

# REUMATIZAM

Volumen 55

Broj 1

Godina 2008.



UDK 616-002.77:061.2(497.13-25)(0)"540.2"

ISSN 0374-1338

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 Dürriegl (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 Vlak

### Urednički savjet - Editorial Council

Slavko Čunović, Zlatko Domljan, Theodor Dürriegl, Miljenko Grgić, Ivo Jajić, Andrija Kaštelan, Irena Pučar

### Adresa uredništva - Editorial address

REUMATIZAM ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

## UPUTE AUTORIMA

**REUMATIZAM**, glasilo Hrvatskoga reumatološkog društva, objavljuje uvodnike, stručne, znanstvene i pregledne radove, prikaze bolesnika, knjiga i članaka, osvrte, 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

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Kišpatićeva 12

10000 Zagreb

[g\\_ivanisevic@hotmail.com](mailto:g_ivanisevic@hotmail.com)

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

Cijeli tekst u Word formatu s priložima treba poslati na 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.

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, odvojen od rasprave.

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Svaka TABLICA, pisana na posebnom listu papira, sadrži naziv rada, redni broj i naziv na hrvatskom i engleskom jeziku. Tablica mora biti pregledna i jednostavna.

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 širine 85 mm i 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: Dürriegl 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*. Magistarski rad. 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. Autor je obavezan uzeti u obzir mišljenja recenzenata u izradi konačne verzije rada.

Radovi se ne objavljuju redosljedom prispjeća u Uredništvo. Stavovi izneseni u radovima i drugim priložima 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 55

Broj 1

Godina 2008.

## SADRŽAJ

### IZVORNI ZNANSTVENI RADOVI

- Zorana Grubić, Renata Žunec, Katarina Štingl, Danijela Sviličić, Vesna Kerhin-Brkljačić*  
Haplotipske veze dva najčešća podtipa gena HLA-B\*27 u hrvatskoj populaciji 5  
*Marija Glasnović, Ivica Bošnjak, Aleksandar Včev, Maja Košuta, Bahrija Lenz, Elizabeta Glasnović-Horvatić*  
Dijagnostičko-terapijski pristup trudnicama suspektnim na antifosfolipidni sindrom 10

### PRIKAZ BOLESNIKA

- Dušanka Martinović Kaliterna, Zrinka Jurišić*  
Metabolička nuspojava antikonvulziva - prikaz bolesnice 16

### STRUČNI RADOVI

- Suada Mulić, Hajrija Selesković, Nedima Kapidžić Bašić, Mario Križić, Enver Zerem, Amra Čičkušić, Zumreta Kušljugić, Fahir Baraković, Ešref Bećirović, Nataša Križić, Alma Hajdarović*  
Atherosclerotic changes on head and neck blood vessels in patients with systemic lupus erythematosus 19  
*Božidar Ćurković, Đurđica Babić-Naglić, Jadranka Morović-Vergles, Branimir Anić, Simeon Grazio*  
Prijedlog primjene antagonista TNFa u reumatoidnom artritisu 22  
*Božidar Ćurković, Simeon Grazio, Đurđica Babić-Naglić, Branimir Anić, Tonko Vlak, Marino Hanih*  
Preporuke Hrvatskog reumatološkog društva za prevenciju, dijagnostiku i liječenje postmenopausalne osteoporoze 26

## CONTENTS

### ORIGINAL SCIENTIFIC PAPERS

- Zorana Grubić, Renata Žunec, Katarina Štingl, Danijela Sviličić, Vesna Kerhin-Brkljačić*  
Haplotypic associations of the two most common HLA-B\*27 alleles in the Croatian population 5  
*Marija Glasnović, Ivica Bošnjak, Aleksandar Včev, Maja Košuta, Bahrija Lenz, Elizabeta Glasnović-Horvatić*  
Diagnostic and therapeutic approach to pregnant women suspect on antiphospholipid syndrome 10

### CASE REPORT

- Dušanka Martinović Kaliterna, Zrinka Jurišić*  
Anticonvulsant induced metabolic disorder - case report 16

### PROFESSIONAL PAPERS

- Suada Mulić, Hajrija Selesković, Nedima Kapidžić Bašić, Mario Križić, Enver Zerem, Amra Čičkušić, Zumreta Kušljugić, Fahir Baraković, Ešref Bećirović, Nataša Križić, Alma Hajdarović*  
Aterosklerotske promjene krvnih sudova glave i vrata u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom 19  
*Božidar Ćurković, Đurđica Babić-Naglić, Jadranka Morović-Vergles, Branimir Anić, Simeon Grazio*  
Proposal for anti-TNF $\alpha$  therapy in adult patients with rheumatoid arthritis 22  
*Božidar Ćurković, Simeon Grazio, Đurđica Babić-Naglić, Branimir Anić, Tonko Vlak, Marino Hanih*  
Recommendations of the Croatian Society for Rheumatology for prevention, diagnostics and treatment of post-menopausal osteoporosis 26

<i>Sanja Popović-Grle, Đurđica Babić-Naglić</i> Dijagnostika latentne tuberkuloze (TB) odraslih cijepljenih bolesnika (BCG) u Hrvatskoj prije uvođenja terapije antagonistima faktora tumorske nekroze	31	<i>Sanja Popović-Grle, Đurđica Babić-Naglić</i> Diagnostics of latent tuberculosis (TB) in adult vaccinated patients (BCG) in Croatia before introduction of tumor necrosis factor antagonist therapy
IZ MEDICINSKE PROŠLOSTI I SADAŠNJOSTI		FROM MEDICAL HISTORY AND PRESENT
<i>Marija-Ana Dürrigl</i> Podagra u "Causae et curae" Hildegarde iz Bingena - o 910. obljetnici svetičina rođenja	36	<i>Marija-Ana Dürrigl</i> Podagra in "Causae et curae" by Hildegard of Bingen - on the 910 <sup>th</sup> anniversary of saint's birth
HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO	40	CROATIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY
OSVRTI	44	REVIEWS
PRIKAZI KNJIGA	51	BOOK REVIEWS
VIJESTI	53	NEWS
IN MEMORIAM	55	IN MEMORIAM
SKUPOVI	57	MEETINGS
DODATAK		APPENDIX
Pravilnik o radu Hrvatskoga reumatološkog društva	58	Rules of procedure of the Croatian Society for Rheumatology

Zavod za tipizaciju tkiva ♦ Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku  
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

## HAPLOTIPSKE VEZE DVA NAJČEŠĆA PODTIPA GENA HLA-B\*27 U HRVATSKOJ POPULACIJI

### HAPLOTYPIC ASSOCIATIONS OF THE TWO MOST COMMON HLA-B\*27 ALLELES IN THE CROATIAN POPULATION

Zorana Grubić ♦ Renata Žunec ♦ Katarina Štingl ♦ Danijela Sviličić ♦ Vesna Kerhin-Brkljačić

#### Sažetak

Cilj ovog rada bio je analizirati produžene haplotipove dva najčešća podtipa gena HLA-B\*27 (B\*2702 i \*2705) u hrvatskoj populaciji. Analizirana je skupina od 111 nesrodnih ispitanika pozitivnih za gen HLA-B\*27, koji do početka ovog istraživanja nisu imali nikakve simptome ankilozantnog spondilitisa. Ukupan broj praćenih haplotipskih veza bio je 112 jer je jedna osoba bila homozigot za gen HLA-B\*27. Podtip gena HLA-B\*27 i geni na lokusu HLA-A i -DRB1 određeni su metodom PCR-SSP kod svih ispitanika. Od 7 različitih podtipova gena HLA-B\*27 uočenih među našim ispitanicima, najčešći je bio alel B\*2705 (61,6%) te alel B\*2702 (30,4%), dok su preostali aleli (B\*2701, B\*2703, B\*2704, B\*2708 i B\*2714) uočeni jedanput,

odnosno, dvaput. Najčešći gen na lokusu HLA-A bio je HLA-A\*02, kako unutar haplotipskih veza alela B\*2702 tako i unutar veza alela B\*2705. Nije uočena razlika u zastupljenosti gena na ovom lokusu između haplotipskih veza alela B\*2702 i alela B\*2705. Analiza haplotipskih veza HLA-B, -DRB1 ukazala je na jaku povezanost alela B\*2702 i DRB1\*16 koji su se zajedno pojavili s učestalošću od 44,1%, što je statistički značajno u usporedbi s učestalošću s kojom se DRB1\*16 pojavio unutar haplotipskih veza alela B\*2705 (4,0%;  $P < 0,00001$ ). Unutar skupine od 69 haplotipskih veza alela B\*2705 uočena je statistički značajno povećana učestalost HLA-DRB1\*01 u usporedbi sa skupinom ( $N=34$ ) haplotipskih veza alela B\*2702 (28,0% naspram 1,5%;  $P < 0,00001$ ).

#### Ključne riječi

HLA-B\*2702, HLA-B\*2705, haplotipske veze, populacijska istraživanja

#### Summary

The aim of the present study was to analyze haplotypic associations of two the most common HLA-B\*27 subtypes (B\*2702 and \*2705) in the Croatian population. One hundred and eleven unrelated HLA-B\*27 positive individuals were included. None of them had any sign of ankylosing spondylitis. The total number of analyzed haplotypic associations was 112 because one individual was homozygous for HLA-B\*27. HLA-B\*27 alleles as well as HLA-A and DRB1 specificities were tested by PCR-SSP method. Among seven different HLA-B\*27 alleles observed among our individuals, B\*2705 was the most frequent (61.6%), followed by B\*2702 (30.4%), while the frequency of

all other observed alleles (B\*2701, B\*2703, B\*2704, B\*2708 i B\*2714) was less than 2.0%. HLA-A\*02 was the most frequent specificity at HLA-A locus in both groups of haplotypic associations (B\*2702 and B\*2705) and no difference in distribution of HLA-A genes was observed between two groups. Analysis of HLA-B\*2702 haplotypic associations showed the high frequency of DRB1\*16 (44.2%) in comparison to B\*2705 haplotypic associations (4.0%) with significant P value ( $P < 0.00001$ ). HLA-DRB1\*01 demonstrated significantly higher presence among 69 B\*2705 haplotypic associations compared to 34 B\*2702 haplotypic associations (28.0% vs. 1.5%;  $P < 0.00001$ ).

#### Key words

HLA-B\*2702, HLA-B\*2705, haplotypic associations, population investigations

doc.dr.sc. Zorana Grubić

Zavod za tipizaciju tkiva ♦ Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku ♦ KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb  
tel: +385 (0)1 2367287 ♦ fax: +385 (0)1 2367337 ♦ e-mail: zgrubic@kbc-zagreb.hr

## Uvod

Gen HLA-B\*27 je zbog svoje podložnosti za brojne reumatske bolesti jedan od najistraživanijih gena sustava HLA. Povezanost s ankilozantnim spondilitisom (AS) poznata je već više od 30 godina, međutim do danas nisu u potpunosti objašnjeni mehanizmi te povezanosti (1).

Raspodjela podtipova gena HLA-B\*27 u svijetu razlikuje se od populacije do populacije. Učestalost gena B\*27 iznosi od 0,6% (Mongolija) do 10,4% (Rusija - otok Sahalin). To je jedan od čestih gena na lokusu HLA-B među populacijama bijele rase dok je s vrlo niskom učestalošću prisutan na Mikroneziji ili potpuno odsutan među pripadnicima populacija centralne i južne Amerike te populacijama ekvatorijalne i južne Afrike (2-4).

Kad govorimo o serološki dobro definiranom antigenu HLA-B27, treba istaknuti da nije riječ o jedinstvenoj specifičnosti tj. da unutar tog gena postoji veliki broj alela-podtipova (do danas je poznato 35 različitih alela) koji se označavaju od HLA-B\*2701 do HLA-B\*2736 (prema bazi podataka IMGT/HLA) (5,6).

Na temelju dosadašnjih istraživanja i podataka prevladava mišljenje da su svi ti aleli gena HLA-B\*27 nastali iz najrasprostranjenijeg alela, alela HLA-B\*2705 (7-9).

Populacijska istraživanja, kao i istraživanja povezanosti pojedinih alela B\*27 i AS-a pokazala su da su aleli HLA-B\*2702, B\*2704, B\*2705, B\*2707, kao

i B\*2714 povezani s bolešću, dok su HLA-B\*2706 i B\*2709 zaštitni (7,10-12). Jedna od pretpostavki kojom se pokušava objasniti zašto pojedini aleli B\*27 pridonose podložnosti za bolest jest da ti aleli vežu peptide važne u patogenezi same bolesti.

Učestalost gena HLA-B\*27 u Hrvatskoj je približno 5,5%, a molekularna istraživanja provedena prije nekoliko godina pokazala su da su najčešći aleli između 16 tada poznatih alela bili HLA-B\*2705 i B\*2702 (13,14).

Unatoč brojnim provedenim istraživanjima o raznovrsnosti alela HLA-B\*27 kao i njihovoj rasprostranjenosti u svijetu, slika raspodjele podtipova ovog gena još uvijek nije potpuna. Razlog tome leži u činjenici da se neprekidno otkrivaju novi aleli gena HLA-B\*27. Rasprostranjenost pojedinih alela gena HLA-B\*27 nije važna samo sa stajališta podložnosti/zaštite za AS i druge spondiloartropatije, već i s antropološkog stajališta o prisutnosti rijetkih alela u različitim populacijama i rasama. Spoznaja o rasprostranjenosti rijetkih alela HLA pa tako i alela skupine HLA-B27 korisna je kao genetski biljeg u praćenju migracija populacija kao i međusobnih miješanja populacija (15).

Cilj ovog rada bio je u prvom redu novelirati sliku o rasprostranjenosti pojedinih alela gena HLA-B\*27 u Hrvatskoj te analizirati haplotipske veze dva najčešća podtipa gena HLA-B\*27, alela B\*2702 i B\*2705.

## Materijal i metode

### Ispitanici

Skupina od 111 nesrodnih ispitanika pozitivnih za gen HLA-B\*27 u Hrvatskoj analizirana je u svrhu istraživanja raspodjele učestalosti podtipova gena HLA-B\*27. Ni jedan od ispitanika nije pokazao nikakve znakove ankilozantnog spondilitisa do početka ovog istraživanja. Među ispitanicima je jedna osoba bila homozigot za gen HLA-B\*27 te je stoga ukupan broj analiziranih alela bio 112.

Ispitanicima su prethodno određeni geni lokusa HLA-A i -DRB1 jednom od dvije molekularne metode: metodom PCR-SSP (engl. Polymerase Chain Reaction - Sequence Specific Primers) ili PCR-SSO (engl. Sequence Specific Oligo).

### Rezultati

Na slici 1 prikazana je raspodjela podtipova gena HLA-B\*27 u skupini od 111 nesrodnih ispitanika. Ukupan broj alela bio je 112 jer je jedna osoba bila homozigot za alel B\*2705. Podtip B\*2705 (61,6%) i B\*2702 (30,4%) bili su najzastupljeniji među našim ispitanicima dok su se preostali podtipovi gena HLA-B\*27 (B\*2701, B\*2703, B\*2704, B\*2708 i B\*2714) pojavili s učestalošću manjom od 2,0%.

Svim ispitanicima uzeto je 10 ml krvi s EDTA iz koje je izolirana DNA pomoću komercijalnog kita za izolaciju (Macherey-Nagel, Duren, Njemačka).

### Određivanje alela gena HLA-B\*27

Podtipovi gena HLA-B\*27 analizirani su standardnim protokolom (Olerup SSP-HLA-B\*27, Genovision, SAD) kojim se umnažaju egzon 2 i egzon 3 gena HLA-B. Naime, u tim egzonima leži najveći broj razlika između pojedinih alela HLA razreda I.

