklonska protutijela na B7,B20,B22) stvaranju anti dsDNA antitijela (IV imunoglobulini, LJP 394 A), obaranju anti dsDNA kompleksa (rekombinantna humana DNA-za, aktivaciji komplementa i vezivanju (monoklonska antiC5 protutijela), aktivaciji citokina i modulaciji (monoklonska IL10 protutijela, genska terapija). Terapija budućnosti je transplantacija koštane srži.

Netom su publicirane velike multicentrične studije liječenja proliferativnog lupus nefritisa i.v. ciklofosfamidom u kombinaciji sa kortikosteroidima i u nastavku mikofenolat mofetilom ili azotioprinom i pokazalo se da je učinkovitije i sigurnije nego dugotrajna terapija samim i.v. ciklofosfamidom

Literatura

1. Chambers SA, Isenberg D. Anti B cell therapy in the treatment of autoimmune diseases. *Lupus* 2005;14: 210-214.
2. Looney RJ, Anolik J. and Sanz I. B cells as therapeutic targets for rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:180-185.
3. Davidson A, Diamond B, Wofsy D and Daikh D. Block and tackle: CTLA4Ig takes on lupus. *Lupus* 2005; 14:197-203.
4. Boumpas DT, Furie R, Manzi S. et al. For the BG 9588 Lupus Nephritis Trial Group. A short course of BG9588 (anti CD40 ligand antibody) improved serologic activity and decreased hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:719-727.
5. Fra GP, Avanzi GC, Bartoli E. Remission of refractory lupus nephritis.
6. Ingelfinger J, Schwartz R. Immunosuppression - The promise of Specificity. *N Engl J Med* 2005;353:836-838.

¹Odjel za nefrologiju ²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
 Interna klinika ♦ KB Dubrava ♦ Av. G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb
³Zavod za nefrologiju i hipertenziju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
 KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

NESTEROIDNI ANTIREUMATICI I BUBREG NONSTEROIDAL ANTIRHEUMATICS AND THE KIDNEY

Krešimir Galešić¹ ♦ Jadranka Morović-Vergles² ♦ Bojan Jelaković³

Sažetak

Bubrežne nuspojave nesteroidnih antireumatika javljaju se u oko 5% bolesnika koji uzimaju te lijekove.

Klinička očitovanja nefrotoksičnih učinaka tih lijekova mogu se svrstati u pet sindroma: 1. akutna bubrežna insuficijencija, 2. akutni intersticijski nefritis s nefrotskim sindromom, 3. poremećaji elektrolita (nat-

rija i kalija) i tjelesnih tekućina, 4. hipertenzija i 5. analgetska nefropatija. Brojna istraživanja pokazala su da selektivni COX-2 inhibitori (rofekoksib i celekoksib) mogu izazvati slične štetne učinke na bubrezima kao klasični nesteroidni antireumatici (inhibitori COX-1 i COX-2).

Ključne riječi

nesteroidni antireumatici, klasični nesteroidni antireumatici, selektivni COX-2 inhibitori, nefrotoksičnost

Summary

The renal side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs are very often and could be seen in 5% of patients who are treated with this drugs.

These side effects could be separated in 5 clinical syndromes: 1. acute renal failure, 2. acute interstitial nephritis with nephrotic syndrome, 3. electrolyte and fluid

disorders, 4. hypertension and 5. analgesic nephropathy. There are a lot data in the literature which suggest that selective COX-2 inhibitors (rofecoxib and celecoxib) produce the similar effects on the kidney as traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs (inhibitors of COX-1 and COX-2).

Key words

nonsteroidal anti-inflammatory drugs, traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, selective COX-2 inhibitors, nephrotoxicity

Uvod

Nesteroidni antireumatici (NSAR) skupina su lijekova koji se najčešće koriste u kliničkoj medicini, a bolesnici koji ih uzimaju izloženi su njihovim nuspojavama. Gastrointestinalna toksičnost ovih lijekova dobro je poznata. Nerijetka su i toksična oštećenja bubrega. Bubrežne nuspojave ovih lijekova dijelimo u nekoliko kliničkih sindroma (1,2): 1. Akutna bubrežna insuficijencija, 2. Akutni intersticijski nefritis i nefrotski sindrom, 3. Poremećaji elektrolita natrija i kalija te tjelesnih tekućina, 4. Hipertenzija, 5. Analgetska nefropatija.

Nesteroidni antireumatici skupina su različitih lijekova sa zajedničkim farmakološkim učinkom: inhibicijom sinteze prostaglandina.

Prostaglandini pripadaju skupini eikosanoida, potiču od polinezasićenih masnih kiselina s dvadeset uglji-

kovih atoma. Najvažnija masna kiselina iz kojih u ljudi nastaju prostaglandini (i drugi eikosanoidi) je arahidonska kiselina. Oksigenacijom arahidonske kiseline s pomoću enzima ciklooksigenaze (COX) nastaju prostaglandini i tromboksani. Postoje tri oblika ciklooksigenaze: ciklooksigenaza 1 (COX-1), konstitutivna, koja se nalazi u većini tkiva i odgovorna je za sintezu prostaglandina u gastrointestinalnom i vaskularnom sustavu, te za sintezu tromboksana u trombocitima. Ciklooksigenaza 2 (COX-2), inducibilna, koja se nalazi u minimalnim koncentracijama u tkivima a aktivira se djelovanjem medijatora upale (1,2,3,4,5) te ciklooksigenaza 3 (COX-3) o kojoj ovdje neće biti govora.

Gastrointestinalne komplikacije (krvarenje iz gastrointestinalnog sustava) nastaju zbog inhibicije COX-

1 i sljedstvenog nestvaranja prostaglandina koji djeluju gastroprotektivno na sluznicu želuca. Inhibicijom COX-2 postiže se antiinflamacijski, analgetski i antipiretski učinak. Tradicionalni nesteroidni antireumatici (diklofenak, indometacin, ibuprofen, naproksen i drugi) blokiraju i COX-1 i COX-2.

Lijekovi nove generacije, koksibi, selektivno a neki i specifično blokiraju COX-2, što njihovu primjenu čini sigurnijom barem u kontekstu već poznatih nuspojava pripisivanih blokadi COX-1. Primjena ovih lijekova smanjila je učestalost gastrointestinalnih komplikacija ali su se dugotrajnom primjenom tih lijekova u kontroliranim kliničkim studijama uočile i druge posljedice COX-2 inhibicije koje su se očitovale kardiovaskularnim komplikacijama. Nadalje, uočilo se da koksibi poput klasičnih nesteroidnih antireumatika (koji inhibiraju i COX-1 i COX-2) izazivaju i niz štetnih posljedica na bubrežima.

Akutna bubrežna insuficijencija uzrokovana NSAR

Prostaglandini imaju pretežito vazodilatacijski učinak na krvne žile bubrega. Intrarenalna infuzija PGI-2 i PGE-2 povećava protok krvi kroz bubrege. Iako NSAR rijetko izazivaju bubrežne poremećaje u osoba s urednom bubrežnom funkcijom, njihova primjena u bolesnika s hemodinamskim poremećajima (tablica) odnosno sa smanjenim volumenom krvi dovodi do smanjenja bubrežne perfuzije. Inhibirajući sintezu prostaglandina u ovih bolesnika NSAR smanjuju sintezu protektivnih prostaglandina i nastaje ishemija bubrega s akutnom bubrežnom insuficijencijom (6,7,8).

Akutna bubrežna insuficijencija uzrokovana NSAR u rizičnih bolesnika najčešće je oliguričnog tipa i javlja se nakon nekoliko dana od početka uzimanja NSAR. Hiperkalijemija je često jače izražena u odnosu na stupanj bubrežne insuficijencije. Prepoznata li se bubrežna insuficijencija, na vrijeme, prestankom uzimanja NSAR može doći do potpunog oporavka bubrežne funkcije. Rijetko se javlja teži stupanj akutne bubrežne insuficijencije koja

Biološki učinci prostaglandina u bubrežima. U fiziološkim uvjetima sinteza prostaglandina u bubrežima je zanemariva te prostaglandini ne sudjeluju značajnije u održavanju bubrežne funkcije zdravih osoba (3,4,5). U patološkim stanjima u kojih je nastalo smanjenje volumena krvi dolazi do smanjenja bubrežne perfuzije, povećane resorpcije natrija i sinteze renina te povećane koncentracije urina. Ove promjene izazvane su učincima povećane koncentracije angiotenzina II, antidiuretičkog hormona i kateholamina. Ovi hormoni stimuliraju i sintezu prostaglandina, koji dilatiraju krvne žile bubrega. Dakle, povećana sinteza prostaglandina sa sljedstvenom vazodilatacijom održava bubrežnu funkciju. Primjenom NSAR u ovim patološkim stanjima zbog bubrežne vazokonstrikcije nastat će pogoršanje bubrežne funkcije. Svi klinički sindromi koji nastaju kao nuspojava NSAR mogu se objasniti inhibicijom sinteze prostaglandina i smanjenjem njihovog pozitivnog učinka na bubrežnu funkciju.

zahtijeva liječenje dijalizom. Ovaj oblik akutne bubrežne insuficijencije mogu izazvati svi nesteroidni antireumatici tj. klasični NSAR i koksibi. Rezultati nekih istraživanja upućuju da je sulindak najmanje nefrotoksičan tj. da taj lijek dobro podnose i bolesnici u kojih je ranije zabilježena akutna bubrežna insuficijencija izazvana drugim NSAR (naproksen, ibuprofen) (2).

Tablica. Rizični bolesnici za nastanak akutne bubrežne insuficijencije uzrokovane NSAR
Table. High risk patients for NSAID induced acute renal failure

- | | |
|----|-----------------------------------|
| 1. | srčana dekompenzacija |
| 2. | ciroza jetre |
| 3. | nefrotski sindrom |
| 4. | kronična bubrežna insuficijencija |
| 5. | stariji bolesnici |
| 6. | teška dehidracija |
| 7. | diuretici |

Akutni intersticijski nefritis i nefrotski sindrom

Akutni intersticijski nefritis (AIN) uzrokovan lijekovima rijedak je oblik intersticijskog nefritisa koji nastaje zbog alergijske reakcije na lijekove. Klinički se očituje akutnim bubrežnim zatajenjem, kožnim osipom te nalazom eozinofila u krvi i u urinu (9,10). Histološki u AIN dominira nalaz upalnih stanica, pretežito limfocita u intersticiju bubrega. Na osnovu rezultata retrospektivnih studija dobiven je podatak da je otprilike 3% svih akutnih bubrežnih zatajenja uzrokovano AIN i da je AIN bio razlogom 1-2% svih indikacija za biopsiju bubrega (11).

Prvi detaljni opis intersticijskog nefritisa uzrokovano alergijskom reakcijom na lijek meticilin (penicilinski antibiotik koji je bio često upotrebljavan u liječenju

infekcija uzrokovanih gram pozitivnim bakterijama) potječe iz 1964. godine od Grattana (12). Osim meticilina i niz drugih penicilinskih i ne-penicilinskih antibiotika a i drugih lijekova mogu uzrokovati alergijski intersticijski nefritis (9,13).

AIN uzrokovan NSAR klinički se često očituje nefrotskim sindromom (koji je po definiciji obilježen proteinurijom >3,5 grama/24 sata, generaliziranim edemima, hipoalbuminemijom i hiperlipidemijom), što je izuzetno rijetko za AIN uzrokovan drugim lijekovima. S obzirom da su nesteroidni antireumatici jedni od najčešće primjenjivanih lijekova u pučanstvu., izuzetno je važno podsjetiti na mogućnost razvoja AIN-a uzroko-

vanog NSAR koji se obično značajno razlikuje od onog uzrokovanog drugim lijekovima. Razlike su sljedeće: 1. Latentni period može biti i dulji od 18 mjeseci u nekih bolesnika. 2. Često izostaju znakovi sistemske i lokalne alergijske reakcije (vrućica, osip, eozinofilija, eozinofilurija). 3. Akutno zatajenje bubrega uz aktivni sediment urina (nalaz leukocita, eritrocita i granuliranih cilindara), u većine bolesnika udružen je s istovremenim nalazom nefrotskog sindroma.

Premda AIN može biti uzrokovan svim NSAR, najčešće se javlja pri primjeni derivata propionske kiseline (ibuprofen, ketoprofen, fenoprofen, naproksen). Na intersticijski nefritis uzrokovan NSAR upućuje trijas: podatak o primjeni NSAR, akutno bubrežno zatajenje s hematurijom i leukociturijom te prisutnost nefrotskog sindroma. Ovaj oblik akutnog intersticijskog nefritisa opisan je i nakon primjene koksiba (rofekoksiba i celekoksiba).

Patogeneza. U podlozi AIN je reakcija preosjetljivosti na lijek (NSAR), uglavnom posredovana stanicama (9,11). Dakle, radi se o alergijskoj reakciji tipa IV prema podjeli alergijskih reakcija koju su 1963. godine predložili Coombs i Gel.

U upalnim infiltratima u intersticiju nalaze se prvenstveno limfociti T, mononukleari i u malom postotku limfociti B. Većinom je prisutna subpopulacija pomagačkih limfocita T (CD4+), a u rijetkim slučajevima mogu se naći pretežito citotoksični limfociti T (CD8+). Dakle, lijekovi odnosno njihovi metaboliti (hapteni) vežući se za strukturne bjelančevine bazalne membrane tubula postaju antigeni i izazivaju imunosnu reakciju. Senzibilizirani pomagački limfociti T lučenjem interleukina-1 (IL-1), interleukina-2 (IL-2) i drugih citokina podržavaju imunološku reakciju sa sljedstvenim oštećenjem prvenstveno tubularnih stanica i intersticija bubrega (11). U intersticiju dolazi do nakupljanja upalnih stanica: makrofaga, neutrofila, bazofila i eozinofila. Limfociti, makrofazi i aktivirane tubularne stanice luče brojne citokine, od kojih neki (beta transformirajući čimbenik rasta, engl. transforming growth factor- β : TGF- β , endotelin-1: ET-1, trombocitni čimbenik rasta, engl. platelet-derived growth factor-BB: PDGF-BB) imaju snažan utjecaj na proliferaciju fibroblasta i povećavaju stvaranje ekstracelularnog matriksa čime dovode do fibroze intersticija (1,3,14). Ovdje valja napomenuti i angiotenzin II koji također, ali posredno preko povećanog stvaranja čimbe-

nika rasta kao što je TGF- β ili PDGF pridonosi nastanku fibroze intersticija.

Klinička slika. AIN se klinički očituje povišenom temperaturom, osipom kože, hematurijom, akutnom bubrežnom insuficijencijom, eozinofilijom, eozinofilurijom i rijetko artralgijsima. Kod svih bolesnika nisu prisutni svi navedeni simptomi i znaci (9,10,13).

Akutna bubrežna insuficijencija nastaje zbog povećanja intratubularnog tlaka koji je veći od filtracijskog tlaka u glomerulima što dovodi do bubrežne insuficijencije. U nastanku akutne bubrežne insuficijencije sudjeluju i drugi mehanizmi: tubularni backleak, tubuloglomerularni feedback i renalna vazokonstrikcija.

Nalazi analize indeksa bubrežne insuficijencije u AIN kao što su osmolalnost urina, frakcija ekskrecije natrija i koncentracija natrija u urinu odgovarali su uglavnom nalazima akutne tubularne nekroze (1,3). Međutim, u akutnoj tubularnoj nekrozi nije karakterističan nalaz eozinofila u krvi i u urinu. Uz to je prisutan nefrotski sindrom zbog oštećenja glomerula i pojave proteinurije.

Dijagnoza se postavlja na osnovu nalaza biopsije bubrega.

Uvijek treba učiniti biopsiju bubrega u bolesnika s akutnom bubrežnom insuficijencijom nejasne geneze i urednom veličinom bubrega čak i ako nisu prisutni tipični nalazi AIN (osip kože, makrohaturija, artralgijs i dr.) budući se u većini slučajeva nađe intersticijski nefritis uzrokovan lijekovima. Patohistološki karakterističan je nalaz infiltracije limfocita, monocita, edem intersticija, promjene tubula do atrofije. Glomeruli su urednog izgleda pod svjetlosnim mikroskopom, ne nalazi se promjena pri imunofluorescentnoj mikroskopiji, a samo pri pregledu glomerula elektronskim mikroskopom nalazi se "stapanje" nožica podocita. Često se u biopatu mogu naći eozinofili.

Liječenje. U liječenju je najvažnije izostaviti lijek koji je prouzročio AIN. Uz dijetu primjenjuju se diuretici i u slučajevima težeg oštećenja bubrežne funkcije postupak hemodijalize. U težim oblicima AIN preporuča se primjena kortikosteroida u početnoj dozi od 1mg/kg tjelesne težine uz postupno snižavanje doze. Kortikosteroidi se obično primjenjuju tijekom 2-3 mjeseca. U najtežim oblicima AIN preporuča se započeti liječenje pulsevima kortikosteroida (1 gram/dnevno prva tri dana) te nastaviti s nižim dozama. Ako na primjenu kortikosteroida, nakon mjesec dana nema učinka, neki autori preporučaju primjenu ciklofosfamida ili mikofenolata (9,10,11).

Poremećaji elektrolita i tjelesne tekućine

Edem i retencija soli su najčešće nuspojave nesteroidnih antireumatika na bubrežima. Edemi se javljaju u 3-5% bolesnika koji uzimaju NSAR a incidencija može biti i veća u slučaju dužeg uzimanja lijeka (17,18). NSAR interferiraju s metabolizmom vode i soli tako da inhibiraju sintezu prostaglandina, čime nastaje retencija vode i

soli sa stvaranjem edema u osjetljivih bolesnika. Naime, pretpostavlja se da inhibicijom ciklookigenaze NSAR, nastaju leukotrieni u metabolizmu arahidonske kiseline koji povećavaju permeabilnost kapilara sa sljedstvenim nastankom edema. Prostaglandini djeluju i na izlučivanje tekućine bubrežima blokirajući učinke antidiuretičkog hormona.

Retencija soli nuspojava je NSAR koja se javlja u otprilike 25% bolesnika koji uzimaju tu skupine lijekova. Ova nuspojava nastaje zbog inhibicije sinteze prostaglandina koji djeluju natriuretici. Prostaglandini povećavaju izlučivanje natrija direktnim i indirektnim mehanizmima. Povećavajući vazodilataciju u bubrežima, prostaglandini povećavaju glomerularnu filtraciju što povećava izlučivanje natrija. Prostaglandin E-2 također inhibira reapsorpciju natrija u Henleovoj petlji, distalnom tubulu i sabirnim cijevima. Mehanizam direktnog inhibicijskog učinka prostaglandina na reapsorpciju natrija uključuje smanjenu aktivnosti Na-K-ATP-aze. U zdravih ljudi sinteza prostaglandina u bubrežima je beznačajna, međutim, primjena NSAR u patološkim stanjima (srčana dekompenzacija, ciroza, nefrotski sindrom) može dovesti do značajne retencije soli. Periferni edem uzrokuju i koksibi. U jednoj studiji gdje su bolesnici s osteoartritisom liječeni primjenom rofekoksiba, rofekoksib u dozi od 12,5 mg/dan izazvao je edem nogu u 3,6% bolesnika odnosno u 3,8% bolesnika ako je dnevna doza iznosila 25 mg. Slična je incidencija edema nogu zabilježena u bolesnika koji su primali ibuprofen 800 mg tri puta/dan, (3,8%). Sličan postotak pojave edema nogu zabilježen

Hipertenzija

S obzirom na vazodilatacijske i natriuretike učinke prostaglandina, nije neobično da primjena NSAR može doprinijeti nastanku ili pogoršanju hipertenzije

Rezultati brojnih studija upućuju na porast krvnog tlaka za 5-10 mmHg u bolesnika koji su uzimali NSAR. Ovaj učinak je posebice izražen u bolesnika s hipertenzijom a znatno je rijedi u normotenzivnih osoba (21,22). U jednoj studiji pokazano je da srednje povećanje krvnog tlaka su najviše uzrokovali indometacin (4,77 mmHg) i naproksen za 6,1 mmHg (22). Najslabiji učinak na povećanje krvnog tlaka imali su sulindak i aspirin (23). U skupini hipertenzivnih bolesnika, bolesnici liječeni s betablokatorima najosjetljiviji su na hipertenzivni učinak NSAR. Tako, u jednoj studiji u kojoj su sudjelovali bolesnici s esencijalnom hipertenzijom a liječeni su propranololom pokazano je da propranolol značajno smanjuje krvni tlak. Međutim, kada su ti bolesnici uz propranolol uzimali i indometacin, antihipertenzivni učinak propra-

Analgetska nefropatija

Etiologija i epidemiologija. Analgetska nefropatija je najčešći oblik kronične bubrežne insuficijencije uzrokovane lijekovima a nastaje zbog dugotrajnog uzimanja fiksne kombinacije analgetika (1,29,30). Udruženost primjene NSAR i bubrežne bolesti s papilarnom nekrozom prvo su opisali Spuhler i Zollinger u Švicarskoj 1953. godine. Prvi opisi analgetske nefropatije pojavljuju se 60-tih godina prošlog stoljeća. U izvještajima u literaturi, kombinacija primjenjenih analgetika obično

je i u bolesnika koji su uzimali celekoksib u dozi od 200 mg dva puta/dan (oko 3%).