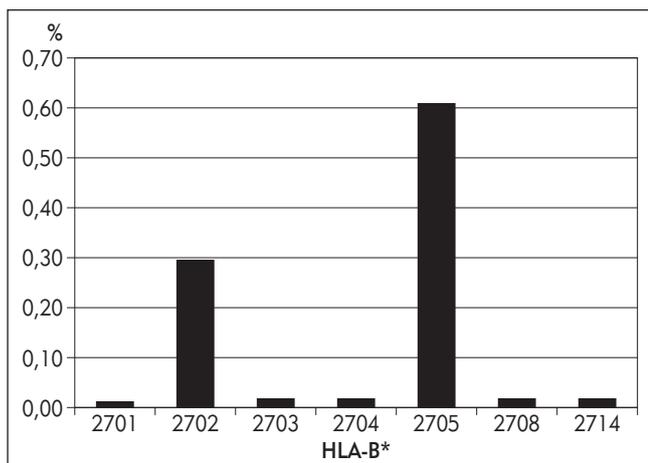
### Statistička obrada

Učestalost alela gena HLA-B\*27 izračunavana je direktnim brojanjem dok je povezanost između alela dva lokusa HLA izračunavana pomoću tablice 2x2 i  $\chi^2$  testa s Yatesovom korekcijom.

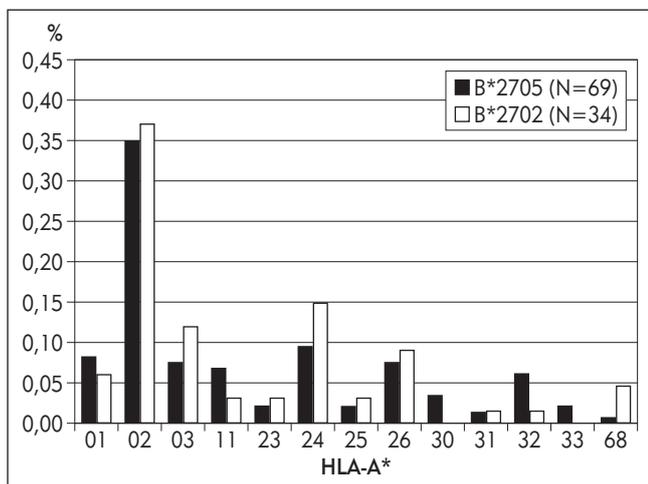
Sljedeći cilj ovog rada bio je utvrditi koji se geni lokusa HLA-A, odnosno geni lokusa HLA-DRB1 javljaju s najvećom učestalošću u haplotipskim vezama s dva najčešća podtipa u hrvatskoj populaciji B\*2702 i B\*2705.

Analiza gena lokusa HLA-A između dvije skupine haplotipskih veza nije pokazala razlike. Od 13 različitih gena na lokusu HLA-A u obje se skupine haplotip-

Slika 1. Raspodjela alela HLA-B\*27 u skupini nesrodnih ispitanika pozitivnih za HLA-B\*27 u hrvatskoj populaciji (N=112)  
 Figure 1. The distribution of HLA-B\*27 alleles among HLA-B\*27 positive Croatian individuals (N=112)



Slika 2. Raspodjela gena na lokusu HLA-A u haplotipskim vezama gena HLA-B\*27 u hrvatskoj populaciji  
 Figure 2. The distribution of HLA-A genes in HLA-B\*27 haplotypic associations in the Croatian population



## Rasprava

Dobro je poznata činjenica da se aleli gena HLA-B\*27 međusobno razlikuju u jednoj ili više aminokiselina i to uglavnom na pozicijama unutar egzona 2 i egzona 3. Mnogobrojna istraživanja provedena širom svijeta ustanovila su da se zastupljenost pojedinih alela gena HLA-B\*27 razlikuje od populacije do populacije, što je rezultat podrijetla tih populacija, odnosno nastanka pojedinih podtipova (2,3). Rezultati ovog rada dali su novu sliku o zastupljenosti podtipova gena HLA-B\*27 u hrvatskoj populaciji i predstavljaju nastavak prethodnog istraživanja o raznovrsnosti podtipova gena HLA-B\*27 u našoj populaciji kojim je otkriveno da je podtip B\*2705 dominantan alel kao i među pripadnicima drugih populacija bijele rase (2,16).

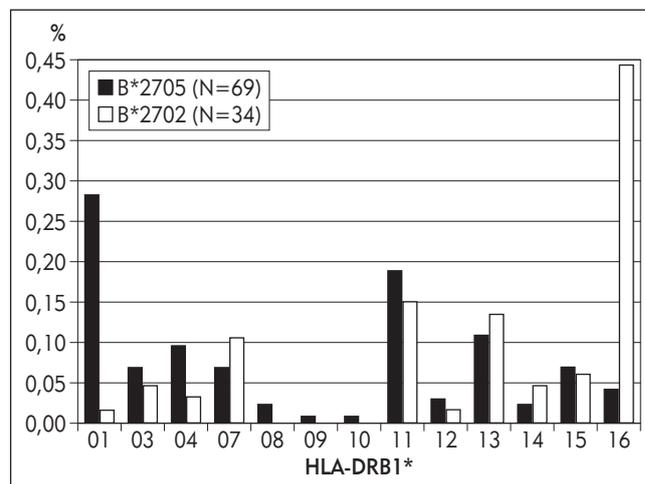
Zastupljenost alela B\*2702 također je u skladu s prethodnim istraživanjem. Taj je alel prisutan samo među populacijama bijele rase i dominantan je na Sred-

skih veza najčešće javljao gen HLA-A\*02 (slika 2).

Provedena analiza na uzorku od 112 haplotipskih veza pokazala je razlike između dvije skupine haplotipskih veza s obzirom na raspodjelu gena na lokusu HLA-DRB1 (slika 3).

U sklopu 34 haplotipske veze podtipa B\*2702, gen DRB1\*16 bio je najzastupljeniji (44,18%). Učestalost gena DRB1\*16 među haplotipskim vezama podtipa B\*2705 bila je izrazito mala (4,00%), što se statistički znatno razlikuje ( $P < 0,00001$ ) u usporedbi s haplotipskim vezama podtipa B\*2702. Istovremeno je unutar skupine od 69 haplotipskih veza alela B\*2705 uočena povećana učestalost HLA-DRB1\*01 u usporedbi s haplotipskim vezama alela B\*2702 (28,0% naspram 1,5%;  $P < 0,00001$ ). Razlika u prisutnosti gena DRB1\*04 između dvije haplotipske skupine nije bila statistički znatna.

Slika 3. Raspodjela gena lokusa HLA-DRB1 u haplotipskim vezama gena HLA-B\*27 u hrvatskoj populaciji  
 Figure 3. The distribution of HLA-DRB1 genes in HLA-B\*27 haplotypic associations in the Croatian population



njem istoku (Židovi) te među Berberima na sjeveru Afrike (2,17). Na temelju dosadašnjih rezultata pretpostavlja se da je alel B\*2702 nastao iz alela B\*2705 mehanizmom genske konverzije upravo unutar populacija Srednjeg istoka iz kojih se proširio u populacije sjeverne Afrike te među druge stanovnike Bliskog istoka (2). U ovom istraživanju također smo otkrili neke od slabo zastupljenih alela gena HLA-B\*27. Jedan od takvih alela je alel B\*2701 koji spada u skupinu rijetkih alela i do sada je uočen u Turskoj i na Tajvanu (2,18). Analize redosljeda nukleotida ovog alela pokazale su da se on razlikuje od alela B\*2705 u domeni  $\alpha 1$  i to na pozicijama 74, 77 i 81. Zanimljivo je spomenuti da smo našli i alel B\*2703 koji je najčešći od svih podtipova gena HLA-B\*27 u Zapadnoj Africi (19,20). On se pak od alela B\*2705 razlikuje samo u jednoj aminokiselini i to na poziciji 59 u domeni  $\alpha 1$ . Nasuprot tomu, uočena učestalost alela B\*2704

među našim ispitanicima slična je onoj među Židovima, a znatno je manja nego među stanovnicima Kine, Indonezije, Indije ili Polinezije (21,22). Pretpostavka je da je ovaj alel, unatoč razlikama u sve tri domene teškog lanca ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  i  $\alpha 3$ ) u odnosu na alel B\*2705, također nastao iz alela B\*2705 (7). Posljednja dva alela, alel B\*2708 i B\*2714 otkrivena su samo kod po jednog našeg ispitanika i do sada nisu uočena u Hrvatskoj. Alel B\*2708 zastupljen je među drugim populacijama Evrope, ali isto tako i među stanovnicima Azora, Indije i Venezuele (pleme Zulian) s učestalošću vrlo sličnom kao kod nas. Alel B\*2708 se razlikuje od alela B\*2705 na 4 pozicije (77, 80, 82 i 83) u domeni  $\alpha 1$  (21-25). Potrebno je istaknuti da za alel B\*2714 nema podataka o njegovoj prisutnosti među pripadnicima evropskih populacija. Naime, alel B\*2714 je prvi put uočen u Sjevernoj Americi, a nešto kasnije među stanovnicima Sibira (slavenskog podrijetla) i Indije. O njegovom nastanku prevladava mišljenje

da je također nastao od alela B\*2705 i to mutacijama u domeni  $\alpha 2$  na pozicijama 95, 97 i 103 (24).

Analize haplotipskih veza dva najčešća alela gena HLA-B\*27 (B\*2702 i B\*2705) pokazale su vrlo jaku neravnotežu udruživanja (engl. linkage disequilibrium - LD) između alela B\*2702 i DRB1\*16 u hrvatskoj populaciji. Rezultati istraživanja upućuju da se kod osoba koje imaju haplotip HLA-B\*27, -DRB1\*16 može s vrlo velikom sigurnošću pretpostaviti da će imati alel B\*2702. Nasuprot tome, ako osoba pozitivna za gen HLA-B\*27 ima na lokusu HLA-DRB1 gen DRB1\*01, vrlo vjerojatno ima alel B\*2705.

Naposlijetku, možemo reći da je za donošenje bilo kakvog konačnog zaključka o neravnoteži udruživanja između najčešćih podtipova gena HLA-B\*27 i gena na lokusu HLA-DRB1 potrebno proširiti istraživanje kako brojem nesrodnih osoba pozitivnih za gen B\*27, tako i unutar obitelji pozitivnih za gen HLA-B\*27.

## Literatura

1. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A27. *Lancet* 1973;1:904-907.
2. Blanco-Gelaz MA, Lopez-Vazquez A, Garcia-Fernandez S, Martinez-Borra J, Gonzalez S, Lopez-Larrea C. Genetic variability, molecular evolution, and geographic diversity of HLA-B27. *Hum Immunol* 2001; 62:1042-1050.
3. Khan MA. Prevalence of HLA-B27 in world populations. In: Lopez-Larrea C, ed. *HLA-B27 in the development of spondyloarthropathies*. Austin, TX: Landes, Springer. 1997:1-16.
4. Gonzalez-Roces S, Alvarez MV, Gonzalez S, Dieye A, Makni H, Woodfield L, Housan L, Konenkov V, Abbadi MC, Grunnet N, Coto E, Lopez-Larrea C. HLA-B27 polymorphism and worldwide susceptibility to ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens* 1997;49: 116-123.
5. Witter K, Albert T, Volgger A, Zahn R, Scholz S. Routine HLA sequence-specific-oligonucleotide typing and confirming sequence-based typing of a prospective bone marrow donor identified a novel B\*27 allele, HLA-B\*2734. *Tissue Antigens* 2006;68:527-28.
6. Li Z, Zou HY, Shao CP, Tang S, Wang DM. Identification of a novel HLA-B\*56 allele, B\*5618 and an extension of B\*2736 by sequence-based typing. *Tissue Antigens* 2007;69:365-366.
7. Ramos M, Lopez de Castro. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthritis. *Tissue Antigens* 2002;60:191-205.
8. Reveille JD. Major histocompatibility genes and ankylosing spondylitis. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology* 2006;3:601-609.
9. Grubić Z. Gen HLA-B27: polimorfizam, evolucija, raspodjela i povezanost sa spondiloartropatijama. *Reumatizam* 2006;53:5-10.
10. Akkoc N, Khan MA. HLA-B27 and ankylosing spondylitis. *APLAR J Rheumatol* 2005;8:146-153.
11. Lopez-Larrea C, Sujirachato K, Mehra NK, Chiewsilp P, Isarangkura D, Kanga U. et al. HLA-B27 subtypes in Asian patients with ankylosing spondylitis: evidence for new associations. *Tissue Antigens* 1995;45:169-176.
12. Paladini F, Taccari E, Fiorillo MT, Cauli A, Passiu G, Mathieu A. et al. Distribution of HLA-B27 subtypes in Sardinia and continental Italy and their association with spondylarthropathies. *Arthritis & Rheumatism* 2005;52:3319-3321.
13. Grubić Z., Žunec R., Čečuk-Jeličić E., Kerhin-Brkljačić V, Kaštelan A. Polymorphism of HLA-A, B, DRB1, DQA1 and DQB1 haplotypes in the Croatian population. *Eur J Immunogenet* 2000;27:47-51.
14. Grubić Z, Kerhin-Brkljačić V, Perić P, Čečuk-Jeličić E, Žunec R, Kaštelan A. HLA-B27 subtypes in Croatian patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2001;30:51-52.
15. Kempenich JH, Setterholm M., Maiers M. Haplotype associations of 90 rare alleles from the National Marrow Donor Program. *Tissue Antigens* 2006;67: 284-289.
16. Armas JB, Gonzalez S, Martinez-Borra J, Laranjeira F, Ribeiro E, Correia J, Ferreira ML, Toste M, Lopez-Vazquez A, Lopez-Larrea C. Susceptibility to ankylosing spondylitis is independent of the Bw4 and Bw6 epitope. *Tissue Antigens* 1999;53:237-243.
17. Boisgerault F, Tieng V, Stolzenberg MC, Dulphey N, Khalil I, Tamouza R, Charron D, Toubert A. Differences in endogenous peptides presented by HLA-

B\*2705 and B\*2703 allelic variants implications for susceptibility to spondylarthropathies. *J Clin Invest* 1996; 98:2764-2770.

18. Birinci A, Bilgici A, Kuru O, Durupinar B. HLA-B27 polymorphism in Turkish patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2006;26:285-287.

19. Hill AVS, Allsopp CEM, Kwiatkowski D, Anstey NM, Greenwood BM, McMichael AJ. HLA-B27 and an African B27 subtype. *Lancet* 1991;337:640-642.

20. Rognana D, Krebsa S, Kuonena O, Lamasb JR, López de Castro JA, Folkersa G. Fine specificity of antigen binding to two class I major histocompatibility proteins (B\*2705 and B\*2703) differing in a single amino acid residue. *J Computer-Aided Molec Design* 1997;11:463-478.

21. Cipriani A, Rivera S, Hassanhi M, Marquez G, Hernandez R, Villalobos C, Monti M. HLA-B27 Subtypes Determination in Patients With Ankylosing Spondylitis From Zulia, Venezuela. *Human Immunology* 2003;64:745-749.

22. Khan MA, Mathieu A, Sorrentino R, Akkoc N. The pathogenetic role of HLA-B27 and its subtypes. *Autoimmun Rev* 2007;6:183-189.

23. Gonzalez S, Garcia-Fernandez S, Martinez-Borra J, Blanco-Gelaz MA, Rodrigo L, Sanchez del Rio J, Lopez-Vazquez A, Torre-Alonso JC, Lopez-Larrea C. High variability of HLA-B27 alleles in ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies in the population of Northern Spain. *Human Immunology* 2002;63:673-676.