Hiponatrijemija je jedna od nuspojava primjene NSAR, koja nastaje zbog retencije tekućine. Ovaj poremećaj se obično javlja kod bolesnika sa značajnom srčanom dekompenzacijom (18,19).

Hiperkalijemija je rijetka ali potencijalno ozbiljna nuspojava primjene NSAR (18,19,20). In vitro i in vivo studije pokazale su da prostaglandini (PGI-2 i PGE-2) povećavaju sintezu renina u jukstaklomerularnim stanicama. Mehanizam nastanka je jasan: NSAR smanjuju sintezu renina putem inhibicije sinteze prostaglandina. Smanjena koncentracija renina dovodi do smanjene sinteze aldosterona čime se smanjuje izlučivanje kalija u distalnom tubulu. Drugi mehanizam je smanjena glomerularna filtracija i time povećana reapsorpcija natrija i klora, što smanjuje izmjenu natrija s kalijem u tubulima bubrega. NSAR inducirana hiperkalijemija se brzo oporavlja po prestanku uzimanja lijeka.

Rizični bolesnici za nastanak hiperkalijemije su dijabetičari (budući da u njih već postoji smanjena sinteza renina), bolesnici s bubrežnom insuficijencijom i stariji bolesnici u kojih je koncentracija renina također snižena.

nolola bio je značajno smanjen (24). Antihipertenzivni učinak propranolola uz dobro poznate učinke blokade beta-receptora tumači se time što propranolol povećava sintezu vazodilatacijskog prostaglandina I-2 koji smanjuje krvni tlak. Inhibicija sinteze tog prostaglandina indometacinom djelomično blokira antihipertenzivni učinak propranolola. Manji porast krvnog tlaka zabilježen je u liječenih diureticima i ACE-inhibitorima. Bolesnici koji su liječeni blokatorima kalcijevih kanala, nakon primjene NSAR nisu pokazali promjene krvnog tlaka. Neke studije su pokazale da i koksibi (rofekoksib i celekoksib) povećavaju krvni tlak kao i klasični nesteroidni antireumatici (COX-1 i COX-2) (25,26).

Mehanizmi kojima NSAR povećavaju krvni tlak su sljedeći: 1. smanjena sinteza prostaglandina, 2. retencija soli, 3. povećana opsejtljivost krvnih žila na učinak angiotenzina II i 4. vazokonstriktorno djelovanje NSAR (27,28).

je sadržavala fenacetin i aspirin uz lijekove s centralnim djelovanjem kao što su kafein ili kodein. Kasnije, fenacetin je u mješavini analgetika zamjenjen paracetamolom.

Analgetska nefropatija se obično javlja nakon uzimanje otprilike 2 kg aspirina ili paracetamola kroz nekoliko godina. Ranijih godina u zemljama s najvećom uporabom NSAR kao što su Australija i Švedska, analgetska nefropatija bila je uzrokom kronične bubrežne insuficijencije u 20% bolesnika. U Kanadi, gdje je uzimanje a-

nalgetika po broju stanovnika najmanje u svijetu, analgetska nefropatija čini 2-4% kroničnih bubrežnih insuficijencija a znatno je češća u žena nego u muškaraca.

Patogeneza. Nefrotoksičnost fenacetina proizlazi iz nefrotoksičnosti njegova metabolita paracetamola. Nefrotoksični lijekovi što je pokazano za aspirin i paracetamol znatno se koncentriraju u meduli bubrega što objašnjava njihovu toksičnost. Na nivou stanice je pokazano da aspirin i paracetamol aktiviraju citokrom P-450 ovisnu monoooksigenazu što dovodi do stvaranja aktivnih metabolita koji su citotoksični. Drugi mehanizam vjerojatno je vezan za sintezu prostaglandina čiju sintezu inhibiraju antireumatici. Prostaglandini imaju važnu ulogu u regulaciji medularnog protoka krvi i vazodilataciji. Posljedica inhibicije sinteze prostaglandina je ishemija bubrega koja dovodi do nekroze papile bubrega. **Patologija.** analgetska nefropatija obilježena je papilarnom nekrozom i kroničnim intersticijskim nefritisom koji dovode do kronične bubrežne insuficijencije i hipertenzije.

Tumori prelaznog epitela se javljaju u 8% bolesnika koji imaju analgetsku nefropatiju.

Klinička slika. Žene oboljevaju 5-7 puta češće od muškaraca. Analgetska nefropatija je često asimptomatska godinama sve do terminalnog zatajenja bubrežne funkcije. Prvi su pokazatelji oštećenje tubularne funkcije tj. poremećaj koncentracije urina što se očituje noćnim mokrenjem (nikturija) i povećanim mokrenjem (poliurija) te poremećajem acidifikacija urina i pojavom metabo-

ličke acidoze. Česta je sterilana leukociturija i blaga proteinurija. Nalaz hematurije može ukazivati na nekrozu papila, infekciju, ali i na karcinom prelaznog epitela. Arterijska hipertenzija je česta (više od 50% bolesnika).

Često je uzrokovana stenozom bubrežne arterije. Nerijetke su i izvanbubrežne manifestacije: ubrzana ateroskleroza, hipertenzija, stenoza bubrežne arterije, povećan kardiovaskularni mortalitet, gastritis, peptički ulkus, anemija i psihički poremećaji.

Dijagnoza. Za dijagnozu je najvažniji podatak o dugotrajnom uzimanju nesteroidnih antireumatika (obično više godina). Česti su anamnestički podaci o psihičkim poremećajima bolesnika, ulkusnoj bolesti i anemiji. U bolesnika se može javiti hematurija i uvijek treba posumnjati na postojanje eventualnog tumora prelaznog epitela.

Na nekrozu papila bubrega ukazat će urografija-defekti punjenja i promjene bubrežnih piramida. Često su prisutne i kalcifikacije u bubrežima. Kompjuterizirana tomografija bez kontrasta najsigurnija je metoda u dijagnostici analgetske nefropatije: smanjeni bubrezi i kalcifikacije (31).

Liječenje. najvažnije je prestati uzimati nesteroidne antireumatike, kontrola hipertenzije te redovito praćenje bolesnika zbog mogućeg razvoja karcinoma prelaznog epitela. Uz odgovorajuće mjere, u manje od 20% bolesnika dolazi do poboljšanja funkcije bubrega, u 50% funkcija bubrega ostaje stabilna a u više od 29% dolazi do progresije bolesti u kroničnu bubrežnu insuficijenciju.

Literatura

1. Palmer BF, Heinrich WL. Nephrotoxicity of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents, Analgetics, and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. U: Schrier R, Gottschalk CW, ur. *Disease of the Kidney*. Boston, Little, Brown and Co. 2001;1189-1209.
2. Whelton A. Renal Aspects of Treatment with Conventional Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Versus Cyclooxygenase-2-Specific Inhibitors. *Am J Med* 2001;110:33S-42S.
3. Lifschitz MD. Prostaglandins and renal blood flow: In vivo studies. *Kidney Int* 1981;19:781-78.
4. Heinrich WL. Role of prostaglandins in renin secretion. *Kidney Int* 1981;19:822-830.
5. Rosenkranz B, Kitajima W, Frolich JC. Relevance of urinary 6-keto-prostaglandin F_{1a} determination. *Kidney Int* 1981;19:755-759.
6. Moghal NE, Hegde S, Eastman KM. Ibuprofen and acute renal failure in a toddler. *Arch of Disease in Childhood* 2004;89:276-277.
7. Pfister AK, Cristalli RJ, Carter WH. Cyclooxygenase-2 Inhibition and renal failure. *Ann of Intern Med* 2001;134:1077-1078.
8. Braden GL, O'Shea MH, Mulhern JG, German MJ. Acute renal failure and hyperkalemia associated with cyclooxygenase-2 inhibitors. *Nephrol Dial Transpl* 2004;19:1149-1153.
9. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001;60:804-817.
10. Michel MD, Kelly CJ. Acute interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:506-515.
11. Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int* 1989;35:1257-1270.
12. Grattan WA. Hematuria and azotemia associated with administration of meticcillin. *Pediatr* 1964;64:285-287.
13. Baysen JGM, Houthoff HJ, Krediet RT, Arisz L. Acute Interstitial Nephritis: A Clinical and Morphological Study in 27 Patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:94-99.
14. Rocha JL, Fernandez-Alonso J. Acute tubulointerstitial nephritis associated with the selective COX-2 enzyme inhibitors, rofecoxib. *Lancet* 2001;357:1946-1947.
15. Brewster UC, Perazzella MA. Acute tubulointerstitial nephritis associated with celecoxib. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1017-1018.
16. Alper AB, Meleg-Smith S, Krane K. Nephrotic Syndrome and Interstitial Nephritis Associated With Celecoxib 2002;40:1086-1090.

17. Schwarz JI, Vandormael PD, Malice MP. i sur. Comparison of rofecoxib, celcoxib and naproxen on renal function in elderly subjects receiving a normal salt diet. *2002*;72:50-61.
18. Brater DC, Harris C, Radfern JS, Gertz BJ. Renal Effects of COX-2-Selective Inhibitors. *Am J Med* 2001;21:1-15.
19. Dunn MJ. Are COX-2 Selective Inhibitors Nephrotoxic? *Am J Kidney Dis* 2000;35:976-977.
20. Hinz B, Brune K. Cyclooxygenase-2. 10 Years Later. *Pharmacol and Experimental Therapeutics* 2002;300:367-375.
21. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Affect Blood Pressure? A Meta-Analysis. *Annals of Intern Med* 1994;121:289-300.
22. Pope JE, Andersen JJ, Felson DT. A Meta-analysis of the Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1993;153:477-484.
23. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C i sur. Administration Time-Dependent Effects of Aspirin on Blood Pressure in Untreated Hypertensive patients. *Hypertension* 2003;41:1259-1271.
24. Beckmann ML, Gerber JG, Byyny RL, LoVerde M, Nies A. Propranolol Increases Prostacyclin Synthesis in Patients with Essential Hypertension. *Hypertension* 1988;12:582-588.
25. Whelton A, White WB, Bello AE, Puma JA, Fort JG. Effects of Celecoxib and Rofecoxib on Blood Pressure and Edema in Patients \geq 65 years of Age With Systolic Hypertension and Osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2002;90:959-963.
26. White WB, Kent J, Taylor A, Verburg KM, Lefkowitz JB, Whelton A. Effects of Celecoxib on Ambulatory Blood Pressure in Hypertensive Patients on ACE Inhibitors. *Hypertension* 2002;39:929-936.
27. Cheng HF, Harris RC. Cyclooxygenase, the Kidney, and Hypertension. *Hypertension* 2004;43:525-606.
28. Solomon DH, Schneeweiss S, Levin R, Avorn J. Relationship Between COX-2 Inhibitors and Hypertension. *Hypertension* 2004;44:140-145.
29. De Broe ME, Elseviere MM. Analgesic nephropathy. *N Engl J Med* 1998;338:446-451.
30. Heinrich WL, Agodoa LE, Barrett B i sur. Analgetics and the Kidney: Summary and Recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation From and Ad Hoc Committee of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1996;27:162-165.
31. Elseviers MM, Schepper A, Corthouts R i sur. High diagnostic performance of CT scan for analgesic nephropathy in patients with incipient to severe renal failure. *Kidney Int* 1995;48:1316-1323.

Zavod za endokrinologiju ♦ Klinika za unutrašnje bolesti
KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

RALOKSIFEN (EVISTA®) U LIJEČENJU POSTMENOPAUZALNE OSTEOPOROZE - PROFIL BOLESNICE

RALOXIFENE (EVISTA®) IN THE TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS - THE PROFILE OF THE PATIENT

Darko Kaštelan ♦ Mirko Koršić

Sažetak

Osteoporozna je uz bolesti dojke i srčanožilnog sustava, jedan od vodećih zdravstvenih problema žena u postmenopauzi. Nekoliko različitih terapijskih opcija, uključujući hormonsko nadomjesno liječenje (HNL), bisfosfonate, kalcitonin i selektivne modulatore estrogenih receptora, omogućuje uspješno liječenje ove bolesti. Ipak, budući da je dugotrajna primjena HNL povezana s neželjenim učincima kao što su vaginalno krvarenje i rak dojke, a bisfosfonati, osim na kost, nemaju učinak na druge sustave, raloksifen, kao prvi SERM druge generacije, predstavlja značajan napredak u liječenju postmenopauzalnih žena. Ovisno o tkivu, SERM-ovi djeluju agonistički (kost) odno-

sno antagonistički (dojka) estrogenu. Primjena raloksifena prevenira gubitak kosti, smanjuje učestalost vertebralnih prijeloma u žena s ili bez prethodnog prijeloma, smanjuje učestalost invazivnog, estrogen-receptor pozitivnog, raka dojke, a čini se da smanjuje i učestalost kardiovaskularnih događaja u žena s povišenim rizikom. Nedavno su objavljeni rezultati studije CORE koji su potvrdili rezultate prethodnih studija u pogledu učinka raloksifena na rak dojke, dok se podaci o učinku na koštani sustav nakon 8 godina primjene raloksifena očekuju u najskorijoj budućnosti. Dodatne informacije o učinkovitosti i sigurnosnom profilu raloksifena pružiti će studije RUTH i STAR.

Ključne riječi

osteoporozna, SERM, raloksifen, prijelom, rak dojke, kardiovaskularna bolest

Summary

Osteoporosis, breast cancer and cardiovascular diseases are major health problems among postmenopausal women. Several pharmacologic options for treatment of osteoporosis are available, including hormone replacement therapy (HRT), bisphosphonates, calcitonin and selective estrogen receptor modulators. However, long-term HRT is associated with unwanted side effects such as vaginal bleeding and breast cancer and bisphosphonates, besides bone, have no other benefits. Therefore, raloxifene, the first of the second-generation of SERMs represents a significant improvement in the treatment of postmenopausal women. It could have either estrogen agonist (bone) or antagonist (breast) activity according

to the type of estrogen-responsive tissue. Raloxifene prevents bone loss, reduces the number of vertebral fractures in women with and without prevalent vertebral fractures, induces reduction of estrogen-receptor positive invasive breast cancer and has potential beneficial effect on cardiovascular diseases in women with high risk. CORE study, that was recently published, confirmed previously observed reduction of invasive breast cancer in women treated with raloxifene (MORE study), while the data on skeletal effects after 8-years treatment with raloxifene will be published in the near future. Further studies (RUTH, STAR) will provide additional information on efficacy and safety of raloxifene.

Key words

osteoporosis, SERM, raloxifene, fracture, breast cancer, cardiovascular disease

Osteoporozna, kao rezultat manjka estrogena, je uz bolesti dojke i srčanožilnog sustava, vodeći zdravstveni problem žena u postmenopauzi. Nadomjesno liječenje estrogenima i gestagenima (HNL) povećava gustoću kos-

ti, no njihovim dugotrajnim uzimanjem raste rizik raka dojke i endometrija (1,2). Uz to, novija su istraživanja pokazala da primjena HNL povećava incidenciju kardiovaskularnih događaja (3). S druge pak strane, bisfosfonati

su snažni antiresorptivni lijekovi koji značajno smanjuju učestalost vertebralnih i nevertebralnih prijeloma (4), no nemaju nikakvog učinka na ostale aspekte zdravlja žena u postmenopauzi. Osim toga, nekoliko radova objavljenih u posljednje vrijeme upućuje na moguću negativnu stranu upotrebe bisfosfonata u vidu prekomjerne supresije pregradnje kosti ("smrznuta kost") i posljedičnog nakupljanja mikroprijeloma što u konačnici rezultira slabijom kvalitetom kosti (5,6). Obzirom na iznesene činjenice, idealan lijek za žene u postmenopauzi trebao bi djelovati na više organskih sustava, istovremeno izbjegavajući neželjene učinke koje susrećemo prvenstveno kod hormonskog nadomjesnog liječenja.

Selektivni modulatori estrogenog receptora (SERM) su prvi lijekovi koji su na tragu ovog koncepta. Oni u nekim tkivima djeluju kao agonisti estrogena (kost), dok u drugima djeluju antagonistički (dojka). Iako molekularna baza tkivno specifičnog učinka SERM-ova nije u potpunosti razjašnjena, izgleda da oni, iako se vežu na isto mjesto na estrogenom receptoru (ER) kao i estradiol, dovode do drugačijih konformacijskih promjena u okolini, što rezultira nemogućnošću aktivacije transkripcije gena (7). Čini se da i postojanje dvije izoforme ER (ERa i ERb), koje imaju različitu raspodjelu u tkivima, također doprinosi tkivnoj specifičnosti djelovanja SERM (8,9). Raloksifen je prvi SERM koji se koristi u liječenju osteoporoze. Kao i estrogen, raloksifen smanjuje razinu interleukina-6, citokina koji potiče resorpciju kosti, a povećava razinu transformirajućeg čimbenika rasta b-3, citokina koji suprimira resorpciju kosti. Njegov učinak na koštani sustav je evaluiran u velikoj placebo kontroliranoj studiji MORE koja je uključivala 7705 postmenopausalnih žena (10). Rezultati istraživanja su pokazali da raloksifen značajno smanjuje učestalost vertebralnih prijeloma što se očituje već nakon prve godine liječenja, a učinak je nazočan i u bolesnica bez prethodnog prijeloma kralježka, kao i u onih s prijelomom. Smanjenje učestalosti prijeloma kralježaka je značajno veće nego bi se očekivalo na osnovu porasta mineralne gustoće kosti (BMD) kojim se može objasniti samo 4% od zamijećenog učinka na prijelome (11), dok je ostatak vezan na druge čimbenike (pregradnja kosti, mineralizacija, popravljavanje mikrooštećenja). Koštana se pregradnja, pod djelovanjem raloksifena, vraća na premenopausalnu razinu (12) čime je omogućena adekvatna reparacija mikrooštećenja kosti koja nastaju tijekom svakodnevnih aktivnosti. Obzirom na relativno mali broj nevertebralnih prijeloma, studija nije imala dovoljnu statističku snagu da dokaže učinkovitost lijeka i na ove prijelome. Ipak, u subpopulaciji bolesnica koje su imale najveći rizik, učestalost prijeloma vrata bedrene kosti je bila značajno manja u skupini liječenoj raloksifenom u odnosu na placebo skupinu.

Iako djelovanje raloksifena na lipoproteine plazme upućuje na vjerojatni povoljan učinak na kardiovaskular-

ni mortalitet i morbiditet, ipak za konačnu ocjenu treba pričekati rezultate RUTH (Raloxifene Use in the Heart) studije koja uključuje 10000 postmenopausalnih žena s povišenim rizikom kardiovaskularnih bolesti. Dosadašnja su istraživanja ukazala na učinkovitost raloksifena na smanjenje LDL kolesterola (12), povećanje HDL2 kolesterola te smanjenje fibrinogena bez značajnijih promjena inhibitora aktivatora plazminogena-1 (PAI-1), (13). U MORE studiji je primjena raloksifena dovela do značajnog smanjenja kardiovaskularnih događaja u subpopulaciji bolesnica koje su imale povišen rizik kardiovaskularnog oboljenja na početku studije (14).

Tamoksifen, SERM prve generacije, se već niz godina koristi u adjuvantnom liječenju karcinoma dojke, no zbog povećane incidencije raka endometrija (15) njegova je upotreba u žena u postmenopauzi, pojavom novih generacija SERM-ova, postala dvojbena. Naime, za razliku od njega, raloksifen djeluje na endometriju kao antagonist estrogena. U kliničkim istraživanjima nije nađeno razlike u učestalosti vaginalnog krvarenja te proliferacije i zadebljanja endometrija između bolesnica koje su primale raloksifen i placebo (12,16). Ima li raloksifen jednak učinak kao i tamoksifen na smanjenje učestalosti karcinoma dojke bit će poznato nakon objavljivanja rezultata STAR studije koja je u tijeku i uključuje 22000 žena. Dosadašnji rezultati (MORE+CORE studija) upućuju na značajno smanjenje broja invazivnih i neinvazivnih karcinoma dojke u bolesnica koje su uzimale raloksifen. Nakon 8 godina, koliko je trajalo praćenje, zabilježeno je 66% smanjenje rizika invazivnog raka dojke, odnosno 76% smanjenje rizika ER pozitivnog raka dojke u bolesnica koje su liječene raloksifenom (17). Činjenica da incidencija ovih tumora raste s dobi izbacuje ovu skupinu lijekova, ukoliko rezultati STAR studije potvrde dosadašnja saznanja, u prvi plan za primjenu u postmenopausalnih žena svih dobnih skupina.

Kao što je to slučaj kod HNL i tamoksifena, tako i primjena raloksifena, vjerojatno putem sličnog mehanizma, povećava učestalost tromboembolijskih događaja (duboka venska tromboza, plućna embolija), (18). Čini se da je ovaj rizik najveći u prvih 6 mjeseci liječenja. Uz to, za razliku od estrogena, SERM-ovi ne ublažavaju vazomotorne simptome nazočne u perimenopauzi, već ih, naprotiv, mogu i pogoršati. Uslijed spomenutog estrogen-antagonističkog učinka na neuroendokrini sustav, te hipoteze, koja istina nije potvrđena (19), da primjena HNL smanjuje rizik Alzheimerove bolesti, javila se zabrinutost zbog mogućeg negativnog utjecaja SERM-ova na kognitivne funkcije. Ipak, dosadašnji rezultati nisu potvrdili ovu bojazan (20), a nedavno je objavljeno istraživanje koje je ukazalo na sporije propadanje kognitivnih funkcija u žena koje su primale raloksifen u odnosu na placebo (21).

Obzirom na iznesene činjenice može se zaključiti da je pojavom raloksifena, SERM-a novije generacije,

učinjen značajan pomak u liječenju postmenopauzalnih žena. Ovaj lijek ne samo da prevenira gubitak koštane mase i smanjuje učestalost prijeloma, već ima pozitivan učinak i na druge aspekte zdravlja žena u postmenopauzi: značajno smanjuje učestalost ER pozitivnog karcinoma dojke, uz, za razliku od svog prethodnika tamoksifena, izostanak učinka na proliferaciju endometrija, a dosadašnji rezultati upućuju i na smanjeni rizik kardiovaskularnih događaja, što sve zajedno stavlja ovaj lijek u poziciju prvog izbora u postmenopauzalnih žena koje boluju od osteoporoze. Sve eventualne dvojbe trebale bi razriješiti studije RUTH (učinak raloksifena na kardiovaskularne

događaje) i STAR (usporedba učinka tamoksifena i raloksifena na rak dojke) nakon kojih će se moći izreći završna ocjena o pozitivnim učincima primjene ovih lijekova. Studija CORE (proširenje MORE studije) koja je nedavno završena, potvrdila je rezultate MORE studije u pogledu učinka raloksifena na rak dojke, dok se objava rezultata učinka na koštani sustav očekuje u najskorijoj budućnosti. Saznanje da estrogeni imaju ključnu ulogu u metabolizmu kosti u muškaraca te činjenica da SERM-ovi preveniraju gubitak kosti i potiču atrofiju prostate u orhidektomiranih mužjaka štakora (22), otvaraju mogućnost primjene ovih lijekova i u muškaraca.

Literatura

1. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332:1589-1593.
2. Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B. Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997;349:458-461.
3. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
4. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: The Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-4124.
5. Li J, Mashiba T, Burr DB. Bisphosphonate treatment suppresses not only stochastic remodeling but also the targeted repair of microdamage. *Calcif Tissue Int* 2001;69:281-286.
6. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao S, Maalouf N, Gottschalk FA, Park CYC. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294-1301.
7. Brzozowski AM, Pike AC, Dauter Z, et al. Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. *Nature* 1997;389:753-758.
8. Giguere V, Tremblay A, Tremblay GB. Estrogen receptor beta: Re-evaluation of estrogen and antiestrogen signaling. *Steroids* 1998;63:335-339.
9. Paech K, Webb P, Kuiper GG, et al. Differential ligand activation of estrogen receptors ERalpha and ERbeta at AP1 sites. *Science* 1997;277:1508-1510.
10. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-645.
11. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res* 2002;17:1-10.
12. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641-1647.
13. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998; 279:1445-1451.
14. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: Four-year results from MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002;287:847-857.
15. Plouffe LJ. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) in clinical practice. *J Soc Gynecol Invest* 2000;7:S38-S46.
16. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: Results from the MORE randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999;281:2189-2197.
17. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing Outcomes Relevant to Evista: Breast Cancer Incidence in Postmenopausal Osteoporotic Women in a Randomized Trial of Raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1751-1761.
18. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65:125-134.
19. Shumaker SA, Legault C, Thal L, et al. for the WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA* 2003;289:2651-2662.
20. Nickelsen T, Lufkin EG, Riggs BL, Cox DA, Crook TH. Raloxifene hydrochloride, a selective estrogen receptor modulator: safety assessment of effects on

cognitive function and mood in postmenopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1999;24:115-128.

21. Yaffe K, Krueger K, Sarkar S, et al. Cognitive function in postmenopausal women treated with raloxifene. *N Engl J Med* 2001;344:1207-1213.

22. Ke HZ, Qi H, Chidsey-Frink KL, Crawford DT, Thompson DD. Lasofoxifene (CP-336, 156) protects against the age-related changes in bone mass, bone strength, and total serum cholesterol in intact aged male rats. *J Bone Miner Res* 2001;16:765-773.

¹Reumatološko odjeljenje Klinike za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju²Reumatološko odjeljenje Interne klinike

Univerzitetski klinički centar ♦ Tuzla ♦ Bosna i Hercegovina

ODNOS TJELESNE TEŽINE I STEPENA RADIOLOŠKIH PROMJENA U BOLESNIKA SA OSTEOARTRISOM KOLJENA

THE RELATION OF BODY WEIGHT AND THE LEVEL OF RADIOLOGICAL CHANGES IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

Nedima Kapidžić-Bašić¹ ♦ Hajrija Selesković² ♦ Suada Mulić²
Ešref Bećirović¹ ♦ Šahza Kikanović¹ ♦ Nevzet Mujić¹

Prekomjerna tjelesna težina je jedan od riziko faktora za nastanak osteoartritisa (OA) koljena. Može se očekivati da veća tjelesna težina (TT) uzrokuje teže strukturne promjene na koljenima.

Cilj rada je utvrditi odnos tjelesne težine i stepena strukturnih promjena u OA koljena.

Ispitanici i metode. Ispitivanje je izvršeno na 50 bolesnika sa OA koljena, prosječne starosti 62,9 i prosječnog trajanja bolesti 11,4 god. TT je prikazana sa Body mass indexom (BMI), a strukturne promjene su ocjenjivane skalom po Kellgren-Lowrencu (4 klase).

Rezultati. Prosječni BMI ispitivanih bolesnika je bio $32,5 \pm 4,7$. Vrijednost BMI 20-24 je bio kod 4% bolesnika, 25-29 kod 20%, 30-34 kod 48%, 35-39 kod 20%, od 40 i više kod 8% bolesnika. Evidentno je da je najveći broj bolesnika imao prekomjernu tjelesnu težinu. Prema

radiološkom nalazu u I klasi po Kellgren-Lowrencu je bilo 4% bolesnika, u II klasi 32%, u III klasi 40%, a u IV klasi 24%. Prosječan BMI bolesnika I klase je bio 24, II klase je $31,1 \pm 4,21$, III klase $34,1 \pm 3,86$, a IV klase $33 \pm 4,97$. Razlika u vrijednosti BMI od II do IV klase nije signifikantna ($p > 0,05$).

Zaključak. Većina ispitivanih bolesnika sa OA koljena (76%) ima BMI preko 30, što znači da spadaju u grupu debelih osoba. Nije nađena povezanost veće TT sa težim strukturnim promjenama, što znači da veća TT utiče na pojavu bolesti, ali njena veličina nije odlučujuća u težini strukturnih promjena, jer kod bolesnika sa srednje teškim i najtežim strukturnim promjenama nema statistički značajne razlike u vrijednosti BMI.

Gljučne riječi: osteoarthritis koljena, indeks tjelesne mase, strukturne promjene

¹Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju ♦ Trg Slobode 1 ♦ 42223 Varaždinske Toplice²Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju ♦ KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ Zagreb

VAŽNOST REHABILITACIJE I RADIOLOŠKE OBRADJE NAKON KIRURŠKOG LIJEČENJA BOLESNIKA S OSTEOARTRITISOM KUKA

REHABILITATION AND RADIOLOGY AFTER CHIRURGICAL TREATMENT OF HIP OSTEOARTHRITIS

Goran Vartušek¹ ♦ Vesna Budišin¹ ♦ Zouheir Bitar¹ ♦ Denis Kovačić¹ ♦ Maja Prutki² ♦ Kristina Potočki²

Uvod. Osteoarthritis kuka susreće se u oko 5% populacije starije od 55 godina, a oko 50% tih bolesnika kasnije se kirurški liječi. Kirurško liječenje indicirano je u bolesnika kod kojih je bol vodeći simptom, uz ograničenje opsega pokreta. Najčešći operacijski zahvat je aloartoplastika zglobova kuka.

Kvalitetna fizikalna terapija nakon takvih zahvata najvažnija je jer utječe na poboljšanje funkcije zglobova

kuka jačajući miškulaturu i smanjujući bol, što zajedno podiže kvalitetu života.

Svrha rada. Naglasiti važnost fizikalne terapije i radiološke obrade prije i poslije operacijskog liječenja bolesnika s osteoartritisom kuka.

Materijali i metode. Od bolesnika koji su na rehabilitaciju primljeni nakon ugradnje umjetnog zglobova kuka, izdvojeni su oni kod kojih je aloartoplastika učinjena

zbog osteoartritisa kuka. Za svakog bolesnika uzeti su podaci o dobi i spolu, trajanju rehabilitacije, trajanju bolesti prije ugradnje umjetnog zgloba, faktorima rizika (trauma, adipozitet...), kliničkom statusu kod dolaska i odlaska, komplikacijama prilikom rehabilitacije te vrstama primijenjenih terapijskih procedura. U bolesnika koji su radiološki obrađeni verificirana je vrsta ugrađene proteze: totalna, parcijalna, cementna, bescementna te nastale komplikacije: labavljenje, infekcija, iščašenje, prijelom.

Zaključak. Na osnovu naših podataka zaključili smo, da rehabilitacija nakon kirurškog liječenja bolesnika s osteoartritisom kuka poboljšava funkciju zgloba i sma-

njuje bol. Pri tome se opterećenje umjetnog kuka mora postepeno povećavati kako bi se vratila mišićna snaga i naviklo bolesnika na nove uvjete življenja.

Radiološka obrada takvih bolesnika daje nam uvid u stanje i položaj zglobnih tijela endoproteze i njen odnos prema domicilnoj kosti. Pri tome je važno opisati radi li se o intramedularnom položaju endoproteze, kakav je izgled i količina "cementa" te kakav je položaj zglobnih tijela jer nam ti podaci uz ostale nalaze i kliničku sliku određuju moguće opterećenje operiranog ekstremiteta.

Ključne riječi: osteoartritis kuka, operativno liječenje, rehabilitacija, radiološka obrada

Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju - Daruvarske toplice ♦ Julijev park 1 ♦ 43500 Daruvar

MANUALNA MEDICINA - NEZAobilazni dio KOMPLEKSNOG LIJEČENJA OSTEOARTRITISA

MANUAL MEDICINE - AN INEVITABLE COMPONENT OF THE COMPLEX TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

Božidar Egic

Osteoartritis (OA) je nesistemska, veoma česta bolest, multifaktorijskih uzroka, u čijoj je osnovi neravnoteža u stvaranju i degradaciji zglobne hrskavice. Karakteriziran je kroničnim tijekom, progresivnom destrukcijom zglobne hrskavice i stvaranjem koštanih novotvorina, a zahvaća kralježnicu i zglobove. Najčešći je uzrok morbiditeta, invaliditeta i socijalne izoliranosti starijih ljudi. Za njegovo se kirurško liječenje godišnje troši milijarde dolara. Brojni su uzroci koji do njega dovode, poznati i nepoznati. Liječenje ove česte bolesti je veoma kompleksno jer su i brojni uzroci koji mogu započeti kaskadu bolesti (triggering factor). U liječenju je bitno prepoznati i otklanjati faktore koji dovode do OA. Važnu ulogu u procesu liječenja ima i manualna

medicina, čijim se tehnikama može utjecati na neke faktore i time mijenjati tijek bolesti. Pri tome se mora, osim dobre tehnike, poznavati biomehaničke promjene, lančane reakcije, lokomotorne stereotipe. Na taj način povećava se učinkovitost tehnika manualne medicine, jer kako govori K. Lewit "onaj koji samo tretira mjesto bola gubi". Posebno su ove tehnike učinkovite u najranijim fazama bolesti dok patoanatomske promjene nisu dominantne. Njima je moguće otkriti bolest u samom početku, u fazi kada pacijent još nema bolove (asimptomatska faza) i tada je pozitivan utjecaj na tijek bolesti najveći.

Ključne riječi. manualna medicina, osteoartritis, liječenje

Odjel za reumatske bolesti i rehabilitaciju ♦ Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Rijeka ♦ Tome Stržića 3 ♦ 51000 Rijeka

UČINKOVITOST PRIMJENE LOKALNE TERAPIJE U BOLESNICA S OSTEOARTRITISOM KOLJENA

THE EFFECTIVENESS OF LOCAL THERAPY IN FEMALE PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

Nives Štiglic-Rogoznica ♦ Mirna Štiglic ♦ Doris Stamenković ♦ Vlasta Grubišić-Karavanić
Viviana Avancini-Dobrović ♦ Ljubinka Frlan-Vrgoč

Uvod. Osteoartritis (OA) je najčešća bolest zglobova. Osteoartritis koljena je vodeći uzrok kronične o-

nesposobljenosti.

Cilj nam je bio usporediti učinkovitost lokalne

primjene elektroterapije i Deep-Relief gela u bolesnica s OA koljena.

Materijal i metode. U ispitivanje smo uključili 90 bolesnica od kojih je 45 (skupina I) prosječne životne dobi 56,75 godina liječeno s po 10 procedura elektroterapije i 45 bolesnica (skupina II) prosječne životne dobi 53,77 godina liječeno primjenom Deep-Relief gela, uz kriomasažu i medicinsku gimnastiku u obje skupine. Učinkovitost obje terapije evaluirali smo Lequesneovim funkcijskim indeksom za koljena i VAS skalom, neposredno prije početka terapije i nakon 10 terapijskih procedura. RTG promjene procijenili smo Kellgren-Lawrenceovom skalom.

Rezultati. U skupini I Lequesne-ov indeks je na

kraju terapije bio smanjen za 34,78% od početne vrijednosti, dok je prosječni VAS smanjen za 54,66%. U skupini II Lequesne-ov indeks se nakon primjenjene terapije smanjio za 39,31%, dok je prosječni VAS smanjen za 49,49% od početne vrijednosti.

U *zaključku* možemo reći da smo dobre rezultate postigli u objeskupine bolesnica. U bolnijim slučajevima treba dati prednost elektroterapiji. U slučajevima gdje ne možemo primjeniti elektroterapiju (antikoagulantna terapija, srčani elektrostimulator, udaljenost mjesta boravka, čekanje na fizikalnu terapiju...), Deep-Relief gel je terapija izbora.

Ključne riječi: osteoartritis koljena, elektroterapija, Deep-Relief gel

Odjel za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Rijeka ♦ Tome Stržića 3 ♦ 51000 Rijeka

UČINKOVITOST DUROGESICA U LIJEČENJU KRONIČNE BOLI U DEGENERATIVNIH I UPALNIH REUMATSKIH BOLESTI

THE EFFECTIVENESS OF DUROGESIC IN TREATMENT OF CHRONIC PAIN IN DEGENERATIVE AND INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Nives Štiglić-Rogoznica ♦ Viviana Avancini-Dobrović
Vlasta Grubišić-Karavanić
Doris Stamenković ♦ Mirna Štiglić ♦ Ljubinka Frlan-Vrgoč

Cilj nam je bio praćenje učinka Durogesic-a u suzbijanju kronične boli u bolesnika s degenerativnim i upalnim reumatskim bolestima, ispitati ovisnost optimalne doze te učinkovitost analgezije, ovisno o etiologiji boli.

Materijal i metode. U ispitivanje smo uključili (u razdoblju od 15. travnja 2004. do 01. rujna 2004.) 82 bolesnika s kroničnom boli koja nije bila zadovoljavajuće kontrolirana predhodnom analgetskom terapijom. Od toga je 68 bolesnika s degenerativnom reumatskom bolešću (najčešće na slabinskoj kralježnici), a 14 s upalnim (dominira reumatoidni artritis). Intenzitet boli mjereno je VAS skalom. Započeta je terapija sa 25 mg Durogesic-a.

Rezultati. U početku primjene terapije prosječni intenzitet boli je iznosio 8 prema VAS skali. Na kontrolnom pregledu koji je uslijedio nakon mjesec dana, još uvijek polovica bolesnika trpi bol ≥ 4 . Intenzitet boli na završetku praćenja terapije (nakon 4,5 mjeseca)

bio je prosječno 4. Najveći pad intenziteta boli bio je u skupini bolesnika s reumatoidnim artritisom gdje je i najveća početna vrijednost (8,3 na 3,7). Kod osteoartritisa kuka i koljena kretanje intenziteta boli iznosilo je od 7,5 do 4,5. U degenerativnih promjena slabinske kralježnice intenzitet boli se od 7,9 smanjio na 2,8, a kod vratne kralježnice od 7,9 do 4,4. Tri su bolesnika na kraju praćenja terapije bili bez boli. Doza Durogesic-a se kretala od 25 do 36 mg, bolesnici s osteoartritisom kuka i koljena imali su najviše doze od 3,3 do 36 mg, dok je kod upalnih reumatskih bolesti iznosila prosječno 25 mg.

U *zaključku* možemo reći da je Durogesic pokazao nedvojbenu učinkovitost u suzbijanju kronične boli u bolesnika s upalnim i degenerativnim reumatskim bolestima. Titracijom lijeka može se očekivati daljnja optimalizacija analgezije.

Ključne riječi: Durogesic, kronična bol, reumatske bolesti

¹Odjel za reumatologiju i kardiologiju ♦ Klinika za pedijatriju
KBC Zagreb ♦ Šalata 4 ♦ 10000 Zagreb

²Laboratorij za molekularnu imunologiju ♦ Hrvatski institut za istraživanje mozga
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu ♦ Šalata 12 ♦ 10000 Zagreb

³Zavod za imunologiju ♦ Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku
KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

*REGULACIJSKI LIMFOCITI T (T_R) U JUVENILNOM IDIOPATSKOM ARTRITISU (JIA)

*REGULATORY T CELLS IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (JIA)

Marija Jelušić¹ ♦ Lana Tambić-Bukovac¹ ♦ Ivan Krešimir Lukić² ♦ Avdo Prohić¹
Klara Dubravčić³ ♦ Ivan Malčić¹ ♦ Drago Batinić³

Uvod. Regulacijski CD4⁺CD25⁺ limfociti T (T_R) imaju ključnu ulogu u homeostazi imunološkog sustava. Eksperimentalni životinjski modeli pokazali su da odstranjenje ili inaktivacija T_R uzrokuje gubitak imunotolerancije i time nastanak brojnih autoimunskih bolesti, dok s druge strane obnavljanje te populacije stanica sprječava nastanak tih procesa.

Cilj. istražiti ulogu T_R u bolesnika s JIA ovisno o fazi (aktivna faza ili remisija) i tipu bolesti (oligoartikularni, poliartikularni i sistemski tip).

Ispitanici i metode. U istraživanje je bilo uključeno 34-ero djece s dijagnozom JIA (20 s oligoartikularnim, 9 s poliartikularnim i 5 sa sistemskim tipom) i 23-oje djece kontrolne skupine. U svih bolesnika uzeta je venska krv u aktivnoj fazi i u remisiji bolesti. Broj i udio T_R (definiranih kao CD4⁺CD25⁺ i CD4⁺CD25⁺CCR4⁺) analiziran je protočnom citometrijom.

Rezultati. Udio i broj CD4⁺CD25⁺ i CD4⁺CD25⁺CCR4⁺ u perifernoj krvi bolesnika s JIA u aktivnoj bolesti ne razlikuje se od nalaza kontrolne skupine. Međutim,

udio i broj CD4⁺CD25⁺ značajno se razlikuje između pojedinih tipova JIA tijekom remisije bolesti: dok se u sistemskom tipu JIA nalazi značajno povišenje broja CD4⁺CD25⁺ limfocita u krvi u odnosu prema oligoartikularnom i poliartikularnom tipu (ANOVA, $p < 0,05$), udio CD4⁺CD25⁺ i CD4⁺CD25⁺CCR4⁺ u oligoartikularnom i poliartikularnom tipu JIA značajno je snižen u odnosu prema kontrolnoj skupini (ANOVA, $p < 0,05$).