24. Shankarkumar U, Ghosh K, Mohanty D. Novel HLA B\*2714 and B\*2708 allele associations in seronegative spondylarthritis patients and haemophilia patients with chronic synovitis in India. *Tissue Antigens* 2003;62:175-178.

25. Garcia-Fernandez S, Gonzalez S, Mina Blanco A, Martinez-Borra J, Blanco-Gelaz M, Lopez-Vazquez A, Lopez-Larrea C. New insights regarding HLA-B27 diversity in Asian population. *Tissue Antigens* 2001; 58:259-262.

<sup>1</sup>Klinički odjel za reumatologiju, imunologiju i alergologiju ♦ Klinika za internu medicinu  
Klinička bolnica Osijek ♦ Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek

<sup>2</sup>Klinički odjel za bolesti srca i krvnih žila s intenzivnim liječenjem ♦ Klinika za internu medicinu  
Klinička bolnica Osijek ♦ Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek

<sup>3</sup>Klinički odjel za gastroenterologiju ♦ Klinika za internu medicinu  
Klinička bolnica Osijek ♦ Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek

<sup>4</sup>Odjel za ginekologiju i opstetirciju  
Klinička bolnica Osijek ♦ Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek

<sup>5</sup>Odjel za transfuzijsku medicinu  
Klinička bolnica Osijek ♦ Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek

<sup>6</sup>Odjel za patološku anatomiju  
Opća bolnica "dr. Tomislav Bardek" ♦ Dr. Željka Selinger 1 ♦ 48000 Koprivnica

## DIJAGNOSTIČKO-TERAPIJSKI PRISTUP TRUDNICAMA SUSPEKTNIM NA ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM

## DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH TO PREGNANT WOMEN SUSPECT ON ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Marija Glasnović<sup>1</sup> ♦ Ivica Bošnjak<sup>2</sup> ♦ Aleksandar Včev<sup>3</sup>  
Maja Košuta<sup>4</sup> ♦ Bahrija Lenz<sup>5</sup> ♦ Elizabeta Glasnović-Horvatić<sup>6</sup>

### Sažetak

Antifosfolipidni sindrom predstavlja pojavu antifosfolipidnih antitijela, vaskularne tromboze i pojavu problema s reprodukcijom žene. Cilj rada bio je prikazati naša iskustva u dijagnostici i liječenju ovog sindroma. U studiju je uključeno 62 bolesnica, 32 s primarnim (PAPS) i 30 sa sekundarnim antifosfolipidnim sindromom (SAPS). 36 bolesnica bilo je trudno, te prospektivno praćeno kroz trudnoću i šest postpartalnih tjedana. 23 bolesnice (71,9%) je bilo lupus-antikoagulant (LA) pozitivno u PAPS-u, a svega 10 (33,3%) u SAPS-u. Antikardiolipin (aCL) je imao češću pojavu u SAPS-

u 8 (26,6%) u odnosu na PAPS 3 (9,4%). U tri bolesnice (3,3%) PAPS-u je dijagnosticiran pozitivnošću na antibeta2glikoprotein1 (antiβ2GP1). Najčešća manifestacija u prijašnjim trudnoćama bila je spontani abortus: 25 bolesnica (69,4%), preeklampsija 7 bolesnica (19,4%) koja je u tri bolesnice bila praćena unutarmaterničnim zastojem rasta (IUGR). U četiri bolesnice radilo se o intrauterinoj smrti fetusa (11,1%). Prosječna duljina trajanja trudnoće iznosila je 37,06±0,7 tjedana. Uspješnost terapije aspirinom i niskomolekularnim heparinom je bila 97,2%.

### Ključne riječi

antifosfolipidni sindrom, trudnice, antitijela

### Summary

Antiphospholipid syndrome includes the presence of antiphospholipid antibodies, vascular thrombosis and reproductive function disturbances. The aim was to show our diagnostic and therapeutic experiences. 62 women were included in study, 32 with primary antiphospholipid syndrome (PAPS), and 30 with secondary antiphospholipid syndrome (SAPS). 36 were pregnant and studied prospectively throughout pregnancy and

six weeks after the delivery. Lupus-anticoagulant (LA) was positive in 23 patients with PAPS (71.9%), and in 10 patients with SAPS (33.3%). In SAPS group anticardiolipin antibodies (aCL) was positive in 8 patients (26.6%) compared to PAPS group with 3 aCL positive patients (9.4%). Antibeta2glycoprotein1 (antiβ2GP1) was positive in 3 patients with PAPS. Complications in previous pregnancies were in 25 cases (69.4%) sponta-

doc.dr.sc. Marija Glasnović

Klinički odjel za reumatologiju, alergologiju i imunologiju ♦ Klinika za internu medicinu ♦ Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek  
e-mail: glasnovic.marija@kbo.hr

neous abortion, in 7 cases (19.4%) preeclampsia with intrauterine growth restriction (IUGR) in 3 patients. In 4 cases the complication was fetal death in utero. Aver-

age pregnancy lasted  $37,06 \pm 0,707$  weeks. Therapy with low dose aspirin and low-molecular-weight heparin was successful in 97.2%.

### Key words

antiphospholipid syndrome, pregnant women, antibodies

### Uvod

Prema internacionalnom konsenzusu za antifosfolipidni sindrom (APS) dijagnoza antifosfolipidnog sindroma može se postaviti ako su ispunjena najmanje dva kriterija: trajna prisutnost umjerenog ili visokog titra imunoglobulina G ili imunoglobulina M antikardiolipinskih protutijela (aCL) ili lupus antikoagulant (LA) i kliničke manifestacije kao vaskularne tromboze ili problema vezanih uz trudnoću (1). Razlikujemo primarni i sekundarni antifosfolipidni sindrom. Primarni antifosfolipidni sindrom (PAPS) isključuje postojanje druge osnovne bolesti, dok se sekundarni (SAPS) javlja u sklopu autoimunih bolesti, infekcija, maligniteta i lupusu sličnog sindroma. Opstetrične manifestacije antifosfolipidnog sindroma ne obuhvaćaju samo fetalni gubitak, već i rani porod izazvan preeklampsijom, intrauterinim zastojem rasta i fetalnim distresom (1). Cilj rada bio je

prikazati naša iskustva u dijagnostici i liječenju ovog sindroma u žena koje su imale nepovoljnu reproduktivnu anamnezu. Svim ženama suspektim na antifosfolipidni sindrom učinjena je laboratorijska obrada, kako za antifosfolipidni sindrom tako i za druge kliničke entitete koji mogu imati sličnu kliničku sliku. Učinjen je profil protutijela, te ukoliko su zadovoljavale kriterije za APS započeta je terapija niskomolekularnim heparinom (LMWH) i aspirinom niske doze (LDA). Različita terapija je predlagana za prevenciju fetalnog gubitka u antifosfolipidnom sindromu: prednison, aspirin, heparin i intavenski imunoglobulini. Današnja saznanja ukazuju kako zlatni standard u liječenju trudnica s ovim sindromom jesu LDA i LMWH, a ukoliko ta terapija ne polučiti uspjeh, dolazi u obzir primjena intravenskog imunoglobulina i/ili plazmafereza (2,3).

### Bolesnici i metode

U studiju su bile uključene 62 bolesnice koje su ispunjavale klasifikacijske kriterije za APS. 32 žene su imale primarni, dok je njih 30 imalo sekundarni antifosfolipidni sindrom. Najčešća dijagnoza u SAPS skupini bila je sistemski lupus (SLE). Od 62 žene uključenih u studiju, njih 36 su bile trudne, 32 s primarnim i četiri sa sekundarnim antifosfolipidnim sindromom. Svim bolesnicama je određen titar antifosfolipidnih antitijela (aCL, LAC, anti $\beta_2$ GP1). Sve trudnice su bile podvrgnute terapiji LDA i LMWH, te su prospektivno praćene tijekom trudnoće i šest tjedana postpartalno. Ostale žene, koje nisu bile trudne, poslužile su nam kod usporedbe protutijela između dvaju skupina žena s antifosfolipidnim sindromom.

#### Laboratorijska analiza

Lupus antikoagulant određen je testom tvrtke Dade Behring Marburg koristeći LA 1 screening reagens i LA 2 konfirmirajući reagens koji je simplificirani reagens Dilute Russells Viper Venom Test (DRVVT) za dokaz lupus antikoagulant.

Antikardiolipinska protutijela određena su testom Autostat<sup>TM</sup>IIACA za sve izoklase, Hycor tvrtke, po prin-

cipu enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) metode, kojima se detektiraju specifična antitijela na kardiolipine u ljudskom serumu.

Za identifikaciju antibeta2glikoproteina-1 antitijela korišten je ETI-Beta-Glycoprotein I IgG kit za kvantitativno određivanje IgG autoantitijela usmjerenih protiv  $\beta_2$ -glycoproteina I u ljudskom serumu.

Kao koagulogramski screening korišten je preliminarni test protrombinsko vrijeme, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, fibrinogen i trombinsko vrijeme (DADE Behring), a broj trombocita određen je pomoću Cell-Dyn-4000.

Protein C (APC rezistencija) određen je s ProC Global testom (DADE Behring).

Faktor V von Leiden mutacija definirana je metodom Bertinu (4), protrombinska mutacija prema Poortu (5) i C667T mutacija MTHFR prema Frosstu (6).

Unos i manipulacija podataka obavljen je u računalnom tabličnom kalkulatoru Microsoft Excel 2003, dok su u statističkoj analizi korišteni programski paketi SPSS 13.0 for Windows i Statistica 6.0.

### Rezultati

Prosječna dob u skupini s PAPS bila je  $31,3 \pm 4,6$  godina, dok u skupini sa SAPS  $44 \pm 12,3$  godina. Određivanjem titra antifosfolipidnih antitijela 23 bolesnice (71,8%) je bilo pozitivno na LA u PAPS skupini, a svega 10 (33,3%) u SAPS skupini. Antikardiolipinska pro-

tutijela su imala češću pojavu u SAPS 8 (26,6%) u odnosu na PAPS 3 (9,4%). U tri bolesnice (3,4%) PAPS je dijagnosticiran temeljem pozitivnosti na anti $\beta_2$ GP1, kao i temeljem LA i aCL istovremeno. Profil protutijela u skupini bolesnica sa SAPS nešto je heterogeniji: 8 bo-

lesnica (26,6%) bilo je pozitivno na LA i aCL, 2 (6,6%) na LA, aCL i anti $\beta$ 2GP1, te po jedna (3,3%) na LA i anti $\beta$ 2GP1, te jedna aCL i anti $\beta$ 2GP1 (tablica 1).

Slika prikazuje usporedbu profila protutijela žena s antifosfolipidnim sindromom. Na razini signifikantno-

Tablica 1. Opće karakteristike bolesnica s APS; profil antifosfolipidnih protutijela  
Table 1. Main characteristics of the patient with antiphospholipid syndrome; antibodies profile

	PAPS	SAPS
Dob bolesnica	31,3 ± 4,6	44 ± 12,3
Broj trudnica	32 (100%)	4 (13,3%)
LA	23 (71,8%)	10 (33,3%)
aCL	3 (9,4%)	8 (26,6%)
anti $\beta$ <sub>2</sub> GP1	3 (9,4%)	
LA+aCL	3 (9,4%)	8 (26,6%)
LA+aCL+anti $\beta$ <sub>2</sub> GP1		2 (6,6%)
LA+anti $\beta$ <sub>2</sub> GP1		1 (3,3%)
aCL+anti $\beta$ <sub>2</sub> GP1		1 (3,3%)
	n=32 (100%)	n=30 (100%)

Tablica 2. Rezultati testiranja hipoteze o jednakosti aritmetičkih sredina pet analiziranih varijabli kod bolesnica s primarnim antifosfolipidnim sindromom (PAPS) i sekundarnim antifosfolipidnim sindromom (SAPS) pomoću t-testa  
Table 2. Results of testing the hypothesis of the equality of arithmetic centres of five analysed variables in patients with primary antiphospholipid syndrome and patients with secondary antiphospholipid syndrome with t-test

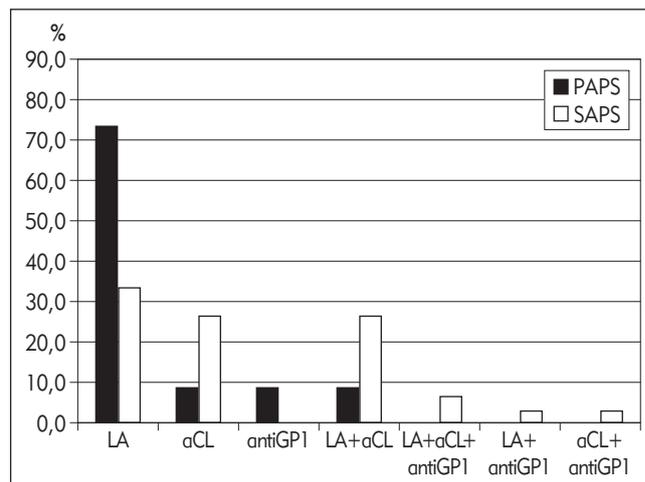
Varijabla	Aritmetička sredina (PAPS)	Aritmetička sredina (SAPS)	t-omjer	p-vrijednost
LA	1,461	1,503	-0,522	0,604
IgG aCL	16,905	26,092	-1,038	0,303
IgM aCL	8,112	33,953	-2,114	0,039
IgA aCL	4,228	9,738	-2,883	0,005

Tablica 3. Koeficijenti korelacije između varijabli koje predstavlja trajanja trudnoće, LA, IgG aCL, IgM aCL i IgA aCL s pripadajućim p-vrijednostima dobivenim pri testiranju hipoteze o značajnosti izračunatih koeficijenata korelacije  
Table 3. Correlation coefficient between the variables representing pregnancy duration, LA, IgG aCL, IgM aCL and IgA aCL with p-values, brought from testing the hypothesis of correlation coefficients significance

	Trajanje trudnoće	LA	IgG aCL	IgM aCL	IgA aCL
Trajanje trudnoće	1,000	-0,104 p=0,577	-0,075 p=0,689	0,015 p=0,935	0,170 p=0,361
LA	-0,104 p=0,577	1,000	-0,225 p=0,223	-0,409 p=0,022	-0,076 p=0,684
IgG aCL	-0,075 p=0,689	-0,225 p=0,223	1,000	0,304 p=0,096	0,311 p=0,089
IgM aCL	0,015 p=0,935	-0,409 p=0,022	0,3040 p=0,096	1,000	0,531 p=0,002
IgA aCL	0,170 p=0,361	-0,076 p=0,684	0,311 p=0,089	0,531 p=0,002	1,000

sti  $p < 0,05$  prihvaća se kao moguća pretpostavka da između bolesnica s primarnim i bolesnica sa sekundarnim antifosfolipidnim sindromom postoji statistički značajna razlika u prosječnim rezultatima IgM aCL i IgA aCL (tablica 2). Kako bi se provjerio karakter veze koji postoji između trajanja trudnoće i četiri analizirane varijable (LA, IgG aCL, IgM aCL i IgA aCL) u tablici 3 navedeni su izračunati koeficijenti korelacije i pripadajuće vrijednosti empirijskih razina signifikantnosti  $p$  dobivene pri testiranju hipoteze o značajnosti izračunatih koeficijenata korelacije. Na temelju dobivenih rezultata može se zaključiti da između varijabli LA i IgM aCL postoji negativna veza osrednje jakosti. Pozitivna korelacija osrednje jakosti utvrđena je između varijabli IgM aCL i IgA aCL. Koeficijenti korelacije koji opisuju povezanost između navedenih varijabli statistički su značajni na razini  $p < 0,05$ . Ne postoji statistički značajna povezanost između vrste i visine titra protutijela i duljine tra-

Slika. Profil protutijela trudnica s antifosfolipidnim sindromom  
Slika. Antibodies profile in pregnant women with antiphospholipid syndrome



janja trudnoće. Svi koagulacijski faktori su bili unutar referentnih vrijednosti. Sve trudnice s antifosfolipidnim sindromom rodile su živu djecu. Kao najčešća klinička manifestacija koja se javljala u prijašnjim trudnoćama žena s antifosfolipidnim sindromom bio je spontani pobačaj u 25 trudnica (69,4%), potom preeklampsija u sedam (19,4%) koja je u tri trudnice bila praćena intaruterinim zastojem rasta (IUGR). U četiri trudnice ra-

## Rasprava

Žene s antifosfolipidnim antitijelima imaju neobično visok postotak gubitka trudnoće u fetalnom periodu (10 ili više tjedana gestacije) (7,8). Nasuprot tome, kod neselektiranih žena sa sporadičnim ili rekurentnim pobačajima, gubici trudnoće su češći u preembrionalnom (manje od 6 tjedana gestacije) ili u embrionalnom periodu (6-9 tjedana gestacije). Trudnoće žena pozitivnih na antifosfolipidna antitijela mogu biti komplicirane preranim porođajem zbog hipertenzije vezane uz trudnoću i uteroplacentarnu insuficijenciju (9,10).