Zaključak. Suprotno našim očekivanjima, nismo našli razlike u T_R između kontrolne skupine i bolesnika s JIA za vrijeme aktivne faze bolesti. S druge strane, kontrolna skupina imala je više T_R nego djeca s JIA u remisiji bolesti. Naši rezultati upućuju na to da bi smanjenje T_R za vrijeme remisije bolesti moglo učiniti bolesnike sklonim gubitku imunotolerancije i time uzrokovati aktivaciju bolesti. Da bismo mogli objasniti svoje rezultate, kao i pretpostavke, potrebno je dalje nastaviti istraživanje u koje će biti uključen veći broj bolesnika.

Ključne riječi: juvenilni idiopatski artritis, regulacijski limfociti

¹Odjel za reumatologiju i kardiologiju ♦ Klinika za pedijatriju
KBC Zagreb ♦ Šalata 4 ♦ 10000 Zagreb

²Laboratorij za molekularnu imunologiju ♦ Hrvatski institut za istraživanje mozga
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu ♦ Šalata 12 ♦ 10000 Zagreb

³Zavod za imunologiju ♦ Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku
KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

*INTERLEUKIN-18 - MEDIJATOR SISTEMSKOG JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA

*INTERLEUKIN-18 AS A MEDIATOR OF SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Marija Jelušić¹ ♦ Lana Tambić-Bukovac¹ ♦ Ivan Krešimir Lukić² ♦ Avdo Prohić¹
Klara Dubravčić³ ♦ Ivan Malčić¹ ♦ Drago Batinić³

Uvod. Juvenilni idiopatski artritis (JIA) višestavna je autoimunosna bolest. Unatoč mnogim istraživa-

njima ključnih medijatora u JIA, imunopatogeneza još je nepoznata.

Cilj rada bio je istražiti ulogu IL-18 i IL-10, predstavnika proupalnih i protuupalnih citokina.

Ispitanici i metode. U istraživanje je bilo uključeno 81 djetete s dijagnozom JIA (31 s oligoartikularnim, 33 s poliarikularnim i 17 sa sistemskim tipom JIA) i 18 djece kontrolne skupine. U svih bolesnika uzeta je venska krv u aktivnoj fazi i u remisiji bolesti. U 16 bolesnika s oligoartikularnim tipom uzeta je i sinovijalna tekućina. Koncentracije citokina IL-18 i IL-10 izmjerene su pomoću komercijalnih ELISA kitova.

Rezultati. Serumske razine IL-18 u bolesnika sa sistemskim tipom JIA bile su značajno povišene u odnosu prema drugim tipovima JIA, u aktivnoj fazi (medijan, raspon: 6240, 1600-78750 pg/mL) i u remisiji bolesti (1615, 513-3270 pg/mL) (ANOVA, $p < 0,05$), dok nije nađena značajna razlika između bolesnika s oligoartikularnim i poliarikularnim tipom JIA i kontrolne skupine. Razina IL-18 u sinovijalnoj tekućini (217, 89-1245 pg/mL) nije se razlikovala od razine IL-18 u serumu (255,

89-4342 pg/mL) bolesnika s oligoartikularnim tipom JIA. Remisija bolesti karakterizirana je visokim razinama IL-10 u bolesnika sa sistemskim JIA (ANOVA, $p < 0,05$ vs. druge grupe), dok u aktivnoj fazi nije nađena značajna razlika. U sinovijalnoj tekućini razina IL-10 (20,8, 1,6-67,6 pg/mL) značajno je viša od one u serumu (3,0, 0-32,7 pg/mL) (t-test, $p < 0,05$).

Zaključak. Navedeni rezultati govore u prilog važnoj ulozi IL-18 u patogenezi sistemskog tipa JIA, stoga vjerujemo da bi biološki pripravci koji neutraliziraju IL-18 bili puno djelotvornija terapija, nego ona koja se postiže danas dostupnim anticitokinskim pripravcima. Uloga IL-10 u patogenezi JIA nije do kraja razjašnjena. Rezultati pokazuju da su limfociti u upalom zahvaćenom zglobov glavni izvor IL-10, prema tome IL-10 važan u je u lokalnoj (artikularnoj), a ne u sustavnoj reakciji.

Cljučne riječi: juvenilni idiopatski artritis, interleukin-18

¹Klinički zavod za kemiju

KB "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

²Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

KB "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

³Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

KBC "Rebro" ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

⁴Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju

OB "Sveti Duh" ♦ Sveti Duh 64 ♦ 10000 Zagreb

DIJAGNOSTIČKA TOČNOST ANTI-CCP TESTA ZA REUMATOIDNI ARTRITIS DIAGNOSTIC VALUE OF ANTI-CCP TEST FOR RHEUMATOID ARTHRITIS

Andrea Tešija Kuna¹ ♦ Elizabeta Topić¹ ♦ Ana-Maria Šimundić¹
Simeon Grazio² ♦ Porin Perić³ ♦ Asja Stipić Marković⁴

Uvod. Dijagnoza reumatoidnog artritisa (RA) zasniva se prvenstveno na kliničkim manifestacijama, uz laboratorijsku (reumatoidni faktor-RF) i radiološku dijagnostiku. Antitijela na cikličke citrulinirane peptide (anti-CCP) vežu se na citrulinske rezidue nastale posttranslacijskom modifikacijom proteina. Pripadaju porodici antifilagrinskih antitijela, kao i antikeratinska antitijela i antiperinuklearni faktor. Dosadašnje studije ukazale su na visoku specifičnost ovih antitijela za RA (95-98%), uz osjetljivost sličnu onoj RF-a (60-80%).

Cilj. Ispitati dijagnostičku točnost anti-CCP testa u bolesnika s reumatoidnim artritismom.

Ispitanici i metode. U ispitivanje je uključen 91 bolesnik s RA (prema ACR kriterijima), srednje

dobi $62,7 \pm 12,87$ god. (21,0-83,0) te prosječnim trajanjem bolesti $119,7 \pm 101,49$ mj. (2,0-408,0). Kontrolnu skupinu od 67 bolesnika, srednje dobi $52,2 \pm 17,27$ god. (13,0-85,0) sačinjavali su bolesnici s drugim reumatskim bolestima. U serumima svih ispitanika određena su anti-CCP antitijela ELISA metodom (Euroimmun), a RF u 89 ispitanika iz RA skupine i svih kontrolnih ispitanika imunoturbidimetrijskom metodom (Olympus).

Rezultati. Specifičnost i pozitivnih anti-CCP antitijela za dijagnozu RA, dobivena ROC analizom, bila je 91,0%, odnosno 78,0%, PPV 92,2%, NPV 75,3%, uz optimalnu graničnu vrijednost $>1,6$ RU/ml. Za graničnu vrijednost predloženu od proizvođača ($>5,0$ RU/ml), specifičnost je bila 95,5%, a osjetljivost

69,2%, PPV 95,5%, NPV 69,6%. Specifičnost RF testa bila je 76,1%, osjetljivost 86,5%, PPV 82,8%, NPV 80,9% uz optimalnu graničnu vrijednost >40,0 IU/ml koju predlaže i proizvođač. Ispitivanjem učinkovitosti kombiniranog određivanja RF i anti-CCP dobivena je specifičnost 74,3% i osjetljivost 87,6% ako je pozitivan samo jedan od ovih testova, odnosno 97,0% i 67,4% ako su oba pozitivna.

Zaključak. Iako je anti-CCP test po specifičnosti nadmoćniji od RF, naši rezultati pokazuju da je najpouzdanije kombinirano određivanje oba testa pri čemu pozitivnost barem jednog omogućuje izdvajanje populacije sa suspektim RA, dok pozitivnost oba testa govori u prilog potvrde dijagnoze RA sa specifičnošću od 97%.

Gljučne riječi: reumatoidni artritis, anti-CCP test

Reumatološki odsjek
Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice
Ljudevita Gaja 2 ♦ 49217 Krapinske Toplice

FREKVENCIJA UZIMANJA NSAR U NAŠIH BOLESNIKA OBOLJELIH OD REUMATOIDNOG ARTRITISA TIJEKOM 2003., 2004. i 2005. GODINE NSAR INTAKE IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS IN THE PERIOD 2003-2005

Rajko Pavlović ♦ Ljubo Suton ♦ Marica Nadih ♦ Nadica Jačmenica
Jasminka Halužan-Bariša ♦ Iva Šegotić

Uvod. Iako niz godina upotrebljavajni kao sigurni i pouzdani lijekovi u kontroliranju simptoma reumatskih bolesti, NSAR su u posljednje vrijeme u centru pažnje kako medicinske struke tako i javnog mnijenja, na žalost prije svega zbog gastrointestinalnih i kardiovaskularnih komplikacija koje izazivaju. Pored nedvojbenih podataka o gastrointestinalnoj štetnosti neselektivnih NSAR i kardiovaskularnoj štetnosti Cox-2 inhibitora, osobito su pažnju izazvali podaci o mogućim kardiovaskularnim komplikacijama uzrokovanim neselektivnim NSAR.

Cilj rada. u svijetlu navedenih razmišljanja odlučili smo provesti analizu o tome kako su se navedeni lijekovi u našoj ustanovi uzimali protekle 3 godine, a osobito nas je zanimalo da li se promijenila frekvencija uzimanja neselektivnih NSAR nakon objavljenih podataka o povezanosti kardiovaskularnih komplikacija i uzimanja tih lijekova te smjernica o prepisivanju neselektivnih NSAR koje je donijelo Hrvatsko reumatološko društvo.

Metode. deskriptivnom statistikom smo analizirali razdoblje koje je obuhvatilo 2003. 2004. i 2005. godinu te obradili ukupno 410 povijesti bolesti bolesnika koji su upućeni na rehabilitaciju zbog reumatoidnog artritisa.

Rezultati. u navedne 3 godine ukupno 65% bolesnika je uzimalo NSAR dok 35% nije.

Za bolesnike koji su uzimali NSAR podaci po godinama su sljedeći: 2003. godina: 75,86%, 2004. 57,23% i 2005. 67,07%. Vidljiv je značajni pad uzima-

nja NSAR u 2004. godini u odnosu na 2003, što se može protumačiti pojačanom edukacijom o izazivanju gastrointestinalnih komplikacija. U 2005. godini se bilježi porast koji je najvjerojatnije posljedica učestalije primjene inhibitora protonske pumpe u gastroprotekciji. Također je vidljiv trend smanjivanja uzimanja NSAR s većim indeksom za gastrointestinalne komplikacije (indometacin, ketoprofen, piroksikam), odnosno porast prepisivanja onih s manjim indeksom (ibuprofen, diklofenak). Taj trend je nastavljen i u 2005. godini.

Zanimljivo je da lijekovi koji kao neselektivni NSAR imaju manji indeks rizika za gastrointestinalne komplikacije, po nekim podacima imaju veći rizik za kardiovaskularne, što je i logično, pogotovo u vezi s kardiovaskularnom štetnošću Cox-2 inhibitora.

Usporedbom frekvencije uzimanja neselektivnih NSAR u razdoblju prije i poslije objave podataka o uzrokovanju kardiovaskularnih posljedica, kod naših bolesnika nije bilo prisutno smanjenje, čak štoviše ona je bila povećana, a iznosila je 82,35%, što je najveći postotak u cijelom promatranom razdoblju.

Zaključak. Iako se u razdoblju za 7. i 8. mjesec 2005. godine radi u malom uzorku koji se ne može valjano statistički obraditi, rezultati nam pokazuju trend porasta prepisivanja neselektivnih NSAR u reumatoidnom artritisu, a osobito onih s većim rizikom za kardiovaskularne bolesti i kao takvi zaslužuju odgovarajuću pažnju.

Gljučne riječi: reumatoidni artritis, NSAR

PREVALENCIJA RADIOLOŠKIH ZNAKOVA OSTEOARTRITISA U BOLESNIKA HOSPITALIZIRANIH ZBOG REUMATOIDNOG ARTRITISA THE PREVALENCE OF OSTEOARTHRITIC RADIOLOGIC SIGNS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Frane Grubišić ♦ Simeon Grazio ♦ Zrinka Jajić ♦ Tomislav Nemčić

Uvod. Reumatoidni artritis je kronična i progresivna upalna reumatska bolest, u kojoj su najčešće zahvaćeni MCP i PIP zglobovi šaka, MTP zglobovi, koljena, ručni zglobovi, gležnjevi i laktovi, dok su DIP zglobovi šaka i trapezo-metakarpalni zglob palca šaka rjeđe zahvaćeni upalnim, a češće degenerativnim promjenama, iako to nije pravilo. Većina bolesnika s reumatoidnim artritismom koje vidamo u kliničkoj praksi je u dobi kada mogu imati promjene u smislu osteoartritisa. Ponekad je teško razlikovati te dvije skupine zglobnih oboljenja, a češće je teško odrediti odnosi li se simptomatologija u osoba s reumatoidnim artritismom na osnovnu bolest ili koegzistirajuću degenerativnu zglobnu bolest. U tome nam može pomoći radiografska analiza.

Cilj rada. Utvrditi učestalost radioloških znakova osteoartritisa zglobova šaka i/ili koljena u bolesnika oboljelih od reumatoidnog artritisa.

Ispitanici i metode. Retrogradno je analizirano 110 bolesnika (95 žena i 15 muškaraca) s potvrđenom dijagnozom reumatoidnog artritisa koji su hospitalizirani u našoj ustanovi. Parametri koji su uzeti u obzir bili su: dob, spol, dužina trajanja bolesti, rendgenske slike šaka i koljena.

Rezultati. Prosječna životna dob muškaraca iznosila je $61,4 \pm 12,3$ god., a žena $59,6 \pm 10,8$ godina. Muškarci su od reumatoidnog artritisa bolovali prosječno $7,5 \pm 5,4$ godine, a žene $10,2 \pm 9,5$ godina. U 76 (69,1%) bolesnika su, uz radiološke promjene tipične za reumatoidni artritis, nađene i promjene u smislu osteoartritisa, dok je preostalih 34 bolesnika imalo samo promjene tipične za reumatoidni artritis. Od 76 bolesnika s koegzistencijom obje bolesti, 22 bolesnika je imalo degenerativne promjene na koljenima i šakama, 25 njih samo na šakama, a 29 bolesnika samo na koljenima. Starije osobe su imale statistički značajno češće radiološke promjene u smislu osteoartritisa, dok nije nađena razlika obzirom na trajanje reumatoidnog artritisa.

Zaključak. Većina bolesnika s reumatoidnim artritismom ima radiološke promjene na zglobovima šaka i/ili koljenima u smislu osteoartritisa. Raspodjela tih promjena je skoro podjednaka na: šake, koljena, šake i koljena. Osteoartritis se češće nađe u starijih bolesnika s reumatoidnim artritismom, dok nije nađena povezanost s trajanjem reumatoidnog artritisa.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, radiološke promjene, osteoartritis

¹Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju ♦ KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

²Klinički zavod za radiologiju ♦ KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

³Odjel kliničke imunologije i reumatologije ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

*MAGNETSKA REZONANCA RUČNOG ZGLOBA U RANOM REUMATOIDNOM ARTRITISU - PRIKAZ BOLESNICE

*MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE WRIST IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS - CASE REPORT

Nadica Laktašić Žerjavić¹ ♦ Kristina Potočki² ♦ Đurdica Babić-Naglić¹
Božidar Ćurković¹ ♦ Dragica Soldo-Jureša³ ♦ Maja Prutki²

Erozije su osnovna strukturna promjena u reumatoidnom artritisu (RA). Rana pojava erozija je prediktor težeg lošijeg ishoda bolesti te je važan putokaz za terapijsku odluku. Klasična radiološka dijagnostika je pouz-

dana u otkrivanju erozija ali ne i senzitivna metoda za rano otkrivanje erozija. Nove metode u ranoj dijagnostici strukturnih promjena zglobova u RA su visokorezolutni ultrazvuk (UZV) i magnetska rezonancija (MR).

MR u ranom RA omogućava prikaz sinovitisa kao primarne lezije, koštanog edema kao moguće preteće erozija i koštanih erozivnih promjena. Kao test objekt nametnula se MR ručnog zgloba, interkarpalnih zglobova i metakarpofalangealnih zglobova radi tipične kliničke prezentacije bolesti na navedenim zglobnim razinama. Također navedeni zglobovi su uključeni u klasičnu radiološku dijagnostiku RA što omogućava usporedbu između nalaza.

U radu je prikazana 22-godišnja bolesnica kojoj je u vrijeme dijagnostičke obrade zglobna bolest trajala 2,5 mjeseca. Prikazala se tipičnom kliničkom slikom simetričnog poliartritisa šaka (ručni, MCP, PIP razina), stopala (MTP razina) i koljena, visoko ubrzanom sedimentacijom eritrocita (72/ mm/h) i pozitivnim reumatoidnim faktorom (RF 91 IU/ml). Na standardnim rtg snimkama šaka nije bilo razvijenih erozivnih promjena. U HLA tipizaciji utvrđen je pozitivan HLA DR 4, HLA DRB1* 04/11. Magnetskom rezonancom dominantnog (desnog) ručnog zgloba uz primjenu kontrastnog sredstva utvrđene su razvijene

erozivne promjene proksimalnog reda karpalnih kostiju i stiloidnog nastavka radiusa. Na osnovu navedenog postavljena je dijagnoza RA i započeta je kombinirana diferentna terapija.

Zaključak. pacijentica je imala višestruko pozitivne pokazatelje lošeg ishoda bolesti (ženski spol, klinički aktivni poliartritis, pozitivan RF, pozitivan HLA DRB1* 04). MR dominantne šake utvrđene su erozivne promjene kao značajan pokazatelj lošeg ishoda bolesti što je dodatno olakšalo terapijsku odluku.

MR obzirom na dostupnost i cijenu koštanja u nas nije rutinska metoda u dijagnostici RA, međutim predstavlja visoko senzitivnu metodu za ranu dijagnostiku strukturnih promjena u pacijenata u kojih su odsutne erozivne promjene na standardnim rtg snimkama što uvelike pridonosi procjeni ishoda bolesti i terapijskoj odluci u ranom RA.

Ključne riječi: magnetska rezonanca, rani reumatoidni artritis

Odjel za reumatske bolesti i rehabilitaciju ♦ Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Rijeka ♦ Tome Stržića 3 ♦ 51000 Rijeka

NEFROPATIJA TIJEKOM REUMATOIDNOG ARTRITISA NEPHROPATHY DURING RHEUMATOID ARTHRITIS

Doris Stamenković ♦ Nives Štiglić-Rogoznica

Zahvaćenost bubrega tijekom reumatoidnog artritisa (RA), klinički je vrlo značajna budući pogoršava tijek i prognozu bolesti. U literaturi, za sada, nema jasnih pokazatelja o prevalenciji bubrežne disfunkcije kod bolesnika s RA. Klinički je teško razlikovati bubrežnu bolest uzrokovanu reumatskom bolešću od nefropatije uzrokovane medikamentima, bilo da se radi o nesteroidnim antireumaticima (NSAR) ili klasičnim bolest modificirajućim antireumaticima (DMARD). Pozitivan reumatoidni faktor (RF) udružen je s težim oblikom RA, a izvanzglobne manifestacije bolesti u pravilu su češće kod RF pozitivnih bolesnika.

Svrha rada. Ustanoviti postoji li veća pojavnost nefropatije kod RF pozitivnih bolesnika.

Materijal i metode. Analizirana je skupina od 175 bolesnika s RA liječenih u Odjelu za reumatske bolesti i rehabilitaciju KBC-a Rijeka tijekom 2003. i 2004. godine. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine RF pozitivne (121 bolesnik, 19 muškaraca i 102 žene, prosječne životne dobi 60 godina) i RF negativne (54 bolesnika, 6 muškaraca i 48 žena, prosječne životne dobi 59 godina). Svi su liječeni s NSAR i DMARD u propisanim dozama. Promatrana je bubrežna zahvaćenost putem analize urina. Praćena je pojava proteinurije (P), proteinurije s hematu-

rijom (P+H) i izolirane hematurije (H), uz uvjet da su patološki urinski nalazi trajali 2 mjeseca i duže, a hematurija je kvalificirana kao prisutnost 5 i više eritrocita u sedimentu urina. U ispitivanje nisu uključeni bolesnici s pridruženom šećernom bolešću, uroinfektom i oni koji su prije pojave simptoma RA već imali dijagnosticiranu bubrežnu bolest.

Rezultati. U skupini RF pozitivnih bolesnika 35 ispitanika (29%) imalo je patološki urinski nalaz: 3 bolesnika (2,5%) P, 4 bolesnika (3,3%) P+H, 28 bolesnika (23,2%) H. U RF negativnoj skupini 19 bolesnika (35%) imalo je patološki urinski nalaz: 2 bolesnika (3,7%) P, 2 bolesnika (3,7%) P+H i 15 bolesnika (27,7%) H.

Zaključak. Rezultati pokazuju da u naših ispitanika ne postoji značajna razlika bubrežne zahvaćenosti tijekom RA u RF pozitivnih i RF negativnih bolesnika. Pojavnost nefropatije je neočekivano nešto veća kod RF negativnih bolesnika. Takvi rezultati govore u prilog činjenici da je klinički izuzetno otežano razlikovati bubrežnu zahvaćenost uzrokovanu RA od one uzrokovane lijekovima.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, bubreg, reumatoidni faktor.

ANALIZA HOSPITALIZACIJA ZBOG SLE U HRVATSKOJ THE ANALYSIS OF HOSPITALIZED SLE PATIENTS IN CROATIA

Miroslav Mayer ♦ Dubravka Bosnić
Branimir Anić ♦ Mirna Sentić
Jasenska Markeljević ♦ Branimir Tomić ♦ Nada Čikeš

U sklopu istraživanja epidemiologije SLE u Hrvatskoj pristupili smo obradi podataka iz postojećih izvora. Jedna od metoda kojima smo pokušali opisati pojedina demografska obilježja i distribuciju oboljelih po županijama je analiza bolničkog morbiditeta od SLE. Za potrebe istraživanja su izdvojeni zapisi o hospitalizacijama bolesnika s ispisnom dijagnozom MKB M32. Podaci iz baze podataka hospitalizacija pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo su ručno provjereni, pročišćeni i obrađeni. Prikupljeni su iz 82 jedinice u 64 bolnice za 2001. i 2002. godinu. Upotrijebljeni su podaci popisa stanovništva iz 2001. godine. Izračunali smo standardizirane stope hospitalizacija na nacionalnoj razini te za pojedine županije. Godine 2001. 22 bolničke jedinice su ispisale 394 hospitalizacije 271 bolesnika, 38 muškaraca i 233 žene. 2002. je 25 bolničkih jedinica izvjestilo 457

hospitalizacija 279 bolesnika. 2001. je median dobi za muškarce bio 41 a za žene 43 godine, a u 2002. 37 za muškarce odnosno 43 godine za žene. Stopa hospitalizacije za sve bolesnike na državnoj razini je bila 6,11 (muškarci 1,78/žene 10,12) u 2001. odnosno 6,29/100000 (muškarci 1,83/žene 10,43) u 2002. godini. U dvije uzastopne godine smo primjetili značajno više stope hospitalizacije bolesnika iz Osječko-baranjske županije i Zadarske županije. Porast broja hospitalizacija zbog SLE je zabilježen u Primorsko-goranskoj županiji.

U literaturi je opisana uporaba specifičnih stopa bolničkog morbiditeta kao mjerila teritorijalne distribucije SLE. Koliko je nama poznato, ovo je prvi pokušaj takve analize u Hrvatskoj.

Ključne riječi: sistemski eritemski lupus, hospitalizacije u Hrvatskoj

¹Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ² Zavod za endokrinologiju
Klinika za unutarnje bolesti ♦ KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

OSTEOPOROZA U BOLESNIKA SA SLE-om - PRELIMINARNI REZULTATI OSTEOPOROSIS IN SLE PATIENTS - PRELIMINARY RESULTS

Mislav Cerovec¹ ♦ Iva Kardum² ♦ Branimir Anić¹ ♦ Ivana Kraljević²
Ozren Polašek² ♦ Darko Kaštelan² ♦ Nada Čikeš¹

Osteoporoza je značajan faktor komorbiditeta u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima. Osim osnovne bolesti razvoju osteoporoze pridonose i glukokortikoidi koji su još uvijek temelj terapije. Cilj ovog preliminarnog istraživanja bio je ustanoviti osnovne ultrazvučne parametre na petnoj kosti (BMD, BUA, SOS) u 37 bolesnika sa sustavnim eritemskim lupusom (33 žene i 4 muškarca) te ih usporediti s istim parametrima u 123 zdravih kontrolnih ispitanika. U promatranoj skupini bolesnika pokušao se odrediti utjecaj glukokortikoidne terapije. Bolesnici su podijeljeni u 2 skupine ovisno o tome jesu li u posljednjih godinu dana primali glukokortikoidnu terapiju.

Svim su ispitanicima ultrazvučno izmjereni promatrani parametri na petnoj kosti aparatom Sahara, a

za analizu dobivenih podataka korišten je Mann-Witneyev test.

Statističkom je obradom ustanovljeno da se ispitivana skupina bolesnika sa SLE-om značajno razlikuje od zdravih kontrolnih ispitanika u svim promatranim parametrima (BMD $p < 0,005$; SOS $p < 0,005$; BUA $p < 0,05$). Analizirajući podatke dobivene u bolesnika koji u posljednjih godinu dana nisu uzimali glukokortikoidnu terapiju s onima koji su je uzimali, nisu uočene statistički značajne razlike. Na temelju ovakvih rezultata pretpostavljeno je da bi se u procjeni učinka glukokortikoidne terapije na kost trebali uzeti u obzir ukupna primljena doza glukokortikoida te vrijeme proteklo od prekida uzimanja.

Ključne riječi: osteoporoza, SLE

IMUNOLOŠKI I RENALNI FUNKCIONALNI PARAMETRI U BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM I LUPUS NEFRITISOM PRIJE I POSLIJE TERAPIJE

IMUNOLOGICAL AND RENAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND LUPUS NEPHRITIS PRIOR TO AND AFTER THE THERAPY

Suada Mulić ♦ Hajrija Selesković ♦ Mario Križić ♦ Nedima Kapidžić Bašić ♦ Amra Čičkušić
Damir Sabitović ♦ Fejzo Džafić ♦ Alma Hajdarović ♦ Zumreta Kušljugić ♦ Fahir Baraković

Cilj rada. Utvrditi prosječne vrijednosti imunoloških i renalnih funkcionalnih parametara u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) i lupus nefritisom (LN) prije i poslije terapije glikokortikoidima i citotoksičnim lijekovima.

Bolesnici i metode. 43 ispitanika i liječenja bolesnika sa SLE su podijeljeni u dvije grupe. Prva grupa od 27 bolesnika sa LN u kojih je morfološka dijagnoza utvrđena renalnom biopsijom, prosječne životne dobi $37,67 \pm 9,96$ godina sa prosječnim trajanjem bolesti od $5,54 \pm 5,74$ i druga grupu od 16 bolesnika sa SLE, životne dobi $42,94 \pm 11,94$ i prosječnim trajanjem bolesti $3,8 \pm 4,51$ godina u kojih nije bilo znakova bubrežne lezije. U obje grupe određeni su imunološki parametri: CIC, C3 komponenta komplemента i anti ds-DNA kao i renalni funkcionalni parametri glomerularne filtracije (GF), kreatinin klirensa (CCr) i klirens dietil-triamin-penta-acetata obilježnog tehnecijumom 99m (DTPA), prije i poslije terapije glukokortikoidima i citostaticima. Bolesnici su praćeni od šest mjeseci do godinu dana.

Rezultati. Od imunoloških parametara prosječne vrijednosti CIC pokazuju statistički značajan pad nakon

terapije. Vrijednosti anti ds-DNA su bile niže nakon terapije iako ne u potpunosti normalizirane. Zabilježen je signifikantan porast C3 komponente komplemента nakon terapije u obje grupe. Prosječne vrijednosti klirensa Ccr i DTPA su pokazale statistički značajne razlike ($p < 0,01$) prije terapije u bolesnika sa LN u odnosu na iste vrijednosti u grupi sa SLE. Zabilježene su značajne razlike ($< 0,05$) vrijednosti ovih klirensa (CCr i DTPA) među grupama nakon terapije. Vrijednosti oba klirensa su pokazale blago povećanje nakon terapije u LN i SLE, ali ove razlike u istoj grupi nisu statistički značajne.

Zaključak. Pad CIC-a, smanjenje vrijednosti anti ds-DNA kao i normalizacija C3 komponente komplemента nakon terapije u obje grupe je prediktor uspješnosti terapije te značajan u daljnjem praćenju bolesnika. Povećane vrijednosti glomerularne filtracije u bolesnika sa LN su pokazatelji blagog oporavka funkcije bubrega nakon terapije unutar godinu dana. Za značajniji oporavak bubrežne funkcije najvjerojatnije je potreban duži vremenski period.

Ključne riječi. SLE, lupus nefritis, imunološki i renalni funkcionalni parametri

ULOGA PLAZMAFEREZE U TERAPIJI TEŠKIH FORMI LUPUS NEFRITISA THE ROLE OF PLASMAPHERESIS IN THERAPY OF SEVERE LUPUS NEPHRITIS

Hajrija Selesković ♦ Suada Mulić ♦ Mario Križić ♦ Nedima Kapidžić Bašić
Enisa Mešić ♦ Mirza Atić ♦ Alma Hajdarović

Uvod. Tretman pacijenata sa lupus nefritisom je težak i pored imunosupresivne terapije. Među ostalim procedurama, plazmafereza se koristi u cilju otklanjanja cirkulirajućih autoantitijela i drugih faktora kao što su imuni kompleksi i sl.

Cilj rada. Utvrditi efekat plazmafereze u terapiji teških formi lupus nefritisa (LN).

Bolesnici i metode. U 27 bolesnika sa sistemskim

eritemskim lupusom (SLE) renalnom biopsijom utvrđena je morfološka dijagnoza lupus nefritisa (LN). U ispitivanoj skupini 23 bolesnika su bile žene (85%) i 4 (15%) muškarca prosječne životne dobi $37,67 \pm 9,96$ godina sa prosječnim trajanjem bolesti od $5,54 \pm 5,74$ godina. Bolest je bila izrazito aktivna, bolesnici su imali visoke vrijednosti cirkulirajućih imunih kompleksa (CIC), ds-DNA kao i snižene vrijednosti C3 komponente komplemента. Spro-

vedena je kontrolirana sudija i bolesnici su bili podjeljeni u dvije grupe. Prvu grupu je sačinjavalo 18 (77%) bolesnika na standardnoj terapiji glikokortikoidima i ciklofosfamidom, a drugu grupu je činilo 9 (33%) bolesnika na standardnoj terapiji kojima je urađena i plazmafereza. Svih devet bolesnika su imali IV WHO morfološku klasu (difuzni proliferativni glomerulonefritis). Plazmaferezom pomoću membranoznih filtera je izmjenjeno oko 80% ukupne plazme tokom trodnevnihtretmana. Period praćenja bolesnika bio je od šest mjeseci do godinu dana.

Rezultati. Bolesnice kojima je urađena plazmafereza imale su značajno brži oporavak, prosječne vrijednosti CIC pokazuju statistički signifikantan pad nakon terapije ($p < 0,01$) a prosječne vrijednosti ds-DNA su bile niže nakon terapije glikokortikoidima i citotoksičnim lijekovima u grupi kojoj je rađena plazmafereza, iako

ne u potpunosti normalizirane. Renalni funkcionalni parametri su normalizirani u pomenutoj grupi. Prosječna vrijednost C3 komponente komplementa je snižena u ispitivanih bolesnika, a nakon terapije u svih devet bolesnika dolazi do normalizacije pomenutog parametra, znači signifikantan je porast C3 komponente komplementa nakon terapije ($p < 0,01$).

Zaključak. U devet bolesnika (33%) kojima je rađena plazmafereza, zabilježen je brži oporavak kako renalnih funkcionalnih parametara tako i imunološke aktivnosti bolesti. Smanjenje nivoa imunoglobulina plazmaferezom služi kao podsticaj za novu sintezu autoantitijela te ovu proceduru treba primjenjivati usaglašeno sa imunosupresivnom terapijom.

Ključne riječi: plazmafereza, lupus nefritis, imunološki i renalni funkcionalni parametri

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

KRIPTOKOKNI MENINGITIS U BOLESNIKA SA SLE-om - PRIKAZ BOLESNIKA CRYPTOCOCCAL MENINGITIS IN SLE PATIENT - CASE REPORT

Dubravka Bosnić ♦ Mislav Cerovec ♦ Branimir Anić ♦ Miroslav Mayer
Mirna Sentić ♦ Nada Čikeš ♦ Marko Barešić ♦ Jasenka Markeljević

Kriptokokoza je rijetka, ali često fatalna infekcija u imunokompromitiranih bolesnika, a najčešće se opisuje uz AIDS. Zbog neurotropnosti uzročnika *Cryptococcus neoformans*, CNS je zahvaćen u većine bolesnika, a zbog izuzetno rijetkog pojavljivanja bolesti i nespecifične kliničke prezentacije bolest često ostaje neprepoznata. Većina pacijenata koji boluju od SLE-a jatrogeno su imunokompromitirani i podložniji uobičajenim, a osobito oportunističkim infekcijama. Oportunističke infekcije povezane su s visokom stopom mortaliteta, a naročito onda kada se zakasni s postavljanjem dijagnoze i početkom terapije. Diferencijalna dijagnoza kriptokoknog meningitisa u bolesnika sa SLE-om osobito je teška zbog nemogućnosti razlikovanja od afekcije CNS-a sistemskim lupusom na temelju kliničke slike.

Prikazan je muškarac u dobi od 39 godina kojem je dijagnoza postavljena na temelju 6/11 ACR kriterija (leptirasti osip, fotosenzitivnost, pancitopenija, renalna afekcija, aDNA i ANF). Zbog slike brzoprogresivnog zatajenja bubrega s hipertenzijom uz potrebnu simptomatsku terapiju primjenjena je kombinirana pulsna imunosupresivna terapija (metilprednizolon 500 mg iv/3 dne, dalje prednizon 1 mg/kg oralno dnevno uz ciklofosfamid 1000 mg iv). Budući da je bolesnik uz terapiju imao učestale bakterijske infekcije primio je samo 2 doze ciklofosfamida, a trajno je primao prednizon 1 mg/kg do

stabilizacije stanja i normalizacije biokemijskih i seroloških nalaza. Mjesec dana nakon početka terapije bolesnik je hospitaliziran zbog lošeg općeg stanja, prethodnog febriliteta i hipertenzije. Uz slabost u nogama, postupno razvija glavobolju i diskretne ispade kranijalnih živaca te blagu psihičku alteraciju. Učinjenom obradom nije dokazan značajniji metabolički poremećaj niti aktivnost osnovne bolesti, nalaz očne pozadine nije pokazao akutne hipertenzivne promjene, a CT mozga bio je uredan. Svi mikrobiološki uzorci bili su sterilni. Kroz nekoliko dana razvija fotofobiju uz mučninu i povraćanje. U kulturi likvora nakon lumbalne punkcije dokazan je *Cryptococcus neoformans*. U terapiju je uveden Amphotericin B, no stanje mu se pogoršavalo te razvija komu i respiratornu insuficijenciju. Usprkos svim simptomatskim mjerama i antimikrobnoj terapiji bolesnik je ubrzo preminuo zbog centralne respiratorne insuficijencije.

Afekcija CNS-a sistemskim lupusom očituje se nizom nespecifičnih znakova i simptoma te stvara dijagnostički problem. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i isključenja drugih uzroka poremećaja CNS-a (sustavni metabolički i jatrogeni poremećaji, intrakranijalni ekspanzivni procesi, uobičajene infekcije), no ponekad treba isključiti rijetke infekcije. *Cryptococcus neoformans* rijetko je uzročnik infekcija u europskoj populaciji, a gotovo nikada u imunokompetentnih

osoba. Prognoza kriptokokoze (ali i ostalih poremećaja CNS-a) izravno ovisi o brzini postavljanja dijagnoze i početka terapije stoga je lumbalna punkcija i analiza likvora nezaobilazan dio dijagnostičkog procesa u bolesnika s nejasnom neurološkom slikom u svih bo-

lesnika s lupusom. U recentnoj literaturi nismo našli niti jedan opisan slučaj kriptokoknog meningitisa u Europi.

Ključne riječi: sistemski eritemski lupus, kriptokokni meningitis, prikaz bolesnika

**Odjel kliničke imunologije i reumatologije ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb**

***MIJEŠANA BOLEST VEZIVNOG TKIVA
*MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE**

Mirko Škoro ♦ Marija Škoro ♦ Magdalena Karadža ♦ Ankica Hrsan ♦ Dragica Soldo Jureša

U radu je prikazana 45 godišnja bolesnica koja je prvi puta u našoj klinici liječena 1994. godine. U prvom boravku su dominirali simptomi od strane mišićnog sustava: jaki bolovi i slabost mišića zdjelice i ramenog pojasa kao i otekline šaka. Od laboratorijskih nalaza sedimentacija je bila 100, CK 1350, ANF 1280. PHD mišića je potvrdila dijagnozu polimiozitisa. Liječena je kortikosteroidima i Metotrexatom. Kod sljedećeg boravka pojavljuju se simptomi sistemnog lupusa te znakovi sustavne progresivne skleroze. Bolesnica je tako praćena i liječena 12 godina. Tijekom svih ovih godina bolesnica se nije u potpunosti izdiferencirala u klasični entitet reumatske upalne bolesti nego su jednom dominirali simptomi jedne a u drugom navratu simptomi druge upalne reumatske bolesti. U siječnju 2005. godine dominantni simptomi su bili simptomi sustavnog lupusa i progresivne sustavne skleroze sa simptomima početne renalne insuficijencije. Mnogi autori osporavaju dijagnozu miješane bolesti vezivnog tkiva. Kod miješane bolesti vezivnog tkiva na-

padnuto je više sustava. Kod naše bolesnice u kliničkoj slici bili su dominantni preklapajući simptomi: sustavnog lupusa, polimiozitisa, sustavne progresivne skleroze i reumatoidnog artritisa. Bolest je znatno češća kod žena. Javlja se u srednjoj životnoj dobi. Naziv potječe od 1972. godine od Sharpa. Kod bolesnice su nađena anti RNP protutijela u visokom titru, visoki ANF (1:1280), pozitivan RF, protutijela na leukocite i limfocite, pozitivan DIF. Zbog imunološkog vaskulitisa javile su se ulceracije na prstima šaka, crijevima, plućima i bubrezima. Prvih pet godina bolesnica je bila liječena redovno, zatim se prestala liječiti četiri godine te se zadnje dvije godine ponovno liječi. U početku je bila liječena Metotrexatom i kortikosteroidima a od zadnjeg boravka Endoxanom 50 mg dnevno te Leflunomidom 20 mg dnevno. Prati se učinak lijekova leflunomida, endoxana i kortikosteroida.

Ključne riječi: miješana bolest vezivnog tkiva, klinička slika, laboratorijski nalazi, komplikacije, prognoza

¹Ordinacija za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju ♦ Nikole Andrića 3 ♦ 10020 Novi Zagreb

²Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska c. 29 ♦ 10000 Zagreb

***KVANTITATIVNA ANALIZA DIGITOPALMARNIH DERMATOGLIFA U BOLESNIKA
ŠESTE KLINIČKE PODSKUPINE (PO JAJIĆU) PSORIJATIČNOG ARTRITISA**

***QUANTITATIVE ANALYSIS OF DIGITOPALMAR DERMATOGlyphics
IN THE PATIENTS WITH SIXTH JAJIĆ SUBTYPE PSORIATIC ARTHRITIS**

Miljenko Cvjetičanin¹ ♦ Zrinka Jajić² ♦ Ivo Jajić²

Psorijatični artritis karakteriziraju asimetrični oligoartritis ili poliartritis, kobasičaste otekline prstiju, nepravilna devijacija prstiju, odsutnost reumatoidnog faktora i supkutanih čvorića, često resorptivne i destruktivne pro-

mjene kostiju šaka i stopala, afekcija sakroilijakalnih zglobova, spondilitis te psorijatične promjene na koži i noktima.

U cilju otkrivanja genetičkih čimbenika u etiologiji bolesti, istražen je kvantitativnom dermatoglyphskom

analizom digitopalmarni crtež u 20 bolesnika s povišenom uričnom kiselinom udruženo sa psorijazom i zglobnim promjenama. Naime, prema kliničkoj podjeli Molla i Wrighta, postoji pet podskupina: klasični, oligoartikularni, mutilans, poliartritični i spondilitični. Jajić pridodaje i šestu podskupinu, koju smo genetički istražili. Dobiveni rezultati uspoređeni su sa 200 ispitanika kontrolne skupine, iz Instituta za antropologiju u Zagrebu.

Ispitane su 22 varijable (broj grebenova na svakom od 10 prstiju, četiri varijable na oba dlana - broj grebenova između triradijusa a-b, b-c i c-d te atd kut uz četiri izvedene varijable, sveukupni broj grebenova na svakoj ruci prstiju posebno, obje ruke zajedno te obostrani zbroj atd kutova). Statistički značajne razlike prema kontroli dobivene su u

pet varijabli u smislu smanjenja broja kožnih grebenova na drugom prstu obje šake, smanjenom total ridge countu na svakoj ruci posebno i obje šake zajedno.