Nepovoljni ishodi trudnoće u žena s pozitivnim antifosfolipidnim antitijelima mogu nastati zbog oskudne placentarne perfuzije (11) uzrokovane lokaliziranom trombozom, možda zbog interferiranja s trofoblastičnim aneksom V koji je povezan s antifosfolipidnim antitijelima (12). Anexin V je antikoagulantni protein koji ima tromboregulacijsku ulogu u vaskularnoj krvi jer štiti anionske fosfolipide. Ovi fosfolipidi izloženi koagulacijskim proteinima krvi induciraju pojavu tromboze (13). Antifosfolipidna antitijela mogu oslabiti trofoblastičnu invaziju i hormonsku produkciju, a s tim poticati ne samo preembrionalni i embrionalni gubitak, već i fetalni gubitak kao i uteroplacentarnu insuficijenciju (14).

Prevalencija antikardiolipinskih protutijela u općoj opstetičnoj populaciji nije povećana tako da screening zdravih trudnica nije potreban (15). Budući se antikardiolipinska protutijela i lupus antikoagulant povezuju s gubitkom ploda, bez potpune konkordancije, oba se antitijela moraju testirati ako se sumnja na APS. Još je nejasno ima li anti $\beta$ 2GP1 predskazujuću vrijednost kao antikardiolipinska protutijela i lupus antikoagulant u identifikaciji trudnica s rizikom gubitka trudnoće, dok druga protutijela usmjerena protiv fosfolipida, kao antifosfatidilserin i antifosfatidiletanolamin, ne identificiraju takve bolesnice (16,17). Prema rezultatima iz našeg uzorka trudnica s antifosfolipidnim sindromom u skupini s primarnim antifosfolipidnim sindromom, lupus antikoagulat antifosfolipidna antitijela su pokazala veću pojavu u odnosu na skupinu sa sekundarnim antifosfolipidnim sindromom. Takva homogenost i ujednačenost u pojavi protutijela mogla bi se rastumačiti utjecajem drugih imunoloških procesa koji se mogu očekivati među bolesnicima koje uz antifosfolipidni sindrom imaju i drugu autoimunu bolest. Tako je poznato da antikardiolipinska pro-

dilo se o smrti fetusa u uterusu (11,1%). Prosječna duljina trajanja trudnoće iznosila je  $37,06 \pm 0,7$  tjedana, najmanja duljina je iznosila 29 tjedana (jedna trudnica), najveća 41 tjedan (dvije trudnice). Uzevši u obzir gestacijsku dob i sposobnost djece za samostalno disanje, poštujući klasifikacijske kriterije, uspješnost terapije niske doze aspirina i niskomolekularnog heparina iznosila je 97,2%.

tutijela i lupus antikoagulant imaju svoju pojavu manje od 1% u općoj populaciji, dok se njihova učestalost višestruko povećava u autoimunim bolestima. Gotovo jedna trećina bolesnica sa sistemskim lupusom ima pozitivna antikardiolipinska protutijela, dok je za lupus antikoagulant ona oko 15%. IgG aCL klasa se pokazala prema većini autora kao bolji prediktor za pojavu tromboze, nego li IgM aCL klasa, koji se povećavao s obzirom na visinu titra protutijela (18). Takva se pojava na našem uzorku pokazala kao češća u sklopu sekundarnog antifosfolipidnog sindroma, ali i da postoji statistički značajna razlika u prosječnim vrijednostima IgM aCL klase između žena s primarnim i sekundarnim antifosfolipidnim sindromom ( $p < 0,05$ ). Niske vrijednosti titra IgG i IgM aCL, kao i IgA klase antikardiolipinskih protutijela povezane su s manjom učestalosti komplikacija. Utvrđeno je da žene s problemima u trudnoći i antifosfolipidnim sindromom imaju veliku mogućnost razvoja tromboze i u kasnijem razdoblju. Erkan je u svojoj studiji pokazao kako gotovo 60% žena razvije trombozu unutar 10 godina od poroda (19). Velike su kontroverze oko pitanja uvođenja i vrste terapije. Prema današnjim razmišljanjima zlatni standard za terapiju opstetričnih komplikacije vezanih uz APS jesu LDA i LMWH. Prema rezultatima Farquharsona i sur. objavljenih 2002. godine dodavanje heparina takvog tipa terapiji aspirina niske doze ne poboljšava značajno ishod trudnoće (20). Ipak, rezultati drugih autora, pokazuju značajno veći uspjeh povoljnog ishoda trudnoće dodavanjem heparina. Tako rezultati Malinowskog iz 2003. ukazuju da sama terapija LMWH ima uspjeh 81,1%, sama terapija LDA 89,3%, dok dodavanje LMWH terapiji LDA polučuje povoljan ishod u čak 92,5% (21). Drugi autori također imaju slične rezultate (22,23). Naša iskustva su slična tome, jer su sva djeca živorođena, a samo jedno dijete je rođeno prije 34 tjedna. S obzirom na povećan rizik razvoja tromboze u žena pozitivnih na antifosfolipidna antitijela tijekom trudnoće, preventivno, može se uvesti niske doze acetilsalicilne kiseline/aspirina, koja osim što ima antiagregacijski mehanizam djelovanja na trombocite, time sprječava prvi korak u nastanku tromba, potiče stvaranje interleukina-3 molekule koja regulira rast placente. Inhibicijom ciklo-oksigenaze acetilsalicilna kiselina skreće metabolizam arahidonske kiseline prekomjernoj produkciji leukotriena

koji mogu stimulirati produkciju interleukina-3 (24). Sve druge trudnice pozitivne na antifosfolipidna protutijela koje ispunjavaju kliničke kriterije trebaju imati terapiju LDA i LMWH. Neki radovi predlažu da LDA može biti učinkovit u sprječavanju budućih negravidnih vaskularnih tromboza u bolesnica s antifosfolipidnim sindromom i povijesti bolesti vezane samo za trudnoću (25).

Žene u kojih je antifosfolipidni sindrom dijagnosticiran zbog rekurentnih gubitaka ploda ne zahtijevaju primjenu LMWH kroz šest tjedana postpartalno, ali bi ga trebale primiti kroz 3-5 dana, naročito ako su imale druge rizične faktore (25,26).

## Zaključak

Unatoč većoj dominaciji LA kao prediktora komplikacija vezanih uz trudnoću, koje su prvenstveno, prema rezultatima dobivenih iz našeg uzorka, karakteristične za primarni antifosfolipidni sindrom, od ključne je važnosti prilikom dijagnosticiranja antifosfolipidnog sindroma tražiti svu paletu antifosfolipidnih protutijela. Unatoč manjoj zastupljenosti anti $\beta$ 2GP1, njegova pozitivnost nam može biti od izrazitog značaja za otkrivanje žena s rizikom za gubitak ploda ili druge opstetične komplikacije vezane za APS. Prilikom postavljanja sumnje na APS valjalo bi bolesnice testirati i na druge koagulacijske čimbenike, kao što su protein C, protein S, Factor V Leiden i druge, s obzirom da i oni mogu biti uzrok nepovoljnog ishoda trudnoće, izazivajući pojavu tromboze uteroplacentarnih krvnih žila. Trebalo bi razmisliti da se svim trudnicama koje su pozitivne na antifosfolipidna protutijela uvede LDA u terapiju, uzimajući u obzir korisnost aspirina, a ukoliko su ima-

le lošu reproduktivnu anamnezu valja uvesti i LMWH. S obzirom da takve žene imaju veći rizik u budućnosti razviti neku od tromboza, valja razmisliti o trajnoj primjeni LDA, kao i o redovitom laboratorijskom praćenju titra i profila protutijela. Primjenu intravenskih imunoglobulina, sistemskih kortikosteroida, citostatika, te plazmaferezu treba ostaviti za slučaj refraktornosti standardne terapije ili u slučaju katastrofičnog antifosfolipidnog sindroma (CAPS). Kako u našoj studiji niti jedna trudnica nije imala vaskularnu trombozu kao klinički kriterij za antifosfolipidni sindrom, trudnice su primale LMWH još pet dana postpartalno. Ukoliko bi trudnica imala trombozu kao kliničku manifestaciju, trudnoću treba pažljivo planirati; ako je bila na varfarinu, treba prijeći na LMWH od šestog tjedna trudnoće. Profilaksa heparinom se nastavlja tijekom i nakon poroda, 4-6 tjedana, kada je ponovno moguće nastaviti varfarinom.

## Literatura

1. Wilson A, Gharani AE, Koike T. i sur. International consensus statement on preliminary classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1309-1311.
2. Chang P, Millar D, Tsang P, Lim K, Houlihan E, Stephenson M. Intravenous immunoglobulin in antiphospholipid syndrome and maternal floor infarction when standard treatment fails: a case report. *Am J Perinatol* 2006;23:125.
3. Veres K, Papp K, Lakos G, Szomjak E, Szege-di G, Soltez. Primary antiphospholipid syndrome associated with HELLP syndrome in pregnancy. *Orv Hetil* 2003;144:1353.
4. Bertina RM, Koelemann BPC, Koster T. i sur. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64.
5. Poort SR, Rosendall FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698.
6. Frosst P, Blom HJ, Milos R. i sur. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methyltetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111.
7. Lockshin MD, Druzin MLM, Goei S. i sur. Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnant patient with systemic lupus erythematosus. *N Eng J Med* 1985;313:152-6.
8. Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, Yu H, Branch DW. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol* 1996;87:489.
9. Branch DW, Silver RW, Blackwell JR, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992;80:614.
10. Lima F., Khamashta MA, Buchanan NM, Kerslake S, Hunt BJ, Hughes GR. A study of a sixty pregnancies in patients with antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:131.
11. De Wolf F., Carreras LO, Moerman P, Vermilen J, Van Asshe A, Renaer M. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and a lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:829.
12. Rand JH, Wu XX, Andre HA. i sur., Pregnancy loss in antiphospholipid antibody syndrome - a possible thrombogenic mechanism. *N Eng J Med* 1997;337:154.
13. Harris EN. Antiphospholipid syndrome. U: Klippel JH, Weyand CM, Crofford L., Stone JH, eds.

*Primer on the rheumatic diseases*. Atlanta: Arthritis foundation. 2001.

14. Di Simone N, Meroni PL, de Papa N. i sur. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and tightly adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum* 2000;43:140-50.

15. Harris EN, Spinnato JA. Should anticardiolipin test be performed in otherwise healthy pregnant women? *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1272-7.

16. Lee RM, Emlen W, Scott JR. i sur. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies in women with recurrent spontaneous abortions, unexplained fetal death and antiphospholipid syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:642-8.

17. Branch DW, Silver R, Pierangeli S, van Leeuwen I, Harris EN. Antiphospholipid antibodies other than lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with recurrent pregnancy loss, fertile controls and antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 1997;89:549-55.

18. Godfrey T., D'Crus D, Antiphospholipid syndrome: general features. U: Khamashita MA, ed. *Hughes syndrome: Antiphospholipid syndrome*. London: Springer-Verlag. 2000.

19. Erkan D, Merrill JT, Yazitci Y., Sammarito L, Buyon LP, Lockshin MD. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1466-7.

20. Farguharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: randomized,

controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2000;100:408-13.

21. Malinowski A, Dynski MA, Maciolek-Blew-niewska G, Glowacka E, Pawlovski T, Babula G. Treatment outcome in women suffering from recurrent miscarriages and antiphospholipid syndrome. *Ginekol Pol* 2003;74:1213-22.

22. Gris JC, Mercier E, Quere I. i sur. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004;103:3695:3699.

23. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997;314:254-257.

24. Fishman P, Falach-Vaknin E, Sredni B. i sur. Aspirin-interleukin-3 interrelationship in patient with anti-phospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol* 1996;35:80.

25. Erkan D. The relation between antiphospholipid syndrome-related pregnancy morbidity and non-gravid vascular thrombosis: a review of the literature and management strategies. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:37.

26. Nicolaidis AN, Fareed J, Kakkar AK. i sur. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006;25:101.

<sup>1</sup> Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split  
<sup>2</sup> Odjel za kardiologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Split ♦ Spinčićeva 1 ♦ 21000 Split

## METABOLIČKA NUSPOJAVA ANTIKONVULZIVA - PRIKAZ BOLESNICE ANTICONVULSANT INDUCED METABOLIC DISORDER - CASE REPORT

Dušanka Martinović Kaliterna<sup>1</sup> ♦ Zrinka Jurišić<sup>2</sup>

### Sažetak

Osteomalacija je metabolička bolest odraslih kod koje je poremećena mineralizacija organskog matriksa kosti. Vezana je uz različite poremećaje metabolizma vitamina D, a može se javiti i kod primjene antikonvulzivnih lijekova. Antikonvulzivi ubrzavaju katabolizam vitamina D induciranjem mikrosomskih enzima jetre, smanjuju bubrežnu hidroksilaciju vitamina D, imaju direktan učinak na gastrointestinalnu apsorpciju kalcija

i s tim na remodelaciju kosti neovisnu o metabolizmu vitamina D. U radu je prikazana bolesnica u koje je dugotrajna politerapija antikonvulzivima prouzročila osteomalaciju i nepokretnost. Ova nuspojava poznata je u kliničkoj praksi više od trideset godine, ali nema jasnih smjernica za praćenje osteomalacije kao i za primjenu vitamina D i kalcija u bolesnika liječenih antikonvulzivnom terapijom.

### Ključne riječi

antikonvulzivi, nuspojava, osteomalacija

### Summary

Osteomalacia, metabolic bone disease in the adults, is disorder in which mineralization of the organic matrix of the skeleton is defective. This disorder is caused by a number of different conditions associated with alterations of vitamin D metabolism. Anticonvulsant therapy can also cause the development of osteomalacia due to alteration of vitamin D metabolism inducing hepatic mycrosomal enzymes, inhibiting 25-hydroxylation of vi-

tamin D. They also inhibit intestinal calcium transport and bone mineral mobilization, independent of effects on vitamin D metabolism. This paper presents a patient who was unable to walk due to anticonvulsants induced osteomalacia. Anticonvulsant use has been implicated as a cause of bone disease for more than 30 years but there is no official recommendation for calcium and vitamin D therapy in anticonvulsant treated individuals.