Zaključno se može reći kako dermatoglifi, kao jedna od genetičkih metoda, mogu poslužiti u diferencijalnoj dijagnostici prema, prvo psorijazi (ima povišeni zbroj epidermalnih grebenova na prstima), zatim prema ostalim oblicima reumatskih bolesti, ankilozantnom spondilitisu, reumatoidnom artritisu, Rajterovoj bolesti, primarnoj hipertrofičnoj osteoartropatiji te procjeni relativnog rizika u članova obitelji s pozitivnom anamnezom za bolest.

Ključne riječi: dermatoglifi, psorijatični artritis (šesta klinička podskupina prema Jajiću), muški spol, kvantitativna dermatoglifska analiza

¹Ustanova za njegu u kući - DOMNIUS ♦ Cernička 3a ♦ 10000 Zagreb

²Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju ♦ KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

*KOINCIDENCIJA OHRONOZE I POLIMIJALGIJE REUMATIKE - PRIKAZ BOLESNIKA *COINCIDENCE OF OCHRONOSIS AND POLYMYALGIA RHEUMATICA - CASE REPORT

Diana Petan¹ ♦ Porin Perić² ♦ Đurđica Babić-Naglić² ♦ Božidar Ćurković²

Uvod. Ohronoza je rijetka nasljedna, autosomno recesivna bolest, koja se manifestira najčešće u odrasloj životnoj dobi. Mehanizam nastanka bolesti veže se za poremećaj metabolizma fenilalanina i tirozina radi nedostatka enzima homogentizin 1,2- dioksidogenaze koji vodi ka pojačanom nakupljanju homogentizinske kiseline u serumu i urinu bolesnika. Bolest se u dječjoj dobi manifestira kao alkaptonurija. Učestalost bolesti varira od 1:250000 do 1:1000000, s pojačanom zastupljenosti u Slovačkoj i Dominikanskoj Republici.

Prikaz bolesnika. U radu je prikazana 61 godišnja bolesnica, koja je liječena u drugoj ustanovi kao seropozitivni reumatoidni artritis. Dolaskom u našu Kliniku, zamijećeno je tipično plavilo bjeloočnica, ušne hrskavice i noktiju te vrška nosa. Nakon laboratorijske i radiološke obrade i visoko

pozitivnog nalaza homogentizinske kiseline u urinu te tipičnih kalcifikacija intervertebralnih diskova na radiogramima prsne i slabinske kralježnice te oksidiranja i tipične promjene boje urina postavljena je dijagnoza ohronoze. S obzirom na visoki nalaz sedimentacije eritrocita i tipične slabosti proksimalnih mišića ruku i nogu postavljena je dijagnoza polimijalgije reumatike te započeto odgovarajuće liječenje.

Zaključak. Ohronoza je rijetka nasljedna bolest, koja se manifestira tipičnim kliničkim znacima, relativno dobre prognoze i najčešće benignog tijeka. Bolest rijetko može biti povezana s nekim drugim reumatološkim bolestima poput polomijalgije reumatike u ovom slučaju i tada dijagnoza može biti otežana.

Ključne riječi: ohronoza, polimijalgija reumatika, prikaz bolesnika

Odjel za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju ♦ KB "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

*UČESTALOST ARTRITISA U BOLESNIKA S PSORIJATIČKIM PROMJENAMA NA KOŽI *ARTHRITIS IN SKIN PSORIASIS PATIENTS

Olga Badovinac ♦ Davorin Šakić ♦ Alboran Delija

Psorijaza je kronična recidivirajuća upalna dermatosa s pljosnatim skvamoznim papulama ili većim cirkumskriptnim eritrodermalnim žarištima pokrivenim srebren-

kasto sjajnim ljuskama. Osim kože upalne promjene nalaze se često na vlasištu i noktima. Od ove nezarazne i ružne bolesti oboljeva od 1 do 2% opće populacije.

Psorijatički artritis (PsA) manifestira se kao kronični recidivirajući seronegativni asimetrični erozivni oligoartritis ili poliartritis pridružen psorijatičnim promjenama na koži. Cilj rada je bio odrediti učestalost artritisa u bolesnika s psorijatičkim promjenama na koži u dvije fizijatrijske ambulante tijekom 2004. godine.

Dijagnozu PsA, s obzirom da nema ujednačenih kriterija, postavili smo na osnovu: 1. Psorijaze verificirane od dermatologa, 2. Upalnih promjena zglobova karakterističnih za PsA, 3. Vrijednosti reumatoidnog faktora i mokraćne kiseline u krvi u granicama normale.

Povišene vrijednosti reumatoidnog faktora i mokraćne kiseline uzete su kao diskriminante prema diferencijalnodijagnostički najbližim reumatskim bolestima, tj.

reumatoidnom i uričkom artritisu. Od ukupno 4747 pregledanih osoba tijekom 2004. godine u dvije fizijatrijske ambulante u 49 (1,03%) je utvrđena psorijaza. U 7 (14,29%) od 49 bolesnika s psorijatičkim promjenama na koži otkriveni su znaci PsA. Upalne promjena zglobova karakteristične za PsA pronađene su u 5 muškarca i 2 žene koji su bili dobi od 34 do 64 g., s prosjekom od 52,4 godina.

Učestalost artritisa u bolesnika s psorijatičkim promjenama na koži od 14,29% u ovom radu za jedan postotak je niži u usporedbi sa sličnim - Jajić Z. i Assadi G. 15,3%. Naši rezultati su otprilike u sredini između najniže od 7,2% i najviše od 34,4% vrijednosti koji se navode u literaturi.

Ključne riječi: psorijaza, artritis

¹Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju ♦ Trg Slobode 1 ♦ Varaždinske Toplice

²Zavod za dijalizu ♦ KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

ADINAMIČKA KOŠTANA BOLEST ADINAMIC BONE DISEASE

Vesna Budišin¹ ♦ Ružica Šmalcelj² ♦ Goran Vartušek¹ ♦ Radmila Belović-Ivanković¹

Uvod. Adinamička koštana bolest je poremećaj koštanog metabolizma u bolesnika s renalnom insuficijencijom, a karakteriziran je niskim stupnjem koštane pregradnje. Prvi put se opisuje prije dvadesetak godina i tada se smatrala posljedicom aluminijske toksičnosti. Iako je aluminij hidroksid kao vezač fosfata uglavnom zamijenjen drugim pripravcima koji ne sadrže aluminij, incidencija adinamičke koštane bolesti raste, što je dovelo do spoznaje da aluminij nije jedini uzrok ovog poremećaja.

Cilj rada. Ispitavanje prisustva tegoba sa strane lokomotornog sustava kod pacijenata s adinamičkom koštanom bolesti, koji su na programu hemodijalize.

Metode. Istraživanje je provedeno u 118 bolesnika koji su na programu hemodijalize. Kod 24 bolesnika

(20,3%) nađen je usporen stupanj koštane pregradnje, što se sa sigurnošću može procijeniti pokazateljima: intaktni parathormon (iPTH) i koštana frakcija alkalne fosfataze (bALP). 6 (25%) pacijenata je imalo klinički manifestnu bolest s bolovima u kostima i zgobovima.

Zaključak. Na osnovi provedenog ispitivanja svih bolesnika na programu hemodijalize koji su imali usporenu koštanu pregradnju, 3/4 bolesnika nisu imali tegoba od strane lokomotornog sustava što pokazuje da poremećaj koštanog metabolizma s usporenom koštanom pregradnjom u većini slučajeva je asimptomatski poremećaj.

Ključne riječi: adinamična koštana bolest, renalna insuficijencija

Odjel fizikalne medicine i rehabilitacije ♦ Opća bolnica Vinkovci ♦ Zvonarska 57 ♦ 32100 Vinkovci

*OSTEOPENIJA I OSTEOPOROZA KAO JAVNOZDRAVSTVENI PROBLEM VUKOVARSKO-SRIJEMSKJE ŽUPANIJE

*OSTEOPENIA AND OSTEOPOROSIS AS A PUBLIC HEALTH PROBLEM IN THE VUKOVAR-SIRMIUM COUNTY

Margareta Čalić¹ ♦ Jasna Rašić ♦ Željka Kolak ♦ Vlatko Kuruc

Cilj rada bio je utvrditi udio pacijenata s dijagnosticiranom osteopenijom i osteoporozom na pod-

ručju Vukovarsko-Srijemske županije. Na slučajno odabranom uzorku od 4930 pacijenata, koji su upućeni na

denzitometrijsko mjerenje na DXA denzitometrijskom aparatu tipa Hologic QDR, uočeno je da je osteopenija i osteoporozna najviše zastupljena u dobnim skupinama od 50 do 60 i 60 do 70 godina. Uočena je veća zastupljenost osteopenije i osteoporozne u pacijentica (93%). Isto tako je veća zastupljenost osteopenije na sve tri mjerene regije (lumbalna kralježnica, kuk i podlaktica), što go-

vori za potrebu pravovremene detekcije i liječenja bolesti te sprječavanja komplikacija kao što su kompresivna fraktura kralježnice, prijelom kuka i podlaktice. Time bi se poboljšala kvaliteta svakodnevnih životnih aktivnosti naših pacijenata.

Ključne riječi: osteopenija, osteoporozna, denzitometrija, Vukovarsko-Srijemska županija

¹Zavod za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju

OB Sveti Duh ♦ Sv. Duh 64 ♦ 10000 Zagreb

²Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku

KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

³Centar za mineralni metabolizam i metaboličke koštane bolesti

OB Sveti Duh ♦ Sv. Duh 64 ♦ 10000 Zagreb

⁴Zavod za laboratorijsku dijagnostiku

OB Sveti Duh ♦ Sv. Duh 64 ♦ 10000 Zagreb

OSTEOPROTEGERIN I STANDARDNI POKAZATELJI KOŠTANE PREGRADNJE U POSTMENOPAUZALNOJ OSTEOPOROZI ILI OSTEOPENIJI - ULOGA I ZNAČENJE

OSTEOPROTEGERIN AND STANDARD INDICATORS OF BONE REMODELING IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS AND OSTEOPENIA - THE ROLE AND SIGNIFICANCE

Dijana Bešić¹ ♦ Vesna Kušec² ♦ Dalibor Krpan³ ♦ Ankica Anić⁴

Osteoprotegerin je pripadnik TNF nadobitelji i važan čimbenik u metabolizmu kosti. Funkcija ovog topljivog propeptida je da se veže na odgovarajući receptor (RANK) na površini osteoklasta i sprječava njihovu aktivaciju i diferencijaciju, a potiče apoptozu. Prema dostupnim literaturnim podacima uočeno je povećano stvaranje osteoprotegerina s životnom dobi, ali i kod postmenopauzalnih žena s osteoporozom kao rezultat ubrzane koštane pregradnje i nastanka osteoporozne. Literaturni podaci ukazuju da je davanje osteoprotegerina dovelo do potpunog sprječavanja razgradnje kosti. Prema dostupnim podacima sprovedenih kliničkih istraživanja još uvijek se sa sigurnošću ne može odrediti kliničko značenje osteoprotegerina u procjeni metabolizma kosti. Ciljevi istraživanja u kojem je sudjelovalo 156 postmenopauzalnih žena tijekom liječenja osteoporozne (alendronat, SERM, HNL) ili osteopenije (kalcij s vitaminom D₃ bez liječenja) bili su ispitati ulogu osteoprotegerina s dobi, trajanjem menopauze, denzitometrijskim nalazom, pokazateljima koštane pregradnje u krvi (ukupna i koštana alkalna fosfataza, telopeptid i RANKL) preporučenim standardnim biokemijskim metodama (Crosslaps serum, Osteometer) prije, ali i tijekom liječenja dokazane osteoporozne ili osteopenije. U skupini od 156 postmenopauzalnih žena uočena je statistički značajna i pozitivna

korelacija osteoprotegerina s dobi ($p < 0,0005$), trajanjem menopauze ($p < 0,0005$) i koštanom alkalnom fosfatazom ($p < 0,05$). Statistički značajna i negativna korelacija postojala je između denzitometrijskog nalaza slabinske kralježnice i ukupne i koštane alkalne fosfataze ($p < 0,05$), a statistički značajna i pozitivna s RANKL-om ($p < 0,05$). Kod svih ispitanica uočena je značajna i negativna korelacija nalaza denzitometrije kuka i životne dobi, trajanja menopauze i ukupne alkalne fosfataze ($p < 0,05$). U skupini od 156 ispitanica primjenom nekog od oblika liječenja osteoporozne ili osteopenije tijekom više mjeseci (1-17) uzrokovalo je statistički značajno povećanje osteoprotegerina ($p < 0,0001$) i sniženje telopeptida ($p < 0,0001$) i alkalne fosfataze ($p < 0,05$).

Rezultati navedeni u ovom istraživanju ukazuju na podudarnost koncentracije osteoprotegerina u postmenopauzalnih žena s osteoporozom s biokemijskim pokazateljima izgradnje kosti (ukupna i koštana alkalna fosfataza) i procjenom koštanog metabolizma. Kliničko značenje mjerenja osteoprotegerina u procjeni pregradnje kosti i praćenju liječenja osteoporozne potrebno je potvrditi u daljnjim istraživanjima na većem uzorku ispitanica.

Ključne riječi: osteoprotegerin, koštana pregradnja, osteoporozna

¹Zavod za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju

OB Sveti Duh ♦ Sv. Duh 64 ♦ 10000 Zagreb

²Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku

KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

³Zavod za laboratorijsku dijagnostiku

OB Sveti Duh ♦ Sv. Duh 64 ♦ 10000 Zagreb

⁴Centar za mineralni metabolizam i metaboličke koštane bolesti

OB Sveti Duh ♦ Sv. Duh 64 ♦ 10000 Zagreb

***OSTEOPROTEGERIN TIJEKOM LIJEČENJA OSTEOPOROZE - PROMJENE DINAMIKE KOŠTANE PREGRADNJE**

***OSTEOPROTEGERIN IN OSTEOPOROSIS TREATMENT - THE CHANGES DYNAMICS OF BONE REMODELING**

Dijana Bešić¹ ♦ Vesna Kušec² ♦ Ankica Anić³ ♦ Dalibor Krpan⁴

Osteoprotegerin je važan čimbenik regulacije koštanog metabolizma. Njegovo mjerenje u krvi je moguće primjenom komercijalnih kompleta reagensa, a ukazuje na dinamiku koštane pregradnje.

Cilj ovog istraživanja je proučavanje osteoprotegerina i biokemijskih pokazatelja koštane pregradnje tijekom liječenja postmenopausalne osteoporoze.

Materijal i metode - za 54 žene u postmenopauzi s dokazanom osteoporozom u krvi je izmjerena ukupna i koštana alkalna fosfataza (AF), telopeptid i osteoprotegerin standardnim i komercijalnim metodama. Uzorkovanje je provedeno prije početka liječenja i 1-2 puta tijekom liječenja bisfosfonatima (N=41) ili kalcijem i D vitaminom (N= 13).

Rezultati su pokazali da nema statistički značajne razlike između terapijskih grupa za životnu dob, trajanje menopauze i T-skor za kuk. U žena liječenih bisfosfonatima je T-skor slabinske kralježnice bio niži. Liječenje osteoporoze (prosječno 6 mj.) je uzrokovalo statistički

značajno sniženje aktivnosti ukupne AF ($p=0,02$) i telopeptida ($p=0,006$) te povećanje osteoprotegerina ($p=0,03$). U nastavku liječenja, u prosjeku nakon 13 mjeseci, uočeno je daljnje statistički značajno sniženje telopeptida ($p=0,001$) i povećanje osteoprotegerina ($p=0,003$). Postotak promjene nakon uvođenja liječenja nije se statistički značajno razlikovao između pojedinih pokazatelja, ali u nastavku liječenja je bio najveći za telopeptid ($p<0,01$) i osteoprotegerin ($p<0,02$) u usporedbi s ukupnom i koštanom AF. Vrsta liječenja nije imala učinak na rezultate.

Zaključak - promjene osteoprotegerina tijekom liječenja osteoporoze podudarne su s promjenama telopeptida, ali suprotnog smjera. U ovom istraživanju su osteoprotegerin i telopeptid bili bolji pokazatelji promjena tijekom liječenja osteoporoze u usporedbi s pokazateljima koštane izgradnje ukupnom i koštanom AF. Za preporuku o primjeni osteoprotegerina u kliničkoj praksi potrebna su daljnja istraživanja.

Cljučne riječi: osteoprotegerin, koštana pregradnja

¹Zavod za endokrinologiju ♦ Klinika za unutrašnje bolesti

KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

²Fidifarm d.o.o. ♦ Obrtnička 37 ♦ Rakitje ♦ 10437 Bestovje

FARMAKOKINETIČKE OSOBINE KALCIJ CITRATA U USPOREDBI S KALCIJ KARBONATOM I PLACEBOM PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF CALCIUM CITRATE, CALCIUM CARBONATE AND PLACEBO

Mirko Koršić¹ ♦ Darko Kaštelan¹

Marija Klajn Vukelić² ♦ Josipa Mazalin Protulipac²

Uvod. Kalcij je mineral neophodan za odvijanje brojnih fizioloških procesa - među ostalim, nužan je

i za stvaranje i pregradnju kosti. Potreba za dodatnim uzimanjem preparata kalcija osobito se javlja kod že-

na u menopauzi (nedostatak estrogena, manje izlaganje suncu, smanjena hidroksilacija vitamina D).

Cilj. Kalcij u obliku kalcij karbonata najčešće je korišten pripravak kalcija, no zbog relativno slabe topivosti, slabija je i njegova apsorpcija. Kalcij u obliku kalcij citrata je topiviji pripravak, zbog čega se očekuje bolja podnošljivost i bolja apsorpcija kalcij citrata iz crijeva. Istraživanjem se željela potvrditi takva pretpostavka.

Ispitanici i metode. U istraživanje su bile uključene 24 žene u postmenopauzi. Istraživanje je bilo dvostruko slijepo, a provedeno je u tri faze.

Ispitanice su u svakoj fazi dobile drugi pripravak (1. "Kalcij citrat+D" šumeće tablete, Dietpharm, sa 600 mg kalcija u obliku kalcij citrata i 200 i.j. vitamina D, 2. šumeće tablete sa sadržajem: 600 mg kalcija u obliku kalcij karbonata + vitamin D 200 i.j. ili 3. placebo).

Ispitanicama je svaki put u 8h izvađena krv, nakon čega su popile ispitivani pripravak. Nakon toga, uzorci krvi uzimani su svaki puni sat, sve do 14h.

Za analizu dobivenih vrijednosti korištena je multipla usporedba sličnih mjerenja, analizirana t-tes-

tom za zavisne uzorke.

Rezultati. Analizom podataka utvrđeno je da je porast koncentracije kalcija u serumu bio značajno veći nakon primjene kalcij citrata nego nakon primjene kalcij karbonata i placeba.

AUC iznosio je $0,7 \pm 0,26$ mmol Ca/l za kalcij citrat, $0,33 \pm 0,20$ mmol Ca/l za kalcij karbonat te $0,13 \pm 0,21$ mmol Ca/l za placebo.

Peak basal varijacija iznosila je $0,21 \pm 0,05$ mmol Ca/l za kalcij citrat, $0,11 \pm 0,03$ mmol Ca/l za kalcij karbonat te $0,02 \pm 0,04$ mmol Ca/l za placebo.

Vrijednost t_{max} postizanja serumske koncentracije kalcija iznosila je $5,35 \pm 1,07$ h za kalcij citrat, $4,22 \pm 1,31$ h za kalcij karbonat te $3,91 \pm 1,59$ h za placebo.

Zaključak. Rezultati ispitivanja farmakokinetičkih osobina kalcij citrata i kalcij karbonata potvrdili su da se kalcij iz kalcij citrata resorbira bolje od kalcija iz kalcij karbonata.

Nakon primjene kalcij citrata postižu se veće vršne koncentracije kalcija u serumu.

Ključne riječi: kalcij citrat, kalcij karbonat, farmakokinetika, osteoporoza

Poliklinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Peharec"
Rizzijeva bb ♦ 52100 Pula

IZOKINETIČKO TESTIRANJE U KONTROLI UČINKOVITOSTI KINEZITERAPIJE ISOKYNETIC TESTING IN KYNESY THERAPY EFFICACY CONTROL

Daniela Rosanda ♦ Stanislav Peharec ♦ Daniela Pužar

Kod 17 bolesnica s bolovima u koljenu u dobi od 34 ± 10 godina, kao terapijska mjera je provedena kineziterapija.

Cilj je bio jačanje natkoljene muskulature, primarno ekstenzora koljena. Procjena mišićne jakosti je izvršena izokinetičkim uređajem.

U istraživanje su uključene pacijentice koje su kao glavnu tegobu navodile bol.

Pri prvom pregledu koljena su bila urednih kretanja, bez crvenila, otekline i hipertermije. Na učinjenim radiogramima vidjela se subhondralna skleroza, bez suženja zglobove pukotine i/ili pojave osteofita.