### Key words

anticonvulsants, side-effect, osteomalacia

### Uvod

Osteomalacija je metabolička bolest kostiju kod koje je poremećena mineralizacija organskog matriksa kosti (novostvoreni osteoid) nakon zatvaranja epifizne ploče rasta. Dugim trajanjem smanjene mineralizacije kosti postupno se smanjuje i stvaranje osteoida (1). Niz etioloških čimbenika odgovorno je za poremećaj mineralizacije osteoida, dio njih vezan je uz vitamin D: njegov nedostatak, poremećaj apsorpcije, poremećaj metabolizma ili djelovanja. Nedostatak vitamina D uzrokuje smanjenu crijev-

nu apsorpciju kalcija i smanjenu mobilizaciju kalcija iz kosti s posljedičnom hipokalcijemijom. Hipokalcijemija potiče sintezu i lučenje parathormona koji povećava razinu kalcija u plazmi, ali i bubrežni klirens fosfata. Značajno sniženje fosfata usporava mineralizaciju. Zbog dugotrajnog manjka vitamina D, unatoč razvoju sekundarne hiperparatireoze ne uspijevaju se normalizirati vrijednosti serumskog kalcija. Nedostatkom kalcija i fosfata novonastali koštani matriks se ne mineralizira (1,2).

doc.dr.sc. Dušanka Martinović Kaliterna

Meštrovićeva 7 ♦ 21000 Split

tel.: +385 (0)21 557497 ♦ tel.: +385 (0)98 438277 ♦ e-mail: d.martinovic@inet.hr

Poremećaj metabolizma vitamina D uz posljednu metaboličku bolest kostiju javljaju se i kod dugotrajnog uzimanja antikonvulziva. Naime, antikonvulzivi ubrzavaju katabolizam vitamina D induciranjem mikrosomskih enzima jetre, smanjuju bubrežnu hidroksilaciju, imaju izravan učinak na smanjenje crijevne apsorpcije kalcija i na remodeliranje kosti (3). Pojava osteomalacije

### Prikaz bolesnice

Umirovljenica dobi 43 godine koja živi u gradu u lošim socioekonomskim uvjetima, zaprimljena je u rehabilitacijsku ustanovu radi smanjene pokretljivosti. Zbog višestrukih prijeloma kostiju te sumnje na paraneoplastično zbivanje premješšana je u Internu kliniku. U obitelji više članova liječi se radi epilepsije, a sama bolesnica od 12 godine života od epilepsije tipa *grand mal*. Usprkos redovitom uzimanju propisane terapije imala je česte *grand mal* napade te je primijenjena politerapija epilepsije.

Više puta liječena je bolnički, zadnji put 1997. godine zbog prijeloma okcipitalne kosti moguće nastalog tijekom epileptičkog napada. Tada je započeta sljedeća dnevna terapija: karbamazepin 1200 mg, fenitoin 600 mg, valproat 450 mg i diazepam 15 mg.

U siječnju 1999. godine obratila se liječniku zbog parestezije i boli u donjim udovima i desnom ramenu. Radiološka snimka desnog ramena pokazala je cističnu tvorbu u glavi desne nadlaktične kosti sklerotičnih rubova, promjera 2×1 cm (slika 1). Scintigrafijom skeleta <sup>99m</sup>Tc difosfonatom uočeno je pojačano nakupljanje aktivnosti u proksimalne 2/3 desne nadlaktične kosti te desnom koljenu i lumbalnim kralježcima (L1-L3). Daljnja obrada nije urađena.

Slika 1. Cistična tvorba u glavi desnog humerusa sklerotičnih rubova, promjera 2×1 cm  
Figure 1. Cystic formation with sclerotic rubs of the right humerus head, diameter 2×1 cm



U svibnju 2001. godine zbog jakih bolova u mišićima udova, zdjelici i prsnoj koži obraća se fizijatru. Pri dolasku bolesnica je bila nepokretna, s

izraženom torakalnom kifozom, hipotrofične muskulature uz oslabljene miotatske reflekse, s naznakom psiho-organskih promjena. U fizikalnom statusu uočen je divergentni strabizam i diskretan egzoftalmus uz uvećan desni režanj štitnjače. Menstrualni ciklus, stolica, mokrenje kao i životne navike su bili uredni.

Slika 2. Pseudofrakture stidne kosti  
Figure 2. Pseudofracture of the pubic bone



Na snimkama zdjelice i dugih kostiju uz znake teške osteoporoze opisane su i promjene koje su odgovarale starim prijelomima obiju grana stidnih kostiju (slika 2), u sklopu čega je razmatrana otežana pokretljivost bolesnice premda nisu postojali anamnestički podaci o prijelomima. U laboratorijskim parametrima imponirale su povišene vrijednosti alkalne fosfataze te je zbog sumnje na moguće zloćudno zbivanje premješšana u Internu kliniku radi daljnje obrade.

U laboratorijskim parametrima bilježi se umjerna hipokalcijemija 2,23 mmol/l (referentna vrijednost 2,3-2,8 mmol/l, određena O-krezolftaleinom), uz uredne vrijednosti ionskog kalcija, fosfora, magnezija, kreatinina i bjelančevina u plazmi. Kinetičkom metodom s p-nitro-fenilfosfatom potvrđene su povišene vrijednosti alkalne fosfataze (967 J/l, referentna vrijednost 60-170 J/l). Određivanje elektrolita u prikupljenom 24 satnom urinu fotometrijskom metodom O-krezolftaleinom pokazalo je hipokalcijuriju 2,29 mmol/l (referentna vrijednost 2,5-7,5 mmol/l).

Zbog sumnje na poremećaj koštane pregradnje provjerena je razina parathormona čija je vrijednost bi-

la 412 pg/ml (referentne vrijednosti 10-65 pg/ml, radioimunološka metoda). Na osnovu ovog nalaza koji je upućivao na sekundarnu hiperparatireozu te radiološki manifestno smanjenu mineralizaciju postavljena je klinička sumnja jatrogene osteomalacije.

Koncentracija 25-OH vitamin D3-a određena je fluorescentnom polarizacijskom imunoanalizom. Vrijednost 25-OH vitamin D3-a bila je 3 nmol/l (referalna

vrijednost 22-190 nmol/l) što je potvrdilo našu kliničku sumnju osteomalacije.

Primijenili smo terapiju vitaminom D uz preparate kalcija i hranu bogatom kalcijem. U terapiji je prema neurološkom savjetu uveden lamotrigin i valproat, a isključeni su fenitoin i karbamazepin. Kroz mjesec dana uslijedila je normalizacija vrijednosti kalcija uz značajno sniženje razina parathormona i alkalne fosfataze.

## Rasprava

U radu je opisana bolesnica u koje se razvio teški oblik osteomalacije s posljedičnom miopatijom uslijed višegodišnjeg uzimanja antikonvulziva. Mišljenja smo da je glavni uzrok kasnom dijagnosticiranju bolesti zanemarivanje mogućih nuspojava lijeka. Tijekom liječenja antikonvulzivima bolesnici koja je uzimala visoke doze i politerapiju nikada nisu kontrolirane vrijednosti kalcija, alkalne fosfataze, parathormona i vitamina D u plazmi. Način života bolesnice, smanjena fizička aktivnost te nedovoljno izlaganje suncu dodatno su pridonijeli nedostatku vitamina D. Poznato je da uzimanje antikonvulziva uzrokuje rahitis, osteomalaciju, osteopozu, poremećaj denticije te doprinosi većem broju prijeloma koji su inače česti kod same bolesti uslijed padova pri epileptičkim napadima (1,3,4). Razvoju osteomalacije sklonije su osobe koje se duže liječe antikonvulzivima, koje uzimaju politerapiju, osobe starije životne dobi, žene u menopauzi, nepokretne osobe kao i one koje se manje izlažu suncu te pušači (1,3,5,7).

## Literatura

1. Vitezić-Misjak M. Vitamin D. U: Vrhovac B, ur. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak. 2003: 1441-4.
2. Richens A, Rowe DJF. Disturbance of calcium metabolism by anticonvulsant drugs. *BMJ* 1970;4:73-6.
3. Valmadrid C, Voorhees C, Litt B, Schneyer C. Practice patterns of neurologist regarding bone and mineral effects of antiepileptic drug therapy. *Arch Neurol* 2001;58:1369-74.
4. Pack AM, Morrell MJ. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone structure: epidemiology, mechanisms and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001; 15:633-42.

Osteomalacija se obično otkriva u subkliničkom stadiju bolesti s karakterističnim biokemijskim nalazima hipokalcijemije, sniženim vrijednostima vitamina D i povišenim vrijednostima parathormona. Radiološki se nalazi smanjena mineralizacija kostiju uz Looserove linije odnosno pseudofrakture. Ova prosvjetljenja odgovaraju zonama demineralizacije u korteksu, najčešće se javljaju na mjestima prelaska velikih arterija u kost a drži se da nastaju uslijed mehaničkog učinka pulzacija krvnih žila na osteoid (1). Na žalost, bolest se ponekad otkriva tek kada se razvije karakteristična klinička slika: difuzni koštani bolovi, miopatija, hipotonija muskulature, deformacija skeleta i učestale frakture (1,5). Dijagnoza osteomalacije uzrokovana antikonvulzivima potvrđuje se određivanjem vrijednosti vitamina D u serumu te isključivanjem drugih uzroka osteomalacije. Iako je prvi slučaj jatrogene osteomalacije opisan 1968. godine i dalje nema jedinstvenog stava o potrebi kontroliranja parametara koštanog metabolizma, prevenciji i liječenju osteomalacije u bolesnika liječenih antikonvulzivima (3,4).

5. Goraya JS, Gupta PN, Gupta RK, Bahadur R, Parmar VR. Anticonvulsant induced osteomalacia. *Indian Pediatrics* 2000;37:296-307.
6. Farhat G, Yamout B, Miketi MA. i sur. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002;58:1348-53.
7. Morrell MJ. Reproductive and metabolic disorders in women with epilepsy. *Epilepsia* 2003;44: 11-20.
8. Glemp H, Mikkelsen K, Poulsen L. i sur. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Met* 2000;66:419-24.

Department of Rheumatology ♦ Internal Clinic  
University Clinical Center Tuzla ♦ Trnovac bb ♦ 75000 Tuzla ♦ Bosnia and Herzegovina  
Department of Nuclear Medicine ♦ Internal Clinic  
University Clinical Center Tuzla ♦ Trnovac bb ♦ 75000 Tuzla ♦ Bosnia and Herzegovina

## ATHEROSCLEROTIC CHANGES ON HEAD AND NECK BLOOD VESSELS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

## ATEROSKLEROTSKE PROMJENE KRVNIH SUDOVA GLAVE I VRATA U BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM

Suada Mulić ♦ Hajrija Selesković ♦ Nedima Kapidžić Bašić ♦ Mario Križić  
Enver Zerem ♦ Amra Čičkušić ♦ Zumreta Kušljugić ♦ Fahir Baraković  
Ešref Bećirović ♦ Nataša Križić ♦ Alma Hajdarović

### Summary

The aim of this study was to evaluate the presence of atherosclerotic plaque of head and neck blood vessels and to determine the dynamics of circulation through the brain blood vessels in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

In 35 patients with SLE aged  $37.67 \pm 9.96$  and whose disease lasted  $3.8 \pm 4.51$  years, Doppler carotid ultrasonography was used to identify the presence of intima-media thickness or atherosclerotic plaque. Brain perfusion scintigraphy was done in 15 out of 35 patients in order to evaluate the dynamics in circulation through carotid and cerebral media arteries. Mea-

sured by Doppler ultrasound,  $2/35$  of examined lupus patients had a plaque and the  $2/35$  had an intimal-medial thickness. The results of perfusion scintigraphy in 15 examined patients out 35 with SLE showed that  $5/15$  had mild circulatory changes in carotidogram.  $4/15$  patients had mild changes in cerebra media arteries circulation,  $1/15$  had severe changes in carotid circulation and  $5/15$  patients had normal brain scintigraphy finding. Some of the patients with SLE have atherosclerotic changes and only the early detection of atherosclerosis may provide an opportunity for therapeutic intervention.

### Key words

SLE, atherosclerosis, detection methods

### Sažetak

Cilj rada je evaluirati prisustvo aterosklerotskog plaka na krvnim sudovima glave i vrata te procijeniti promjene u cirkulaciji kroz krvne sudove mozga u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE).

U 35 pacijenata sa SLE prosječne životne dobi  $37,67 \pm 9,96$  godina i dužine trajanja bolesti od  $3,8 \pm 4,51$  godina uradila se Doppler ultrasonografija karotidnih arterija da bi se ustanovilo eventualno prisustvo zadebljanja intima-media zida krvnog suda ili prisustvo aterosklerotskog plaka. Perfuziona scintigrafija mozga uradi se u 15 od 35 pacijenata sa ciljem procjene

promjena u cirkulaciji kroz krvne sudove mozga. Mjerenje ultrazvučno  $2/35$  pacijenata sa lupusom su imali aterosklerotski plak, a  $2/35$  zadebljanje zida krvnog suda. Rezultati scintigrafije mozga su pokazali blage cirkulatorne promjene na karotidogramu u  $5/15$  pacijenata,  $4/15$  pacijenata su imali blage promjene u cirkulaciji kroz aa. cerebri mediae.  $1/15$  je imao teške promjene u karotidnoj cirkulaciji, dok je u  $5/15$  pacijenata nalaz bio uredan. U pacijenata sa SLE postoji određen stepen aterosklerotskih promjena te samo rana dijagnoza može doprinjeti pravodobnoj terapijskoj intervenciji.

### Ključne riječi

SLE, ateroskleroza, dijagnostičke metode

doc.dr.sc. Suada Mulić Bašić

Reumatološko odjeljenje ♦ Klinika za interne bolesti ♦ JZU UKC Tuzla ♦ Trnovac bb ♦ 75000 Tuzla ♦ Bosna i Hercegovina  
tel.: +387 35 303252 ♦ tel.: +387 61 149858

## Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is perhaps best defined as a clinical syndrome, with a complex multifactorial aetiology characterized by inflammation and the involvement of most of the body's organs or systems. It is characterised by remissions and exacerbations and although the musculoskeletal system and skin are invariably affected, it frequently gives rise to manifestations in the kidney, heart, lung, central nervous system and vascular system (1). Vascular manifestations span a broad range from vasculitis, vasculopathy, vasospasm to thromboembolism and atherosclerotic disease and it is an increasingly important cause of morbidity and mortality (2). This is particularly troublesome among young female patients with lupus who would otherwise be protected from such a problem (3). There are no exact epidemiological data on frequency of atherosclerosis in general population and they all do refer to the consequences of the disease itself, such as coronary heart disease and stroke, and they are among ten leading causes of death in European countries. The aetiopathogenesis of accelerated atherosclerosis in lupus is uncertain, but likely to be multifactorial. Traditional cardiovascular risk factors such as age, hypertension, smoking, diabetes and dyslipidemia are important, however, the increased risk of coronary heart disease in lupus patients cannot be fully accounted for these traditional factors because the underlying disease and its treatment also play a significant role. The chronic inflammation and immune deregulation character-

ising systemic lupus erythematosus undoubtedly contribute to the accelerated vascular disease. SLE-related factors are likely involved in all stages of atherogenesis from formation of the atherosclerotic lesion to its rupture, as well as in the thrombotic event itself. The parallels between the inflammatory and immune-mediated mechanisms of both atherogenesis and systemic lupus erythematosus may provide the clue to understanding premature vascular disease in the patients with this disease (4,5).