U testiranje su uključene pacijentice koje su NSAR koristile povremeno kao peroralne pripravke ili topička sredstva.

Sve su pacijentice upućene u važnost pravilnog i svakodnevnog provođenja kineziterapije sa ciljem jačanja natkoljene muskulature.

Kontrolno je testiranje provedeno nakon 6-8 tjedana. Sve su pacijentice na kontrolnom testiranju pokazale povećanje mišićne jakosti koje se kretalo između 15 i 26% za opružne koljena.

Kod svih je pacijentica došlo do smanjenja tegoba, pri čemu ih 12 navodi da više ne osjećaju bolove, a 5 da se bol javlja rjeđe te da je manjeg intenziteta.

Dobiveni su rezultati sukladni podacima iz literature u kojim se kineziterapija ističe kao važno sredstvo u liječenju OA koljena, napose u ranoj fazi bolesti.

Ključne riječi: kineziterapija, izokinetičko testiranje

- ¹ Poliklinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju ♦ Javna zdravstvena ustanova Dom Zdravlja
Ul. Albina Herljevića 1 ♦ 75000 Tuzla ♦ BiH
- ² Klinika za interne bolesti ♦ Univerzitetsko klinički centar
Ul. Trnovac bb ♦ 75000 Tuzla ♦ BiH
- ³ Služba opšte medicine ♦ Javna zdravstvena ustanova Dom Zdravlja
Prva ulica bb ♦ 75270 Živinice ♦ BiH
- ⁴ Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju ♦ Univerzitetsko klinički centar
Ul. Trnovac bb ♦ 75000 Tuzla ♦ BiH
- ⁵ Centar za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju ♦ Javna zdravstvena ustanova Dom Zdravlja
Trg desete transverzale ♦ 73000 Sarajevo ♦ BiH

RADON U BALNEOLOGIJI

RADON IN BALNEOLOGY

Ešref Bećirović¹ ♦ Hajrija Selesković² ♦ Duška Bećirović³ ♦ Nedima Kapidžić-Bašić⁴
Suada Mulić² ♦ Mirsad Muftić⁵ ♦ Dževad Džananović¹

U radu se ukazuje na primjenu radioaktivnih voda u balneologiji koje sadrže rastvoreni plemeniti gas radon čija radioaktivnost treba da iznosi iznad 80 Bq/l. Potom autori navode problem dugogodišnjeg korištenja različitih mjernih jedinica kao što su; elektro volt, stat, Eman, Macheove jedinice i na kraju Bequerel (Bq) kao jedinica prihvaćena u Internacionalnom Si sistemu mjera. Ukazano je na opasnosti radona u pijaćoj vodi čija je koncentracija veća iz bušotina, a manja u površinskim vodama, potom da koncentracija radona ne smije preći 150 Bq/l. Dat je i pregled najjačih radioaktivnih vrela na području Balkanskog poluostrva gdje ptednjače Istarske toplice. Indicirani proračuni opasnosti od radona za ca digestivnog trakta pijenjem nisu epidemiološki dokazani. Zdravstveni efekti radioaktivnih voda su dokazani od velikog broja istraživača kao neosporni pogotovo u reumatologiji, kardiovaskularnim bolestima, gi-

nekologiji i kožnim bolestima, ali postoje negativni uticaji na rizik radona u inhalacijama i pojave ca pluća. Na ovaj problem ukazale su mnoge studije WHO od 1993. do 2005 godine, kada je i formirana mreža ključnih partnerskih agencija od 40 država koje na osnovu informacija o riziku radona treba da izrade globalnu bazu podataka. U radu se ukazuje na opasnost radon zračenja u domovima (prizemlje, podrumi) potom u krajevima bogatijim uranijevim rudama. Ukazano je da vruće vode sadrže više radija a manje zračenja, dok hladne sadrže manje radija a mnogo više zračenja tj. radona. S toga je agencija za zaštitu okoline SAD izradila "brošuru" o radonu za američke doktore da educiraju svoje pacijente o zdravstvenim rizicima izazvanim radonom u kućama.

Ključne riječi: radon, balneologija, vrela, radioaktivnost

- A** Ankica Anić 85,86
 Branimir Anić 56,79(2),81
 Mirza Atić 80
 Viviana Avancini-Dobrović 72,73
- B** Đurđica Babić-Naglić 40,77,83
 Olga Badovinac 83
 Fakir Baraković 80
 Marko Barešić 81
 Drago Batinić 74(2)
 Duška Bećirović 88
 Ešref Bećirović 71,88
 Radmila Belović-Ivanković 84
 Dijana Bešić 85,86
 Zouheir Bitar 71
 Dubravka Bosnić 58,79,81
 Vesna Budišin 71,84
- C** Mislav Cerovec 56,79,81
 Miljenko Cvjetičanin 82
- Č** Margareta Čalić 84
 Amra Čičkušić 80
 Nada Čikeš 79(2),81
- Ć** Božidar Ćurković 47,77,83
- D** Alboran Delija 83
 Ivan Dobrić 9
 Klara Dubravčić 74(2)
- Dž** Fejzo Džafić 80
 Dževad Džananović 88
- E** Božidar Egić 72
- F** Ljubimka Frlan-Vrgoč 72,73
- G** Krešimir Galešić 61
 Simeon Grazio 21,75,77
 Frane Grubišić 77
 Vlasta Grubišić-Karavanić 72,73
- H** Alma Hajdarović 80(2)
 Jasminka Halužan-Bariša 76
 Miroslav Hašpl 52
 Ankica Hrsan 82
- J** Nadica Jačmenica 76
 Ivo Jajić 82
 Zrinka Jajić 77,82
 Bojan Jelaković 61
 Marija Jelušić 74(2)
- K** Nedima Kapidžić-Bašić 71,80(2),88
 Magdalena Karadža 82
 Iva Kardum 79
 Darko Kaštelan 67,79,86
 Šahza Kikanović 71
 Marija Klajn Vukelić 86
 Željka Kolak 84
 Mirko Koršić 67,86
 Denis Kovačić 71
- Ivana Kraljević 79
 Mario Križić 80(2)
 Dalibor Krpan 85,86
 Vlado Kuruc 84
 Vesna Kušec 85,86
 Zumreta Kušljugić 80
- L** Nadica Laktašić-Žerjavić 77
 Ivan Krešimir Lukić 74(2)
- M** Ivan Malčić 74(2)
 Jasenka Markeljjević 79,81
 Miroslav Mayer 79,81
 Josipa Mazalin Protulipac 86
 Enisa Mešić 80
 Jadranka Morović-Vergles 61
 Mirsad Muftić 88
 Nevzet Mujčić 71
 Suada Mulić 71,80(2),88
- N** Marica Nadih 76
 Tomislav Nemčić 77
- P** Rajko Pavlović 76
 Stanislav Peharec 87
 Porin Perić 75,83
 Diana Petan 83
 Ozren Polašek 79
 Kristina Potočki 36,71,77
 Avdo Prohić 74(2)
 Maja Prutki 71,77
 Daniela Pužar 87
- R** Jasna Rašić 84
 Daniela Rosanda 87
- S** Damir Sabitović 80
 Hajrija Selesković 71,80(2),88
 Mirna Sentić 79,81
 Dragica Soldo-Jureša 77,82
 Doris Stamenković 72,73,78
 Asja Stipić Marković 75
 Ljubo Suton 76
- Š** Davorin Šakić 83
 Iva Šegotić 76
 Ana-Maria Šimundić 75
 Marija Škoro 82
 Mirko Škoro 82
 Ružica Šmalcelj 84
 Mirna Štiglić 72,73
 Nives Štiglić-Rogoznica 72,73,78
- T** Lana Tambić-Bukovac 74(2)
 Andrea Tešija Kuna 75
 Branimir Tomić 79
 Elizabeta Topić 75
- V** Goran Vartušek 71,84
 Tonko Vlasković 30



ČLANOVI HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA

Predsjednik

prof.dr.sc. Božidar Ćurković

Dopredsjednica

prof.dr.sc. Nada Čikeš

Tajnik

prim.mr.sc. Goran Ivanišević

Blagajnik

mr.sc. Porin Perić

Upravni odbor

doc.dr.sc. Branimir Anić, prim.mr.sc. Zoja Gnjidić, dr.sc. Simeon Grazio, dr. Marino Hanih,
dr.sc. Tatjana Kehler, dr. Sonja Milanović, prof.dr.sc. Jadranka Morović-Vergles

Senat

prim.dr.sc. Slavko Čunović, prof.dr.sc. Zlatko Domljan, prof.dr.sc. Theodor Dürriegl,
prof.dr.sc. Zvonimir Horvat, prof.dr.sc. Ivo Jajić

Etički odbor

mr.sc. Ante Luetić, prim.dr.sc. Blanka Matanović, dr. Katarina Šram

Nadzorni odbor

mr.sc. Marica Brenčić-Dlesk, prim.dr.sc. Maja Dubravica, dr. Nadija Franulović-Golja

Urednički odbor časopisa Reumatizam

prim.mr.sc. Goran Ivanišević (glavni i odgovorni urednik), prof.dr.sc. Đurđica Babić-Naglić,
prof.dr.sc. Božidar Ćurković, prof.dr.sc. Nada Čikeš, dr.sc. Simeon Grazio, prof.dr.sc. Zrinka Jajić,
prim.dr.sc. Ladislav Krapac, prof.dr.sc. Ivan Malčić, prim.mr.sc. Želimir Maštrović,
prof.dr.sc. Jadranka Morović-Vergles, dr. Porin Perić, doc.dr.sc. Tonko Vlák

Urednički savjet časopisa Reumatizam

prim.dr.sc. Slavko Čunović, prof.dr.sc. Zlatko Domljan, prof.dr.sc. Theodor Dürriegl, prim.dr. Miljenko Grgić,
prof.dr.sc. Zvonimir Horvat, prof.dr.sc. Ivo Jajić, akademik Andrija Kaštelan, prof.dr.sc. Irena Pučar

Članovi

Dr. Ana ALJINOVIĆ ♦ Wickerhauserova 2 ♦ 10000 Zagreb
Doc. dr. sc. Branimir ANIĆ ♦ Kralja Zvonimira 100 ♦ 10000 Zagreb
Mr. sc. Viviana AVANCINI-DOBROVIĆ ♦ Hegedušićeva 17 ♦ 51000 Rijeka
Doc. dr. sc. Mladen BABIĆ ♦ Podmurvice 56 ♦ 51000 Rijeka
Prof. dr. sc. Đurđica BABIĆ-NAGLIĆ ♦ Klaićeva 66 ♦ 10000 Zagreb
Prim. dr. Ivan BAČIĆ ♦ Meštrovićevo šetalište 4 ♦ 43500 Daruvar
Dr. sc. Jugoslav BAGATIN ♦ Magistrala sv. Martina 9 ♦ 21312 Podstrana
Dr. Melita BAHLEN KRAMAR ♦ A. Babića 6 ♦ 10310 Ivanić Grad
Dr. Andrea BANIĆ STIPETIĆ ♦ Cenkovečka 5 ♦ 10000 Zagreb
Mr. sc. Dunja BARAK-SMEŠNY ♦ Creska 8 ♦ 51000 Rijeka
Dr. Mirjana BARIČIĆ ♦ G. Carabino 11/XI ♦ 51000 Rijeka

- Dr. Srećko BARIĆ ♦ Alojzija Stepinca b. b. ♦ Ljubuški ♦ Bosna i Hercegovina
 Prim. dr. Želimir BARTOLOVIĆ ♦ Medulićeva 23 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Nina BEARA ♦ Kombolova 13 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Magda BEBEK-NADALIN ♦ F. Mladenića 6a/III ♦ 51000 Rijeka
 Dr. Radmila BELOVIĆ-IVANKOVIĆ ♦ Mihanovićeve trg 8 ♦ 42223 Varaždinske Toplice
 Prim. mr. sc. Ksenija BERDNIK-GORTAN ♦ Ribnjak 36 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Neven BIRKIĆ ♦ Slavka Ježića 18 ♦ 23000 Zadar
 Dr. Nina BIVAL-FAK ♦ Trg hrvatskih velikana 5 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Dubravka BLAŽEKOVIĆ-ČIŽMEŠIJA ♦ Srednjaci 28 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Ljiljana BLAŽIĆ-KORICA ♦ A. Šenoje 56 ♦ 10290 Zaprešić
 Dr. Dubravka BOBEK ♦ Čakovečka 21 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Latica BORIČIĆ-MARAS ♦ Trg kardinala A. Stepinca 20 ♦ 31400 Đakovo
 Mr. sc. Sunčica BRADIČIĆ-PETRINOVIĆ ♦ Ulica obitelji Duiz 9 ♦ 51000 Rijeka
 Mr. sc. Marica BRENČIĆ-DLESK ♦ I. Petruševac II. odvojak 10 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Walter BRLEČIĆ ♦ I. Sabolića 22 ♦ 48000 Koprivnica
 Dr. Vlasta BROZIČEVIĆ ♦ I. L. Ribara 8 ♦ 51266 Selce
 Dr. Tonči BUBLE ♦ Trogirskog odreda 34 ♦ 21220 Trogir
 Dr. Ivan BUCEK ♦ KBC Mostar ♦ Kralja Tomislava 11b/II ♦ Mostar ♦ BiH
 Prim. mr. sc. Andrija BUDAIĆ ♦ Šetalište kardinala F. Šepera 90d ♦ 31000 Osijek
 Dr. Renata BUDIĆ ♦ Nad lipom 24/II ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Boženka BUDIMIR ♦ II. maksimirsko naselje 5 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Vesna BUDIŠIN ♦ Varaždinska 22 ♦ 42223 Varaždinske Toplice
 Dr. Nijaz BURGIĆ ♦ Rovinjsko selo bb ♦ 52210 Rovinj
 Prim. dr. Alma BUTIA CAR ♦ Bauerova 21 ♦ 10000 Zagreb
 Prof. dr. sc. Olga CAREVIĆ ♦ Palmotićeve 7/IV ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Nikša CETINIĆ ♦ 32. ulica br. 1 ♦ 20271 Blato (Korčula)
 Dr. Nevenka CVETKOVIĆ ♦ Prosenikova 7 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Goran CVITKOVIĆ ♦ Šćedine 1 ♦ 51252 Klenovica
 Mr. sc. Miljenko CVJETIČANIN ♦ Gradićeva 9 ♦ 10020 Novi Zagreb
 Dr. Margareta ČALIĆ ♦ I. Zajca 13 ♦ 32000 Vinkovci
 Dr. Suzana ČALOŠEVIĆ ♦ Sjenjak 14 ♦ 31000 Osijek
 Mr. sc. Mina ČEHIĆ-ŽIC ♦ Ratka Petrovića 32 ♦ 51000 Rijeka
 Prof. dr. sc. Nada ČIKEŠ ♦ Novakova 17 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Rossana ČIZMIĆ ♦ Frankopanska 5a ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Renata ČOP ♦ Zvonarnička 7 ♦ 10000 Zagreb
 Prim. dr. Mladen ČULJAK ♦ Dolenica 4 ♦ 10250 Lučko
 Prim. dr. sc. Slavko ČUNOVIĆ ♦ Cvjetno naselje 5 ♦ 49217 Krapinske Toplice
 Dr. Ružica ČUNOVIĆ-DUBROJA ♦ Cvjetno naselje 5 ♦ 49217 Krapinske Toplice
 Dr. Katica ČAČIĆ ♦ Kranjčevićeva 36 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Marija ČELAP ♦ Berislavićeva 14 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Vinko ČURČIJA PÉREZ ♦ Ribnjak 3/B ♦ 44415 Topusko
 Prof. dr. sc. Božidar ČURKOVIĆ ♦ Đakovačka 18 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Mara DOBRIĆ ♦ Bana Jelačića 33 ♦ 33520 Slatina
 Dr. Desanka DOBRIĆ-KULIĆ ♦ 21000 Split
 Dr. Melita DOBROVIĆ JURČEVIĆ ♦ Voćarska cesta 56a ♦ 10000 Zagreb
 Prim. dr. sc. Fani DOKO GUINA ♦ V. Ruždjaka 9a/VIII ♦ 10000 Zagreb
 Prof. dr. sc. Zlatko DOMLJAN ♦ Savska 50 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. sc. Sanda DUBRAVČIĆ-ŠIMUNJAK ♦ Crnatkova 14a ♦ 10000 Zagreb
 Prim. dr. sc. Maja DUBRAVICA ♦ Čnomerec 75 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Kristina DUMANČIĆ ♦ Bolnička 72/I ♦ 34550 Pakrac
 Prof. dr. sc. Theodor DÜRRIGL ♦ Kraljevac 13a ♦ 10000 Zagreb
 Doc. dr. sc. Ivan DŽIDIĆ ♦ Bolnica ♦ 42223 Varaždinske Toplice
 Dr. Božidar EGIĆ ♦ Kolodvorska 8 ♦ 43500 Daruvar
 Mr. sc. Gazi EL ASSADI ♦ Gajeva 24 ♦ Kučan Marof ♦ 42000 Varaždin

Dr. Vesna EMIH-PAJALIĆ ♦ Plješivička 11 ♦ 51000 Rijeka
 Prof. dr. sc. Višnja FABEČIĆ-SABADI ♦ Račkoga 12/II ♦ 10000 Zagreb
 Mr. sc. Josip FILIPAN ♦ A. i I. Kukuljevića 2 ♦ 42223 Varaždinske Toplice
 Dr. Aida FILIPIĆ ♦ Kozarčeva 24a ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Ivica FOTEZ ♦ S. S. Kranjčevića 39 ♦ 33520 Slatina
 Dr. Dražen FRANČETIĆ ♦ Sv. Jakov 131/I ♦ 47300 Ogulin
 Prof. dr. sc. Antun FRANOVIĆ ♦ Stube Drage Perovića 14 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Nadija FRANULOVIĆ-GOLJA ♦ Kalos ♦ 20270 Vela Luka
 Mr. sc. Ljubinka FRLAN-VRGOČ ♦ Ulica M. Špilera 1 ♦ 51000 Rijeka
 Dr. Anđelka GAJŠAK-ŠPANČIĆ ♦ Prolaz baruna Trenka 21 ♦ 34550 Pakrac
 Dr. Damir GAMBERAŽIĆ ♦ Sukoišanska 23 ♦ 21000 Split
 Mr. sc. Marija GAŽIĆ ♦ Pod cvingerjem 33 ♦ 68350 Dolenjske Toplice ♦ Slovenija
 Dr. Dolores GHERSINICH ♦ Creska 30 ♦ 52440 Poreč
 Dr. Tatjana GLAS-PUŠKADIJA ♦ Sjenjak 54 ♦ 31000 Osijek
 Doc. dr. sc. Marija GLASNOVIĆ ♦ Čalogovićeve 6 ♦ Dugave ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Srećka GLAVAŠ-VRAŽIĆ ♦ Vinkovićeve 27 ♦ 10000 Zagreb
 Prim. mr. sc. Zoja GNJIDIĆ ♦ Primorska 31 ♦ 10000 Zagreb
 Prof. dr. sc. Marija GRABERSKI-MATASOVIĆ ♦ Konjšćinska 58 ♦ 10000 Zagreb
 Mr. sc. Milka GRANIĆ-HUSIĆ ♦ J. Gotovca 5 ♦ 10430 Samobor
 Doc. dr. sc. Simeon GRAZIO ♦ Nad lipom 19 ♦ 10000 Zagreb
 Mr. sc. Smiljan GRGUREV ♦ Osječka 5a ♦ 21000 Split
 Dr. Frane GRUBIŠIĆ ♦ Maksimirska 107 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Vlasta GRUBIŠIĆ-KARAVANIĆ ♦ Trsatske stube 13 ♦ 51000 Rijeka
 Dr. Velka GVERIĆ-KREČAK ♦ Šibenska 9a ♦ 22010 Šibenik-Brodarica
 Dr. Anđela HAJVAZ ♦ Aleja H. Bollea 12 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Jasminka HALUŽAN-BARIŠA ♦ Zeleni dol 13 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Marino HANIH ♦ Kraljice Jelene 6 ♦ 35000 Slavonski Brod
 Prim. dr. Zvezdana HENNEBERG ♦ Mlinovi 37 ♦ 10000 Zagreb
 Prim. dr. sc. Mirjana HERCIGONJA-SAUCHA ♦ Nad lipom 12b ♦ 10000 Zagreb
 Mr. sc. Branka HORVAT ♦ Kregarjeva 9 ♦ 68250 Brežice ♦ Slovenija
 Prof. dr. sc. Zvonimir HORVAT ♦ Bukovačka cesta 101a ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Valerija HORVAT-MARELJA ♦ Varaždinska 2 ♦ 42220 Novi Marof
 Dr. Iva HRANIĆ ♦ Žumberačka 16 ♦ 42000 Varaždin
 Dr. Marija HRMAN-PROSKURA ♦ K. Hegedušića 55 ♦ 42000 Varaždin
 Dr. Mijo HRŽINA ♦ Martinišće 44 ♦ 49214 Veliko Trgovišće
 Dr. Gordana HUMAR ♦ Burle 8 ♦ 52203 Medulin
 Dr. Mijo IKIĆ ♦ Franje Račkoga 18a ♦ 32270 Županja
 Dr. Ivica IŠTUK ♦ Potočnjakova 11 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Željko IVANČEVIĆ ♦ Kralja Zvonimira 42 ♦ 21000 Split
 Prim. mr. sc. Goran IVANIŠEVIĆ ♦ Berislavićeve 12/III ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Višnja IVANKO-LJUBIČIĆ ♦ A. Štampara 41 ♦ 35000 Slavonski Brod
 Dr. Nada JAČMENICA ♦ M.J. Zagorke 3 ♦ 49223 Sv. Križ Začretje
 Prof. dr. sc. Ivo JAJIĆ ♦ Lovćenska 100 ♦ 10000 Zagreb
 Prof. dr. sc. Zrinka JAJIĆ ♦ Lovćenska 100 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Mirka JAKŠIĆ ♦ Dežmanova 2 ♦ 10000 Zagreb
 Prof. dr. sc. Stipan JANKOVIĆ ♦ Starčevićeva 24a ♦ 21000 Split
 Prim. dr. sc. Andrija JELČIĆ ♦ Budvanska 5 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Nikola JELOVAC ♦ Rendićeva 20 ♦ 21000 Split
 Dr. Mirjana JUKICA ♦ Plinarska 26 ♦ 21000 Split
 Dr. Zdravka JURAS-MITROVIĆ ♦ Pantovčak 194 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Ivica JURČEVIĆ ♦ Prenjska 19 ♦ 31000 Osijek
 Dr. Jasna JURKOVIĆ ♦ I. Ribara 9 ♦ 51311 Skrad
 Dr. Mile KAPURAL ♦ Matice Hrvatske 92 ♦ 21000 Split
 Dr. sc. Sanja KARDUM ♦ P. Skoke 1e ♦ 23000 Zadar

Dr. Danijel KARLAVARIS ♦ S. Jurdane 10 ♦ 51410 Opatija
 Dr. Rade KARLAVARIS ♦ V. Spinčića 6 ♦ 51410 Opatija
 Mr. sc. Jasmina KASUMOVIĆ ♦ Pićmanova 11 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Nives KATALINIĆ ♦ Sv. Benedikta 35c ♦ 10255 Stupnik
 Dr. sc. Tatjana KEHLER ♦ Krimeja 13 ♦ 51000 Rijeka
 Dr. Đurđica KESAK-URSIĆ ♦ Cesarčeva 3 ♦ 31400 Đakovo
 Dr. Šime KEVRIĆ ♦ V. Ruždjaka 9c ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Gordana KOKANOVIĆ ♦ I. B. Mažuranić 56 ♦ 10090 Zagreb
 Dr. Željka KOLAK ♦ Duga ulica 24 ♦ 32100 Vinkovci
 Dr. Pero KOLIĆ ♦ Vuličevićeva 5 ♦ 20210 Cavtat
 Dr. Snježana KOŠČ ♦ I. Meštrovića 31 ♦ 43000 Bjelovar
 Prim. mr. sc. Ida KOVAČ ♦ Zajčeva 17 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Denis KOVAČIĆ ♦ Varaždinska 19 ♦ 42220 Novi Marof
 Dr. Blanka KRALJ ♦ Kraljevička 24/I ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Nada KRALJEVIĆ ♦ Klinika za tumore ♦ Ilica 197 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Oto KRAML ♦ Vukovarska avenija 7 ♦ 31551 Lipik
 Prim. dr. sc. Ladislav KRAPAC ♦ Medveščak 26 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Daniel KRIŽAN ♦ A. Krizmanić 2 ♦ 10260 Sesvete
 KRKA Farma ♦ Savska cesta 41/VIII ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Iverka KULEŠ (kod Brigljević) ♦ S. Batušića 35 ♦ 10000 Zagreb
 Mr. sc. Nadica LAKTAŠIĆ-ŽERJAVIĆ ♦ Pavla Štoosa 13 ♦ 10430 Samobor
 Mr. sc. Anita LEGOVIĆ ♦ I. Lenca 5 ♦ 51000 Rijeka
 LEK Zagreb ♦ Maksimirska 120 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Dragica LEKIĆ ♦ Vugrinka 14 ♦ 10040 Zagreb
 Dr. Katarina LOHMAN ♦ Don Boskova 8 ♦ 10000 Zagreb
 Mr. sc. Ante LUETIĆ ♦ Mihanovićeve trg 8 ♦ 42223 Varaždinske Toplice
 Dr. Nikolina LJUBIČIĆ MARKOVIĆ ♦ Franje Hermana 16c ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Renata MARINOVIĆ ♦ Fallerovo šetalište 37 ♦ Zagreb
 Prof. dr. sc. Ivan MALČIĆ ♦ Cvjetno naselje 18 ♦ 10410 Velika Gorica
 Dr. Vojislav MALEŠEVIĆ ♦ Jadranska 4 ♦ 21300 Makarska
 Dr. Ljerka MALIĆ ♦ Braće Stipčića 41 ♦ 51000 Rijeka
 Dr. Štefica MAREČIĆ-BUKOVIĆ ♦ Biškupec 101 ♦ 10280 Sv. Ivan Zelina
 Dr. Jasmina MARIĆ ♦ Mavro Gioseffi 12 ♦ 52440 Poreč
 Dr. Goran MARIČIĆ ♦ Naftaplinska bb ♦ 10312 Kloštar Ivanić
 Dr. Ivanka MARINOVIĆ ♦ Krležina 14 ♦ 21000 Split
 Dr. Renata MARINOVIĆ ♦ Fallerovo šetalište 37 ♦ Zagreb
 Doc. dr. sc. Jasenka MARKELJEVIĆ ♦ Trg O. Keršovanija 2 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Karmen MARKIČEVIĆ-RUŽIČIĆ ♦ Republike Austrije 7 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Mara MARKOVIĆ ♦ Ugljara 12a ♦ 76270 Orašje ♦ BIH
 Dr. Matija MARKOVIĆ ♦ Opća bolnica ♦ Služba fiz. med. rehab. ♦ Trg pobjede 7 ♦ 35000 Slavonski Brod
 Prim. mr. sc. Dušanka MARTINOVIĆ KALITERNA ♦ Meštrovićeva 7 ♦ 21000 Split
 Dr. Ružica MARTINOVIĆ-VLAHOVIĆ ♦ Vinogradska cesta 11 ♦ 35000 Slavonski Brod
 Dr. Dražen MASSARI ♦ Branka Blečića 2 ♦ 51000 Rijeka
 Dr. Ksenija MAŠTROVIĆ ♦ Obala kneza Trpimira 12a ♦ 23000 Zadar
 Prim. mr. sc. Želimir MAŠTROVIĆ ♦ Obala kneza Trpimira 12a ♦ 23000 Zadar
 Prim. dr. sc. Blanka MATANOVIĆ ♦ Josipa Gigla 9 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Vlatka MATIĆ ♦ Maksimirska 100d ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Srđan MATIJAŠEVIĆ ♦ R. Boškovića 9 ♦ 21000 Split
 Prim. mr. sc. Branka MATOIC ♦ Plešičeva 41 ♦ 61000 Ljubljana ♦ Slovenija
 Dr. Josip MATULOVIĆ ♦ Gorička ♦ 21000 Split
 Dr. Miroslav MAYER ♦ Ljerke Šram 16 ♦ 10000 Zagreb
 MEDIFARM ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Šime MIJIĆ ♦ Ilica 158 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Sonja MIKAC ♦ Ljubljanska 1 ♦ 52000 Pula

Prim. dr. sc. Mirjana MIKO ♦ Zagrebačka 12 ♦ 10430 Samobor
 Dr. Sonja MILANOVIĆ ♦ Izidora Kršnjavoga 18/4 ♦ 47000 Karlovac
 Dr. Neven MILIĆ ♦ P. R. Vitezovića 6 ♦ 23000 Zadar
 Dr. Marija MILIĆ DUMANČIĆ ♦ Ribnjak 2 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Ivo MILINOVIĆ ♦ Mitnička 12 ♦ 21000 Split
 Dr. sc. Lenče MIOVSKA ♦ J. Dalmatinca 6 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Snježana MISIR ♦ Teškovec 27 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Sandro MIŠE ♦ Rooseveltova 37 ♦ 21000 Split
 Dr. Andrea MIŠKULIN ♦ Zelengaj 45c ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Marija MOROVIĆ ♦ Međine bb ♦ 23207 Sv. Filip Jakov
 Prof. dr. sc. Jadranka MOROVIĆ-VERGLES ♦ Kačićeva 13 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Aleksandra MOSLAVAC ♦ B. Vančika 3 ♦ 42000 Varaždin
 Dr. Sonja MURAJA ♦ Zagrebačka cesta 5 ♦ 49000 Krapina
 Dr. Vedrana MUŽIĆ ♦ Omladinska 4 ♦ 51550 Mali Lošinj
 Dr. Marica NADIH ♦ Jovinovačka 23 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Aleksandra NEFAT ♦ Teslina 23 ♦ 52100 Pula
 Dr. Blaženka NEKIĆ ♦ Ilirski trg 5a ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Tomislav NEMČIĆ ♦ Bosanska 23 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Dubravka NIKŠIĆ ♦ Korčulanska 10 ♦ 10000 Zagreb
 Mr. sc. Olga NOVAK ♦ Travnik 39 ♦ 40300 Čakovec
 Dr. sc. Srđan NOVAK ♦ Osječka 4 ♦ 51000 Rijeka
 Dr. Mirjana NOVAKOVIĆ ♦ Njegoševa 5 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Biserka OREŠKOVIĆ-STUPAN ♦ Lj. Posavskog 35 ♦ 10000 Zagreb
 Prof. dr. sc. Ljerka OSTOJIĆ ♦ Medicinski fakultet ♦ Mostar ♦ Bosna i Hercegovina
 Dr. Želimir OSTROGOVIĆ ♦ Kriška 9 ♦ 44313 Ivaničko Graberje
 Dr. Marko OŽIĆ-BEBEK ♦ Drašnice ♦ 21300 Makarska
 Dr. Jasmina PAČIĆ ♦ Mauro Gioseffi 12 ♦ 52440 Poreč
 Dr. Branimira PAŠALIĆ ♦ Prešernova 1 ♦ 10000 Zagreb
 Mr. sc. Anka PAULINOVIĆ ♦ Gračanska cesta 127b ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Blaženka PAVLOVIĆ ♦ Gajeva 3/11 ♦ 33000 Virovitica
 Dr. Rajko PAVLOVIĆ ♦ Stančićeva 11 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Sandra PECOTIĆ ♦ Ulica 66. 15/II ♦ 20270 Vela Luka
 Dr. Nevenka PERAIĆ ♦ Dobri dol 49 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Tanja PERČIĆ TABAIN ♦ Gajeva 8 ♦ 21000 Split
 Mr. sc. Porin PERIĆ ♦ Petrova 47 ♦ 10000 Zagreb
 Prim. dr. Branko PERIN ♦ Petrova 156 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Ankica PERIŠ-FIRI ♦ Vinkovačka 22 ♦ 31000 Osijek
 Dr. Dijana PERKOVIĆ ♦ Stepinčeva 9 ♦ 21000 Split
 Dr. Ljiljana PERŠIĆ ♦ Nova cesta 158 ♦ 51410 Opatija
 Dr. Branka PETRAK KAREM ♦ Trg hrvatskih mučenika 12 ♦ 47250 Duga Resa
 Dr. Ljiljana PINTAR MARKOVIĆ ♦ Bukovnička 19 ♦ 47300 Ogulin
 Dr. Višnja PLAZIBAT ♦ Dobri dol 31 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Tea PODOBNIK TAKAČ ♦ A. Stipančića 25 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Lovorka POLIĆ STOJANOV ♦ Burićeva 5 ♦ 51263 Šmrika
 Dr. Ranka POPOVAC-ŠKODA ♦ Pera Čingrije 8 ♦ 20000 Dubrovnik
 Prof. dr. sc. Kristina POTOČKI ♦ Maksimirska 118 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Silva POTREBICA ♦ M. Gupca 18 ♦ 42223 Varaždinske Toplice
 Prim. mr. sc. Branko POŽAR ♦ Strmac 3a ♦ 47000 Karlovac
 Dr. Ivo PREDOVAN ♦ K. Zrinske 4 ♦ 23000 Zadar
 Prim. dr. Avdo PROHIĆ ♦ Ilica 178 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Višnja PROKIĆ ♦ Dubrovačka 53 ♦ 52220 Rovinj
 Dr. Višnja PRUS ♦ M. Oreškovića 67 ♦ 31431 Čepin
 Prof. dr. sc. Irena PUČAR ♦ Novakova 24 ♦ 10000 Zagreb
 Mr. sc. Marija PUHARIĆ-HARAŠLIĆ ♦ Nova godina 123 ♦ 51410 Opatija

Dr. Maja PUHOVSKI ♦ Domobranska 21/4 ♦ 10000 Zagreb
 Mr. sc. Mira PUNDA-BAŠIĆ ♦ Marmontova 4 ♦ 21000 Split
 Dr. Magda RAJKOVIĆ-OJUROVIĆ ♦ Antončičeva 14 ♦ 51211 Matulji
 Prim. mr. sc. Jasna RAŠIĆ ♦ Reljkovićeve 4a ♦ 32000 Vinkovci
 Dr. Sandra RIBARIĆ ♦ V. Desnice 13 ♦ 43000 Bjelovar
 Dr. Danijela ROIĆ ♦ Sveti Duh 133 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Tinka ROJE ♦ Ljubičićeva 12 ♦ 21000 Split
 Dr. Davorka ROSIĆ ♦ Matoševa 33 ♦ 47000 Karlovac
 Dr. Asija ROTA ČEPRNJA ♦ Zagradac bb ♦ 20260 Korčula
 Prim. dr. Vlasta ROŽANIĆ ♦ Nova cesta 98a ♦ 51410 Opatija
 Dr. Sandra RUSAC ♦ Krimeja 5 ♦ 51000 Rijeka
 Prof. dr. sc. Ruža SABOL ♦ Ljubljaničeva 14 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Dražen SAČER ♦ Hrvatske državnosti 25 ♦ 48000 Koprivnica
 Dr. Vlatka SAIĆ-SIKIRIĆ ♦ Put Petrića 45e ♦ 23000 Zadar
 Dr. Sanja SARTA ♦ Dudovec 4 ♦ 10090 Zagreb
 Mr. sc. Tea SCHNURRER-LUKE-VRBANIĆ ♦ Tihovac 6 ♦ 51000 Rijeka
 Dr. Katarina SEKELJ-KAUZLARIĆ ♦ Katarina Stupnička 2 ♦ 10000 Zagreb
 Prim. mr. sc. Dubravka SENTE ♦ Alagovićeve 32 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Višnja SERDAR ♦ Zagrebačka 183 ♦ 10000 Zagreb
 Prim. dr. Livija SILOBRČIĆ ♦ Martićeva 37/II ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Ljiljana SKOZIT ♦ I. Kozarčanina 16 ♦ 43000 Bjelovar
 Dr. Neda SKRBETA-DRAGČEVIĆ ♦ Ul. kaktusa 4 ♦ 10260 Sesvete
 Dr. Marijana SOKOLIĆ ♦ Zvonarnička 9 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Spomenka SREMAC ♦ Biankinijeva 19 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Doris STAMENKOVIĆ ♦ Put puhari 22 ♦ 51211 Matulji
 Dr. Ljubo SUTON ♦ A. Mihanovićeve 3 ♦ 49217 Krapinske Toplice
 Dr. Marina ŠABIĆ ♦ Kipara Meštovića 21 ♦ 21300 Makarska
 Prim. dr. Juraj ŠAJATOVIĆ ♦ P. Radića 86 ♦ 51260 Crikvenica
 Dr. Ivan ŠANTEK ♦ Nazorova 5 ♦ 49247 Zlatar Bistrica
 Dr. Goran ŠAPINA ♦ A. Starčevića 141 ♦ 23000 Zadar
 Dr. Renata ŠIPOŠ ♦ Pejačevićeva 3 ♦ 33000 Virovitica
 Dr. Tanja ŠKEGRO ♦ Tućanova 1a ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Javorka ŠKIFIĆ ♦ Rastočine Š-3/VII stan 43 ♦ 51000 Rijeka
 Doc. dr. sc. Mirko ŠKORO ♦ A. Vugrina 7 ♦ Ivanja Reka ♦ 10360 Sesvete
 Mr. sc. Nada ŠKREB-RAKIJAŠIĆ ♦ Vrhovčev vijenac 62 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Ana ŠOŠA-KOSOR ♦ Molatska 12 ♦ 23000 Zadar
 Dr. Katica ŠRAM-MAKAREVIĆ ♦ Krndije 23 ♦ 31000 Osijek
 Mr. sc. Biserka ŠTAMBUK ♦ Savska 52a ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Mirna ŠTIGLIĆ ♦ 51226 Hreljin 51
 Dr. Nives ŠTIGLIĆ-ROGOZNICA ♦ 51225 Praputnjak 163
 Dr. Jasna ŠTOS ♦ V. Kovačića 18 ♦ 10000 Zagreb
 Mr. sc. Božena ŠUBARIĆ-JOVIČIĆ ♦ Hvarska 3/VI ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Julijana ŠUJICA-MILJAVAC ♦ Trg A. Mihanovića 8 ♦ 42223 Varaždinske Toplice
 Dr. Žarko ŠUNJIĆ ♦ Ivana Mažuranića 22 ♦ 51500 Krk
 Dr. Željka ŠVERER ♦ I. Znike 5 ♦ 10000 Zagreb
 Prim. mr. sc. Lana TAMBIĆ-BUKOVAC ♦ Jabukovac 4 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. sc. Blagoje TASESKI ♦ Siget 9/XII ♦ 10020 Zagreb
 Dr. Nada TEPŠIĆ ♦ Srdoči 59 ♦ 51000 Rijeka
 Dr. Mirna TOMAŠKOVIĆ ♦ Medvedgradska 31 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Ante TONKIĆ ♦ Vukovarska 26 ♦ 21000 Split
 Prim. mr. sc. Milica TOPLIČANEC ♦ Krndeljeva 17 ♦ 10000 Zagreb
 Dr. Natalija TOPOLNJAK ♦ Tina Ujevića 15 ♦ 42000 Varaždin
 Dr. Ljubica TUCAKOVIĆ ♦ Bana J. Jelačića 20 ♦ 44320 Kutina
 Mr. sc. Asja TUKIĆ ♦ Popovićeve 9 ♦ 21000 Split

Dr. Valentina TUMIR ♦ Sjenjak 69 ♦ 31000 Osijek
Doc. dr. sc. Zmago TURK ♦ Marčičeva 10 ♦ 2000 Maribor ♦ Slovenija
Dr. Matilda UJEVIĆ-STRIŽAK ♦ Vidici D2/V ♦ 22000 Šibenik
Dr. Vlasta URBAN-TRIPOVIĆ ♦ P. Togliattia 16/IV ♦ 52000 Pula
Dr. Melita UREMOVIĆ ♦ Dvojkovićeve put 2b ♦ 10000 Zagreb
Dr. Ljubica VARGA-ANDRIJAŠEVIĆ ♦ Vukovarska 9 ♦ 40300 Čakovec
Dr. Mada VISKOVIĆ-PENIĆ ♦ 20273 Čara ♦ Otok Korčula
Dr. Miomira VITEZIĆ ♦ Šetalište XIII divizije 60 ♦ 51000 Rijeka
Dr. Gordana VIZINTIN ♦ Srdoči 62 ♦ 51000 Rijeka
Doc. dr. sc. Tonko VLAK ♦ Tršćanska 43 ♦ 21000 Split
Dr. Tatjana VRGA ♦ Strossmayerov trg 19a ♦ 44250 Petrinja
Dr. Lidija VRKIĆ GRUS ♦ Poljana Dragutina Gorjanovića Krambergera 7 ♦ 23000 Zadar
Dr. Kristina VUJINOVIĆ-PODUJE ♦ Štinjanska cesta 4 ♦ 52100 Pula
Dr. Branko VUKŠIĆ ♦ Nova cesta 75 ♦ 10000 Zagreb
Dr. Zoran VULETIĆ ♦ Jandrićeva 31 ♦ 10000 Zagreb
Dr. Mate VULIĆ ♦ Papandopulova 7 ♦ 21000 Split
Dr. Iva ŽAGAR ♦ Rebar 24 ♦ 10000 Zagreb
Dr. Matija ŽUTELIJA ♦ Sveti Duh 45 ♦ 10000 Zagreb