Atherosclerosis, especially on carotid arteries, can be detected noninvasive with the use of: 1. Doppler ultrasound; 2. Computerized tomography (CT) and 3. Carotid angiostintigraphy and gammaencephalography (GEG).

Doppler ultrasound is very useful method in diagnosis of vascular changes on extra-cranial blood vessels, it is a noninvasive method, not expensive and with no radiation effects on patients. Color Doppler of carotid artery can show the intima-media thickness or the presence of atherosclerotic plaque (6).

Electron beam computerized tomography is being used in order to identify carotid artery calcification.

Perfusion brain scintigraphy (angioscintigraphy and gammaencephalography) using Technitium 99 can be used in patients in order to evaluate the dynamics of circulation through brain blood vessels. It is a simple and noninvasive method with low radiation effects on patients and with very high sensitivity (7).

## Patients and methods

In 35 patients with SLE (diagnosed according to the revised ACR criteria from 1997), aged  $37.67 \pm 9.96$  and whose disease lasted approximately  $3.8 \pm 4.51$  years, Doppler carotid ultrasonography was used to identify the presence of intima-media thickness or atherosclerotic plaque. Brain perfusion scintigraphy (angioscintigraphy and gammaencephalography) with  $^{99}\text{Tc}$  was done in 15 out of 35 patients, due to technical limitations, in order to evaluate the dynamics in circulation in carotids and cerebral media arteries.

Average age of our patients, hospitalized between 2002 and 2004, was  $37.67 \pm 9.96$  years, from 21 to 56 years. Among them 33 were women and 2 were men. The patients were also evaluated with respect to their serological findings and inflammatory mediators like measurement of serum C3 complement component, circulating immune complexes (CIC) and a high sensitive test for C-reactive protein. The damage assessment in our patients was investigated, and the mean score according to SLICC damage index was  $23.67 \pm 2.51$ . There

were no co-morbidity diseases in our patients, but four of them had diabetes mellitus as a consequence of long-time corticosteroid treatment. All patients were treated with NSAID and corticosteroids, and 80% (28 patients) were treated with immunosuppressive therapy as well. Four patients were excluded from this study because one was younger than 18 years of age, one was pregnant and two were with end renal failure. The extra cranial carotid arteries were examined ultrasonographically; both right and left common carotid arteries were examined in multiple projections to identify the presence of atherosclerosis - that is, plaque, defined as a focal protrusion of surrounding wall. The intima-media thickness was measured as well.

Brain perfusion scintigraphy (angioscintigraphy and gamma encephalography) with  $^{99}\text{Tc}$  was used to examine the perfusion through brain blood vessels using  $^{99}\text{Tc}$  -DTPA as a contrast.  $^{99}\text{Tc}$  -DTPA was applied intravenously (2 ml) and the gamma camera connected to digital computer was used to monitor the brain perfusion.

## Results

Measured by Doppler ultrasound, 2/35 of examined lupus patients had a plaque and the 2/35 had an in-

tima-media thickness. In 31 patient measured by Doppler ultrasonography the finding was normal.

The results of perfusion scintigraphy showed that 5/15 had pathological changes in radioisotope carotido-

Table. Doppler sonography of carotid arteries in patients with SLE  
Tablica. Doppler sonografija karotidne arterije u bolesnika sa SLE

	n-35	%
Plaque	2	5.7
Intima-media thickness	2	5.7
Normal finding	31	88.6

## Discussion

This study, using two different methods, assessed the presence or absence of atherosclerosis and its magnitude in patients with systemic lupus erythematosus. The main finding was that the atherosclerotic changes are present in certain number of patients with lupus. More changes were found using brain scintigraphy which is expectable considering the fact that with this method we can have an inside of brain blood vessels and the dynamics in circulation and that Doppler ultrasound can show only changes on extra-cranial blood vessels. Manzi and al. (5) used B- mode ultrasonography in patients with lupus in order to identify the presence of atherosclerosis and 40% of their patients had atherosclerotic

## Conclusion

Considering the number of pathological carotidograms (although the number of patients is small) these preliminary results could contribute in better diagnosis of changes in extra and intracranial blood vessels, like stenosis, occlusion, aneurism or athero-

## Literature

1. Isenberg D, Maddison P, Woo P. et al. Systemic lupus erythematosus. In: *Oxford Textbook of Rheumatology*. 3rd ed. Oxford: Oxford university press. 2004:819-838.
2. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:338-346.
3. Kao A, Sabatine J, Manzi S. Update on vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15(5):519-527.
4. Roman M, Shanker AB, Davis A. et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2399-2406.

gram (mild circulatory changes).

Four out of fifteen patients (4/15) had mild changes in cerebra media arteries circulation. One patient (1/15) had severe changes in circulation in both carotid arteries and in 5/15 patients perfusion brain scintigraphy was normal.

All patients had high levels of circulating immune complexes, C reactive protein and low values of C3 complement component.

changes. Our results show that 2/35 of examined lupus patients had a plaque and that other 2/35 had an intima-media thickness. Similar findings are reported by Mary J. Roman and al. (4), whose odds ratios for atherosclerosis in the patients with systemic lupus erythematosus were 4.8 and in the study reported by Asanuma et al. (6) same ratios were 9.8.

High values of CRP and CIC parameters and low values of C3 complement component are excellent markers of inflammation in patients with lupus, and it is known by now that there is strong connection between inflammatory and immune-mediated mechanisms of both atherogenesis and SLE.

sclerotic changes. In patients with systemic lupus erythematosus, the prevalence of carotid artery atherosclerosis is elevated and the early detection of atherosclerosis may provide an opportunity for therapeutic intervention.

5. Manzi S, Kao A, Woo P. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with SLE. *Arthritis And Rheumatism* 1999;42:51-60.

6. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK. et al. Premature coronary artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2407-2415.

7. Bull U, Tongendorff J, Rothe R. et al. Results of serial scintigraphy with <sup>99</sup>Tc-pretechnetate in comparison with angiography and computerized tomography in cerebrovascular disease. In: *Cranial Computerized Tomography*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer. 1976:289-304.

Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a ♦ Šubićeva 9 ♦ 10000 Zagreb

<sup>1</sup>Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

<sup>2</sup>Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti

Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

<sup>3</sup>Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

<sup>4</sup>Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

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

## PRIJEDLOG PRIMJENE ANTAGONISTA TNF $\alpha$ U REUMATOIDNOM ARTRITISU

### PROPOSAL FOR ANTI-TNF $\alpha$ THERAPY IN ADULT PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Božidar Ćurković<sup>1</sup> ♦ Đurđica Babić-Naglić<sup>1</sup> ♦ Jadranka Morović-Vergles<sup>2</sup>  
Branimir Anić<sup>3</sup> ♦ Simeon Grazio<sup>4</sup>

#### Sažetak

Reumatoidni artritis je kronična upalna reumatska bolest s prevalencijom od oko 1 %, karakterizirana sa sinovitisom, erozivnim promjenama zglobova, bolovima i oštećenjem funkcije. Etiologija bolesti nije poznata a u patogenezi reumatoidnog artritisa ključnu ulogu imaju proupalni citokini, poglavito, čimbenik nekroze tumora (TNF $\alpha$ ). Lijekovi, antagonisti TNF $\alpha$  imaju brz

i kontinuiran učinak, uz prihvatljiv sigurnosni profil pa su, danas, etablirani lijekovi u ranoj i kasnoj fazi reumatoidnog artritisa. Propisuju se s kontroliranim ograničenjima prema lokalnim preporukama s obzirom na visoku cijenu liječenja. Ispred Hrvatskoga reumatološkog društva iznosimo prijedlog primjene antagonista TNF $\alpha$  u liječenju bolesnika s reumatoidnim artritismom.

#### Ključne riječi

reumatoidni artritis, TNF inhibitori, preporuke

#### Summary

Rheumatoid arthritis is a chronic, inflammatory disease with the prevalence about 1 %. Rheumatoid arthritis is characterized with synovitis, erosive changes of the joints, pain and functional deficit. Etiology is unknown. In the pathogenesis of rheumatoid arthritis the key role have proinflammatory cytokines, particularly, tumour necrosis factor (TNF $\alpha$ ). TNF $\alpha$  blockers have documented, fast and continuous efficacy with gener-

ally well accepted safety profile. Nowadays, TNF $\alpha$  antagonists are established drugs in early and late phase of rheumatoid arthritis. Prescription of TNF $\alpha$  antagonists is controlled, according local restrictions, regarding high costs of the therapy. On behalf of Croatian Society for Rheumatology we propose recommendations for the TNF $\alpha$  antagonist therapy in rheumatoid arthritis.

#### Key words

rheumatoid arthritis, TNF inhibitors, recommendations

#### Uvod

Reumatoidni artritis (RA) je kronična progresivna, sistemna, upalna reumatska bolest karakterizirana sinovitisom, bolovima u zglobovima, jutarnjom zako-

čenošću i oštećenjem funkcije što vodi općoj nesposobnosti, radnoj nesposobnosti i visokim direktnim i indirektnim troškovima. Trideset do 50 % bolesnika u ko-

prof.dr.sc. Božidar Ćurković

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju ♦ Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

jih je bolest počela u radno aktivno vrijeme prestati će raditi nakon 10 godina trajanja bolesti a 50-75% nakon 20 godina (1,2). Etiologija bolesti nije poznata, a prevalencija reumatoidnog artritisa je oko 1%. Troškovi liječenja bolesnika s RA u SAD-u (direktni i indirektni) procjenjuju se na 19 milijardi dolara godišnje (3). Rana dijagnoza i rano otpočeta terapija uvjeti su za bolju prognozu, jer je kratko razdoblje od pojave sinovitisa do

### Antagonisti TNF $\alpha$

Spoznaje o stožernoj ulozi proupalnih citokina u patogenezi reumatoidnog artritisa, razvoj specifičnih antagonista i dokazi o njihovoj kliničkoj djelotvornosti predstavljaju bitan napredak u reumatologiji. S druge strane, povećani troškovi liječenja biološkim lijekovima bolesnika s RA zahtijevaju racionalan pristup. Prije uvođenja bioloških lijekova, medicinski troškovi u liječenju RA u 60% odnosili su se na troškove hospitalizacije a u 20% na lijekove. Primjena bioloških lijekova dovela je do obrnutog odnosa. Prosječni direktni, godišnji trošak po bolesniku s RA u 2001. u studiji Michauda i sur. (7) iznosio je 9.519 dolara, od čega je 66% bilo za lijekove, a samo 17% za troškove hospitalizacije. U spomenutoj studiji je oko 25% bolesnika uzimalo biološke lijekove. Prosječni direktni trošak po bolesniku na biološkim lijekovima iznosio je 19.016 dolara dok je u onih koji nisu bili na biološkim lijekovima bio 6.164 dolara. Povećani troškovi prvenstveno se odnose na cijenu bioloških lijekova. Međutim, snižavanjem visokih troškova hospitalizacije (koja je potrebna manjem broju bolesnika) omogućuje se liječenje većeg broja bolesnika (8). Antagonisti TNF $\alpha$  pokazuju brzu djelotvornost (unutar 2 tjedna) i postojanu djelotvornost tijekom primjene. Primijenjeni u adekvatnoj dozi i načinu dovode do poboljšanja simptoma i znakova bolesti (unutar 8-12 tjedana) te usporavaju ili čak zaustavljaju radiološku progresiju. Općenito su sigurni i dobro podnošljivi, iako su rijetke, ali značajne nuspojave opisane za svaki od tri odobrena antagonista TNF $\alpha$  (infliksimab, etanercept i adalimumab) (8). Liječenje

### Sigurnost primjene

Povećana podložnost tuberkulozi ili reaktivacija latentne tuberkuloze vjerojatno je značajka cijele skupine antagonista TNF $\alpha$ . Više slučajeva tuberkuloze zabilježeno je u bolesnika koji su primali infliksimab i adalimumab u odnosu na etanercept, iako izravnih usporednih studija o tome nema. Probir bolesnika za primjenu antagonista TNF $\alpha$  smanjio je rizik od reaktivacije tuberkuloze. U svakog bolesnika, koji je kandidat za primjenu antagonista TNF $\alpha$ , zbog latentne tuberkuloze treba temeljito ispitati anamnestičke podatke (osobnu i obiteljsku anamnezu), učiniti kožni test (PPD) i radiološku snimku pluća (PA i profil). Liječenje latentne

ireverzibilnog oštećenja zglobova i gubitka funkcije (4). U sinovijskoj membrani bolesnika s RA nalaze se povećane količine proupalnih citokina. Ključnu ulogu ima čimbenik nekroze tumora (TNF $\alpha$ ), koji se luči najranije i potiče ekspresiju drugih proupalnih citokina (5). TNF $\alpha$  je medijator upale, a IL-1 je odgovoran za destruktivne promjene (6). Blokada TNF $\alpha$  pokazala se uspješnom u liječenju reumatoidnog artritisa (5,6).

antagonistima TNF $\alpha$  indicirano je u ranoj i kasnoj fazi RA. U Europi su preporučeni za liječenje aktivnog RA nakon neučinkovitosti primjene klasičnih lijekova koji modificiraju bolest - DMARDs (od engl. Disease modifying antirheumatic drugs) (metotreksata, sulfasalazina, leflunomida i drugih) primjenjenih u punoj dozi, a neučinkovitost primjene metotreksata (MTX) obično je obvezna za primjenu jednog iz skupine antagonista TNF $\alpha$ . Antagonisti TNF $\alpha$  primjenjuju se uz MTX ili ga mogu zamjeniti. Poznato je da su antagonisti TNF $\alpha$  djelotvorni i u bolesnika koji nisu primali MTX kao i u bolesnika sa slabim odgovorom na primjenjeni MTX. Djelotvorni su u ranoj fazi RA kao prvi lijek izbora ali im je primjena ograničena s obzirom na cijenu i sigurnost pri dugotrajnoj primjeni. Etanercept i adalimumab se u liječenju RA mogu primjeniti kao monoterapija ili u kombinaciji s klasičnim DMARDsima dok se infliksimab obvezno primjenjuje s metotreksatom. Ipak, rezultati o djelotvornosti primjene ovih lijekova (infliksimaba, etanercepta i adalimumaba) upućuju na jasnu prednost njihove kombinacije s metotreksatom posebice u odnosu na jako učinkovit odgovor (ACR 70) i radiološku progresiju (9). Nema dokaza da je jedan antagonist TNF $\alpha$  djelotvorniji od drugoga te da bi jedan od njih trebao biti prvim lijekom izbora. Individualni odgovor na primjenjeni antagonist TNF $\alpha$  može se očekivati unutar 12 tjedana. Ako se to ne dogodi treba razmotriti mogućnost povećanja doze ili skraćivanja intervala primjene, odnosno primjene drugog antagonista TNF $\alpha$ .

tuberkuloze tuberkulostaticima treba biti provedeno prema nacionalnom programu za sprječavanje i suzbijanje tuberkuloze i mora biti završeno prije početka primjene TNF $\alpha$  blokatora. Nakon primjene antagonista TNF $\alpha$  treba brižljivo pratiti bolesnike. Pozornost treba obratiti i na oportunističke infekcije (listeriozu, histoplazmozu, kokcidomikozu), iako je njihova pojavnost niska. Ozbiljne bakterijske infekcije mogu biti povezane s TNF $\alpha$  terapijom, posebno ako se takvi lijekovi kombiniraju. Reakcije na mjestu injekcije (etanercept i adalimumab) su češće nego pri primjeni placeba ali izuzetno su rijetko razlogom prekida terapije.

Infuzijske reakcije (infliksimab) su rijetke, češće blage do umjerene a rijetko ozbiljne. Učestalost limfoma je povećana u RA i u svezi je s aktivnosti bolesti. Primjena antagonista TNF $\alpha$  u RA povećava rizik za pojavu limfoma (prvenstveno non-Hodgkin limfoma) dva do 5 puta u odnosu na bolesnike na drugoj terapiji. Djelom to može biti posljedica primjene bioloških lijekova u bolesnika s aktivnijom bolesti. Većina studija pokazala je da primjena antagonista TNF $\alpha$  nije povezana s povećanim rizikom nastanka solidnih tumora, iako je u jednoj metaanalizi taj rizik bio povećan. U rizičnoj skupini pušača ili bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća povećani rizik može biti za karcinom pluća. Rijetki su opisi bolesnika s pancitopenijom i aplastičnom anemijom. Visoke doze infliksimaba (10mg/kg) mogu biti povezane s pogoršanjem kongestivne bolesti srca i mortalitetom, poglavito u bolesnika NYHA razredom III-IV. Čini se da bolesnici NYHA razreda I na terapiji infliksimabom 5mg/kg ili etanerceptom 25 mg 2x tjedno nisu izloženi većem riziku. Dugotrajna sigurnost u bolesnika s hepatitisom B i C nije poznata. Primjena TNF $\alpha$  blokatora u bolesnika s hepatitisom B nije preporučljiva. Opaženi

porast transaminaza može biti i u svezi s konkomitantnom terapijom, no zahtjeva pažljivo praćenje bolesnika. Nema dovoljno podataka o sigurnosti primjene u trudnoći, iako je u jednog broja žena koje su ostale trudne tijekom primjene TNF $\alpha$  blokatora (koji su izostavljeni iz terapije odmah po ustanovljenju trudnoće) trudnoća uredno iznesena i po porodu nisu uočene malformacije. Nema podataka o primjeni TNF $\alpha$  blokatora u laktaciji. Lupusu sličan sindrom je opažen tijekom primjene TNF $\alpha$  blokatora i zahtjeva prekid terapije. Simptomi isčezavaju po izostavljanju lijeka. Pojava antitijela - ANA, anti-ds-DNA opažena je nakon primjene infliksimaba, no neme čvrste potvrde da je vezana s lupus-like sindromom i čini se da nije efekt skupine. Incidencija demijelinizirajućih sindroma, optičkog neuritisa, transverzalnog mijelitisa, multiple skleroze i Parkinsonove bolesti nije veća nego u općoj populaciji. Ipak, tijekom primjene TNF $\alpha$  blokatora takve nuspojave opisane su nešto češće na primjenu etanercepta nego infliksimaba a isčezavaju nakon prekida primjene lijeka.

Opisani su slučajevi pojave odnosno pogoršanja psorijaze u bolesnika s RA na TNF $\alpha$  terapiji.

### Preporuke Hrvatskog reumatološkog društva HLZ-a

Na osnovu podataka iz literature i vodiča za primjenu TNF $\alpha$  blokatora (9,10,11,12) Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a je na svom sastanku 22. ožujka 2006. raspravljalo o primjeni antagonista TNF $\alpha$  u liječenju reumatoidnog artritisa. U ime Hrvatskoga reumatološkog društva iznosimo Prijedlog primjene antagonista TNF $\alpha$  u RA u Hrvatskoj.

#### Indikacija

1. sigurna dijagnoza reumatoidnog artritisa i aktivna bolest (ACR I-III/DAS28>5,1,HAQ 1-2,5); 2. u bolesnika koji nisu odgovorili na adekvatnu primjenu najmanje dva lijeka iz skupine lijekova koji modificiraju bolest (DMARDs) od kojih je jedan obvezno metotreksat (adekvatna primjena = liječenje kroz 6 mjeseci, najmanje dva mjeseca na ciljnoj terapijskoj dozi ako nije limitirana nuspojavama ili manje od 6 mjeseci ako je prekid izazvan nuspojavama)

#### Isključni kriteriji

1. trudnice i dojilje; 2. aktivna infekcija; 3. septički artritis unutar godinu dana; 4. NYHA III-IV razred kongestivne bolesti srca; 5. jasna anamneza neke demijelinizirajuće bolesti; 6. anamneza maligne bolesti (limfoma); 7. anamneza hepatitisa B.

### Zaključak

Biološki lijekovi predstavljaju bitan napredak u liječenju bolesnika s reumatoidnim artritismom. Farmakoekonomske studije pokazuju povoljan odnos cijene i dobrobiti. Imaju prihvatljiv, dosada poznati, sigurnosni

#### Mjere opreza

1. SLE i sindromi preklapanja s lupusom; 2. bolesnici skloni infekcijama; 3. anamneza tuberkuloze; 4. HIV infekcija; 5. hepatitis C.

#### Praćenje liječenja

1. nema prihvaćenih smjernica; 2. SE, CRP, KKS, jetrene probe rutinski; 3. fizikalni pregled rutinski; 4. procjena učinka terapije i aktivnosti bolesti nakon 3 mjeseca (DAS); 5. procjena radiološke progresije nakon 6-12 mjeseci.

#### Kriteriji za prekid terapije

1. toksičnost povezana s lijekom; 2. neučinkovitost u smislu nepostizanja poboljšanja DAS28 >1,2 ili smanjenja DAS28 $\leq$ 3,2 nakon tri mjeseca primjene; 3. ozbiljna interkurentna infekcija (privremeni prekid ili trajan); 4. trudnoća.

#### Prijedlog propisivanja

Osnovati centralni registar bolesnika. Prednost dati radno aktivnoj populaciji. Propisivanje ograničiti na liječnike subspecialiste reumatologe. Sredstva osigurati u fondu posebno skupih lijekova da ne terete sredstva pojedinih klinika ili odjela. U prvoj godini primjene osigurati sredstva za 30 bolesnika s RA.

profil pa Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a snažno podupire dostupnost antagonista TNF $\alpha$  za primjenu u odabranih bolesnika s reumatoidnim artritismom u Hrvatskoj na teret fonda skupih lijekova HZZO-a.

## Literatura

---

1. Yelin E, Meenan RF, Nevitt M, Epstein WV. Work disability in rheumatoid arthritis: effects of disease, social and work factors. *Ann Intern Med* 1980;93: 551-556.
2. Wolfe F, Hawley DJ. The longterm outcomes of rheumatoid arthritis: Work disability: A prospective 18 year study of 823 patients. *J Rheumatol* 1998;25: 2108-2117.
3. Yelin E, Callahan LF. The economic cost and social and psychological impact of musculoskeletal conditions. National Arthritis Data Work Group. *Arthritis Rheum* 1995;38:1351-1362.
4. Čikeš N. Rani reumatoidni artritis. *Reumatizam* 2003;50:18-21.
5. Morović-Vergles J. Patofiziologija reumatoidnog artritisa. *Reumatizam* 2003;50:15-17.
6. Babić-Naglić Đ. Liječenje reumatoidnog artritisa. *Reumatizam* 2003;50:22-27.
7. Michaud K, Messer J, Choi HK, Wolfe F. Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2750-2762.
8. Breedveld FC, Kalden JR. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:627-633.
9. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. *Ann Rheum Dis* 2006;65(suppl.III):112-115.
10. Ledingham J, Deighton C. on behalf of the BSR Standards, Guidelines and Audit working Group (SGWAG). Update on the British Society for rheumatology (BSR) guidelines for prescribing TNF $\alpha$  blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines April 2001). *Rheumatology* 2005;44:157-163.
11. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases (May 2003). *Ann Rheum Dis* 2003;62(suppl.II):112-119.
12. Fautrel B, Constatin A, Morel J. et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology. TNF-alpha antagonist therapy in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2006;73:433-441.

Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a ♦ Šubićeva 9 ♦ 10000 Zagreb

<sup>1</sup>Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

<sup>2</sup>Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

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

<sup>3</sup>Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

<sup>4</sup>Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju

Klinički bolnički centar Split ♦ Marmontova 4 ♦ 21000 Split

<sup>5</sup>Odjel za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Opća bolnica "Dr. Josip Benčević" ♦ Andrije Štampara 42 ♦ 35000 Slavonski Brod

## PREPORUKE HRVATSKOG REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA ZA PREVENCIJU, DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE POSTMENOPAUZALNE OSTEOPOROZE

## RECOMMENDATIONS OF THE CROATIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY FOR PREVENTION, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF POST-MENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Božidar Ćurković<sup>1</sup> ♦ Simeon Grazio<sup>2</sup> ♦ Đurđica Babić-Naglić<sup>1</sup>  
Branimir Anić<sup>3</sup> ♦ Tonko Vlák<sup>4</sup> ♦ Marino Hanih<sup>5</sup>

### Sažetak

Osteoporoza je bolest karakterizirana smanjenom koštanom masom i poremećenom mikroarhitekturom što za posljedicu ima krhkost kostiju i povećani rizik za nastanak prijeloma. Prevencija osteoporoze i nastanka osteoporotičnih prijeloma uključuje adekvatan unos kalcija i vitamina D, primjerenu fizičku aktivnost i izbjegavanje rizičnih čimbenika na koje se može utjecati. U dijagnostici osteoporoze dvoenergetska apsorpciometrija X zraka (DXA) ili denzitometrija skeleta je i dalje zlatni standard. U liječenju osteoporoze nefarmakološ-

ki postupci su integralni dio liječenja. Bisfosfonati koji sadrže dušik u tjednom ili rjeđem doziranju su lijekovi prvog izbora i standardna terapija osteoporoze. Općenito, podjednako su djelotvorni na smanjenje rizika za nastanak vertebralnih prijeloma, a mogu se razlikovati u prevenciji nevertebralnih prijeloma i prijeloma kuka te prijeloma u osteoporozi uzrokovanom glukokortikoidima. Ispred Hrvatskog reumatološkog društva HLZ-a iznosimo preporuke za prevenciju, dijagnozu i liječenje postmenopauzalne osteoporoze.

### Ključne riječi

postmenopauzalna osteoporoza, prevencija, dijagnostika, liječenje

### Summary

Osteoporosis is a disease characterized by loss of bone mass and the structural deterioration of bone tissue leading to increased bone fragility and fractures. Preventive measures for osteoporosis and osteoporotic fractures include adequate calcium and vitamin D intake, adequate physical activity and reduction of the risk factors can be influenced. Currently, measurement of bone mineral density using dual energy x-ray absorp-

tiometry (DXA) is still the gold standard for the diagnosis of osteoporosis. Non-pharmacological therapy is the integral part of the management of osteoporosis. Nitrogen-containing bisphosphonates in weekly or more prolonged (monthly) dosing intervals are now the first-line osteoporosis therapy. Oral bisphosphonates show, generally, similar efficacy on vertebral fractures risk reduction. There, might be some differences among

prof.dr.sc. Božidar Ćurković

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju ♦ Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

bisphosphonates, regarding risk reduction of non-vertebral, hip and glucocorticoid related fractures. On behalf of Croatian Society of Rheumatology of Croatian

Medical Association we propose recommendations for the prevention, diagnosis and management of postmenopausal osteoporosis.

### Key words

postmenopausal osteoporosis, prevention, diagnostics, treatment

### Uvod

Osteoporoza je bolest karakterizirana smanjenom koštanom masom i poremećenom mikroarhitekturom što za posljedicu ima krhkost kostiju i povećan rizik za nastanak prijeloma. Prevalencija osteoporoze u žena u

postmenopauzi je oko 20 % (1). Najvažnija posljedica osteoporoze su prijelomi. U Hrvatskoj se procjenjuje da oko 90000 muškaraca i 77000 žena starijih od 50 godina imaju vertebralni prijelom (2).

### Prevenција

U prevenciji osteoporoze odgovarajući unos kalcija i vitamina D, izbjegavanje rizičnih čimbenika (alkohol, pušenje) te primjerena fizička aktivnost su elementi koji mogu povoljno utjecati na koštanu masu. Primjeren unos Ca iznosi između 500-1500 mg, a vitamina D3 800 IU. Kalcij je najbolje unositi hranom. Vitamin D3 povoljno utječe na neuromuskularne performanse, prevenciju padova, i posljedično na pojavnost nevertebralnih prijeloma (3,4,5). Fizička aktivnost je bitan element u prevenciji osteoporoze i prijeloma iako još nema konsenzusa o tipu vježbi, frekvenciji, in-

tenzitetu i trajanju (6,7,8,9,10). Epidemiološke studije, ipak, konzistentno ukazuju na manje prijeloma kuka u aktivnih žena bez obzira je li to rezultat direktnog djelovanja na kost ili poboljšanja koordinacije, balansa i mišićne snage što prevenira padove i/ili minimizira traumu pri padu (11,12). U načelu, preporučuju se dinamičke antigravitacijske vježbe, vježbe kojima se korigira postura i snaže ekstenzori kralježnice, vježbe balansa i vježbe pelvitrohanterne muskulature, a šetnja bi trebala biti ispekidana kratkim intervalima (npr. 1-2 minute) žustrog hoda.

### Čimbenici rizika za osteoporotične prijelome

Čimbenici rizika za osteoporotične prijelome trebaju se promatrati neovisno od dijagnoze osteoporoze. Oni uključuju (1): stariju životnu dob; anamnezu prijeloma na slabu traumu; anamnezu prijeloma kuka u obitelji; uzimanje glukokortikoida (GK); udružene bolesti kao npr. reumatoidni artritis (RA); pušenje; prekomjerno konzumiranje alkohola; niski indeks tjelesne mase (BMI - od engl. body mass index, <19 kg/m<sup>2</sup>).

Rizični čimbenici za nastanak nevertebralnih prijeloma nedavno su izdvojeni od skupine autora (13): prevalentna nevertebralna fraktura; broj prevalentnih vertebralnih fraktura; niska vrijednost T-scorea u području kuka; niska serumska razina vitamina D3; starija životna dob; viša tjelesna visina.

### Dijagnostika

#### Klinička obrada

Anamneza, obiteljska anamneza, mjerenje visine i težine, ciljani klinički pregled sustava za kretanje (postura, funkcija, procjena balansa i koordinacije), evaluacija gore navedenih čimbenika rizika i broja padova u zadnjih 12 mjeseci kao najvažnijeg pojedinačnog čimbenika za nastanak poglavito nevertebralnih prijeloma.

*Dvoenergetska fotonska apsorpciometrija (DXA)* je i dalje zlatni standard za procjenu rizika nastanka fraktura.

Kako je racionalno da se strategija liječenja temelji na procjeni 10-godišnjeg rizika značajnog osteoporotskog prijeloma (klinički prijelom kralježka, kuk, podlaktica ili humerus), nedavno je napravljen algoritam koji integrira težinu pojedinog kliničkog rizičnog čimbenika za frakturu s ili bez informacije o vrijednosti nalaza denzitometrije. Algoritam uključuje podatke o sljedećem: dob, spol, tjelesna težina, tjelesna visina, prethodni prijelom, prijelom kuka u roditelja, pušenje (sada), uzimanje glukokortikoida, reumatoidni artritis, sekundarna osteoporoza, konzumiranje alkohola više od 3 jedinice/dan i BMD vrijednost u području vrata femura. Dostupan je putem interneta ([www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX)) i nakon upisa podataka odmah se može dobiti izračun 10-godišnjeg rizika za prijelom kuka i za drugi značajni prijelom (14).

Prema novim europskim smjernicama za dijagnozu i liječenje osteoporoze vrijednosti denzitometrije skeleta u području femura su ključne u stupnjevanju kako slijedi: 1. Normalni nalaz: vrijednost BMD je viša od 1 standardne devijacije ispod vrijednosti za mladu zdravu populaciju (T score  $\geq -1$ SD); 2. Osteopenija: vrijednost BMD je viša od 1 standardne devijacije ispod vrijednosti za mladu zdravu populaciju ali manja od 2,5 SD (T score < -1 SD i > -2,5 SD); 3. Osteoporoza: vrijednost BMD je 2,5 SD ili više ispod vrijednosti za mladu zdra-

vu populaciju (T score  $\leq -2,5$  SD); 4. Teška osteoporoza: vrijednost BMD je 2,5 SD ili više ispod vrijednosti za mladu zdravu populaciju uz prisustvo jedne ili više niskoenergetskih fraktura (15).

Kako ima relativno nisku senzitivnost denzitometriju skeleta nije opravdano koristiti kao metodu probira u općoj populaciji. Racionalno ju je učiniti u bolesnika s povišenim rizikom za frakture te da će taj nalaz utjecati na odluku o liječenju. Preporuka je da ju se učini u svih žena starijih od 65 godina, u žena mlađih od 65 godina s prijelomom na slabu traumu ili dva čimbenika rizika (napr. rana menopauza, obiteljska anamneza prijeloma), u bolesnica s reumatoidnim artritisom i sistemskom terapijom glukokortikoidima (GK) duže od

### **Indikacije za farmakološko liječenje**

Važno je napomenuti da se dijagnostički kriteriji razlikuju od intervencijskih kriterija, jer rizik za frakture značajno varira među populacijama, a na odluku o terapiji utječu brojni klinički i drugi čimbenici rizika, kao i farmakoekonomski aspekti, primarno odnos troškova i učinka.

U skladu s novim europskim smjernicama farmakološko liječenje bi trebalo razmotriti u sljedećim situacijama (15): prethodni prijelom na slabu traumu; dob  $\geq 65$  godina i postojanje rizičnih čimbenika; dob  $< 65$  godina + sekundarni uzroci osteoporoze, pušenje cigareta ili unos alkohola više od 3 jedinice dnevno, ako je T-score  $\leq -2,5$  SD; dob  $< 65$  godina + terapija glukokorti-

### **Liječenje**

Nefarmakološki postupci su integralni dio liječenja osteoporoze a odnose se na edukaciju bolesnika, primjerenu prehranu i fizičku aktivnost.

Primjena lijekova u terapiji osteoporoze ima za cilj redukciju vertebralnih i nevertebralnih fraktura.

#### **Lijekovi prvog izbora**

Bisfosfonati u tjednom ili rjeđem doziranju su lijekovi prvog izbora i standardna terapija osteoporoze. Općenito, podjednako su djelotvorni (oko 50 %) na smanjenje rizika za nastanak vertebralnih fraktura, a mogu se razlikovati u prevenciji nevertebralnih prijeloma i prijeloma kuka te prijeloma u osteoporozi uzrokovanog glukokortikoidima.

Alendronat je najviše i najduže ispitivan u prevenciji i liječenju osteoporoze. Tjedna primjena alendronata 70 mg tjedno (Fosamax-T<sup>®</sup>) danas se zamjenjuje s alendronatom (70 mg tjedno) u kombinaciji s kolekalciferolom (2800 IU) (Fosavance<sup>®</sup>), osim u bolesnika s oštećenjem bubrega u kojih se umjesto kolekalciferola propisuje aktivni metabolit vitamina D, kalcitriol. Alendronat smanjuje rizik vertebralnih i nevertebralnih prijeloma kao i rizik za nastanak prijeloma u bolesnika na GK terapiji (16,17,18).

Risedronat u tjednoj dozi od 35 mg (Actonel<sup>®</sup>) smanjuje rizik za vertebralne i nevertebralne prijelome

tri mjeseca. Za probir bolesnika može biti korisna UZV dijagnostika.

*Rtg Th-L-S kralježnice* (AP i LL) obvezno je učiniti ako se denzitometrijom nađe osteoporoza jer asimptomatski prijelomi kralježaka i degenerativne promjene mogu utjecati na nalaz denzitometrije s jedne strane, a s druge strane u žena s propisanom anti-resorptivnom terapijom imati ćemo bazalne kvalitativne i kvantitativne podatke (morfometrija). Jednako, imedijatnu, radiološku obradu treba učiniti u žena starijih od 60 godina s anamnezom naglo nastale boli u leđima.

*Osnovne laboratorijske pretrage* su: SE, KKS, Ca, P, AF, elektroforeza serumskih bjelancevina, a mogu se individualno proširiti u slučaju kliničke indikacije.

koidima (GK) peroralno  $\geq 5$ mg duže od 3 mjeseca ako je T-score  $\leq -2,0$  SD; dob  $< 65$  godina + obiteljska anamneza prijeloma kuka ako je T-score  $\leq -1,0$  SD.

Dakle, algoritam liječenja predviđa liječenje za osobe s prethodnim prijelomom na malu traumu, a bez potrebe za nalazom denzitometrije, jer je prevalentni prijelom vrlo snažan čimbenik rizika za nove frakture i uglavnom je neovisan o BMD-u. Liječenje se, također, predviđa za bolesnike dobi 65 godina i više uz postojanje čimbenika rizika dok je za osobe mlađe od 65 godina potrebna stratifikacija prema nalazu BMD-a i drugim značajnim čimbenicima rizika za frakture (15).

kao i prijelome u bolesnika na GK terapiji (18,19). Risedronat pokazuje brz učinak na redukciju vertebralnih i nevertebralnih prijeloma (20).

Ibandronat u mjesečnom doziranju od 150 mg (Bonviva<sup>®</sup>) ili intravenski 3 mg svaka 3 mjeseca smanjuje rizik za nastanak vertebralnih prijeloma a nevertebralnih prijeloma u podskupini bolesnica s 1 ili više prevalentnih prijeloma kralježnice i T-score-om na vratu femura lošijim od -3 SD (21,22,23).

Navedeni bisfosfonati imaju kontinuiran i dugotrajan učinak, podjednako se dobro podnose uz moguće razlike risedronata i alendronata u rizičnih bolesnika, iako to direktna usporedna studija ova dva lijeka u tjednom doziranju nije pokazala (24) te malo povišen rizik za blage i kratkotrajne simptome slične prehladi i to češće kod parenteralnog načina primjene ibandronata.

#### **Lijekovi drugog izbora**

Raloksifen (selektivni modulator estrogenih receptora) u dnevnoj dozi od 60 mg (Evista<sup>®</sup>) prevenira rizik nastanka vertebralnih fraktura (25). Indiciran je u žena koje ne mogu uzimati bisfosfonate ili u žena s povećanim rizikom za karcinom dojke. Povećan je rizik za flebotrombozu i osjećaj valova vrućine.

Stroncijev ranelat u dnevnoj dozi 2 grama (Osseor®) prevenira rizik vertebralnih prijeloma a nevertebralnih prijeloma u podskupini bolesnica ( $\geq 74$  godine s T score-om na vratu femura  $\leq -3$ ) (26,27). Uz gastrointestinalne nuspojave može imati trombotičke nuspojave i nuspojave od strane središnjeg živčanog sustava. Europska medicinska agencija - EMEA (European Medicines Agency) je upozorila na mogućnost nastanka "DRESS" sindroma, vitalno ugrožavajućeg sindroma (osip, eozinofilija i sistemski simptomi) u ranoj fazi (3-6 tjedana) liječenja stroncijevim ranelatom s osipom, temperaturom, limfadenopatijom, leukocitozom i štetnim učincima na jetru bubrege i pluća.

Kalcitonin i.m., s.c. ili kao nazalni spray (Miacalcic 200 IU®) smanjuje incidenciju vertebralnih prijeloma (28). Indiciran je nakon svježeg vertebralnog prijeloma kao analgetik u prvih 2-3 mjeseca. Može izazvati crvenilo lica, mučninu ili iritaciju sluznice nosa.

### Zaključak

Primjeren unos Ca i vitamina D3, primjerena fizička aktivnost i farmakološka terapija u kojoj su bisfosfonati u tjednom ili rjeđem doziranju lijekovi prvog izbora imaju pozitivne učinke na smanjenje rizika nastanka vertebralnih i nevertebralnih prijeloma. Uspješnost te-

Teriparatid (Forteo®) u dnevnoj dozi od 20  $\mu\text{g}$  s.c. prevenira vertebralne prijelome i nevertebralne prijelome (slabija čvrstoća dokaza za prijelom kuka), a indiciran je u teškoj osteoporozi nakon 2 ili više prijeloma (29). Liječenje se provodi do 18 mjeseci. Nije definiran učinak na kortikalnu kost. Može dovesti do vrtoglavice, dispneje, urtikarije, kao i lokalnih kožnih reakcija na mjestu uboda.

Značajna sastavnica liječenja svih bolesti, a poglavito kronične i asimptomatske bolesti kao što je osteoporoza je adherencija bolesnika liječenju. Slaba adherencija je povezana sa smanjenim povišenjem vrijednosti BMD-a ili promjene biljega koštane pregradnje u odnosu na očekivane, što za posljedicu ima povišenje rizika za frakture (30). Stoga je potrebno nastojati poboljšati adherenciju liječenju gdje, uz učestalost doziranja, najvažniju ulogu imaju dobra komunikacija bolesnik-liječnik i monitiranje bolesnika.

rapije prati se denzitometrijom skeleta najranije nakon 1,5-2 godine, u bolesnika s visokim rizikom za frakture i češće, a iz posebnih razloga može se periodično pratiti radiološka progresija (kralježnica), te biljezi koštane pregradnje (nakon 3-6 mjeseci primjene).

### Literatura

1. Kanis J, Borgstrom F, De Lart C. i sur. Assessment of fracture risk. *Osteoporosis International* 2005; 16:581-589.
2. Grazio S, Koršić M, Jajić I. Prevalence of vertebral fractures in an urban population in Croatia aged fifty and older. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117:42-47.
3. Geusens P, Autier P, Boonen S, Vanhoof J, Declerck K, Raus J. The relationship among history of falls, osteoporosis, and fractures in postmenopausal women. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83:903-906.
4. Bischoff HA, Stakelin HB, Dick W. i sur. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Min Res* 2003; 18: 343-351.
5. Larsen ER, Masekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Min Res* 2004; 19:370-378.
6. Drinkwater BL. Weight-bearing exercise and bone mass. *Phys Med Rehabil Clinics NA* 1995; 6:567-578.
7. Gleeson PB, Protas EJ, LeBlanc A. i sur. Effects of weight lifting on bone mineral density in premenopausal women. *J Bone Miner Res* 1990; 5:153.
8. Rockwell JC, Sorensen AM, Baker S. i sur. Weight training decreases vertebral bone density in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 988-993.
9. Cavanaugh DJ, Cann CE. Brisk walking does not stop bone loss in postmenopausal women. *Bone* 1988; 9:201.
10. Bonaiuto D, Shea B, Iovine R. i sur. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3):CD000333.
11. Cooper C, Barker DJP, Wickham C. Physical activity, muscle strength, and calcium intake in fracture of the proximal femur in Britain. *Br Med J* 1988; 297:1443.
12. Paganini-Hill A, Chao A, Ross RK. i sur. Exercise and other factors in the prevention of hip fracture: The Leisure World Study. *Epidemiology* 1991; 2:16.
13. Roux C, Briot K, Horlait S, Varbanov A, Watts NB, Boonen S. Assessment of non-vertebral fracture risk in post-menopausal women. *Ann Rheum Dis* 2007; doi:10.1136/ard.2006.064071.
14. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis Int* 2008; 19:385-397.
15. Kanis JA, Burlet N, Cooper C. i sur. u ime European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2008; 19:399-428.
16. Black DM, Thompson DE, Bauer DC. i sur. (FIT Research Group). Fracture risk reduction with alendrona-

te in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-4124.

17. Black DM, Cummings SR, Karpf JA. i sur. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-1541.

18. American College of Rheumatology. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. ACR Ad hoc committee on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496-1503.

19. Harris ST, Watts NB, Genat HK. i sur. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344-1352.

20. Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporosis Int* 2007;18:25-34.

21. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C. i sur. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Min Res* 2004;19:1241-1249.

22. Reginster JY, Adami S, Lakatos P. i sur. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:654-661.

23. Eisman JA, Civitelli R, Adami S. i sur. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol* 2008;35:488-497.

24. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL. i sur. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Min Res* 2005;20:141-151.

25. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD. i sur. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3609-3617.

26. Meunier PJ, Roux C, Seeman E. i sur. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-468.

27. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC. i sur. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 2816-2822.

28. Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K. i sur. (PROOF Study Group). A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of osteoporotic Fractures Study. *Am J Med* 2000;109:267-276.

29. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR. i sur. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-1441.

30. Reginster JY, Rabenda V. Adherence to anti-osteoporotic treatment: does it really matter? *Future Rheumatol* 2006;1:37-40.

<sup>1</sup>Klinika za plućne bolesti "Jordanovac" ♦ Jordanovac 104 ♦ 10000 Zagreb

<sup>2</sup>Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

## DIJAGNOSTIKA LATENTNE TUBERKULOZE (TB) ODRASLIH CIJEPLJENIH BOLESNIKA (BCG) U HRVATSKOJ PRIJE UVOĐENJA TERAPIJE ANTAGONISTIMA FAKTORA TUMORSKE NEKROZE

### DIAGNOSTICS OF LATENT TUBERCULOSIS (TB) IN ADULT VACCINATED PATIENTS (BCG) IN CROATIA BEFORE INTRODUCTION OF TUMOR NECROSIS FACTOR ANTAGONIST THERAPY

Sanja Popović-Grle<sup>1</sup> ♦ Đurđica Babić-Naglić<sup>2</sup>

#### Sažetak

Tuberkuloza (TB) je realna komplikacija tijekom liječenja inhibitorima TNF $\alpha$  i u svakog bolesnika neophodna je preterapijska obrada s ciljem otkrivanja rizika reaktivacije latentne infekcije ili nove zaraze mikobakterijem tuberkuloze. Prema novim saznanjima u imunokompromitiranih bolesnika, u slučaju negativnog PPD nalaza, uputno je u razmaku od 7 dana ponoviti PPD test još jedan put (booster PPD). Induracija od 5 mm i više predstavlja patološki nalaz koji nalaže imunološku dijagnostiku i daljnju

detaljnju obradu/liječenje u suradnji s pulmologom. U svakog bolesnika s rizikom TB indicirana je kemoprofilaksa izonijazidom, 5 mg/kg TT dnevno kroz 6 mjeseci. Anti-TNF terapija može se započeti najranije nakon 2 mjeseca kemoterapije TB. Čini se da monoklonska anti-TNF protutijela u odnosu na solubilni receptor predstavljaju veći rizik za reaktivaciju latentne dok svi imaju podjednak rizik za novonastalu zarazu TB. Bez obzira na spomenute razlike u svih bolesnika mora se isključiti rizik TB.

#### Ključne riječi

latentna tuberkuloza, anti TNF $\alpha$  terapija

#### Summary

Tuberculosis is now well known adverse event during anti-TNF $\alpha$  therapy and screening for TB is highly recommended before the administration of anti-TNF blockers. The purpose of screening is to assess the risk of reactivation of latent TB or new infection with mycobacterium tuberculosis. Skin test for TB with induration of 5 mm and more is considered positive. Negative skin test in immunocompromised persons does not exclude latent infection and booster testing after 7 days is suggested. All patients with any suspicious or unclear

skin testing (PPD > 5 mm on initial or booster testing) need immunologic diagnostic approach. Patients with confirmed risk for TB must take chemoprophylaxis for 6 months (isoniazid 5 mg per kilogram of body weight). Anti-TNF therapy could be started after 2 months of chemotherapy. All 3 anti-TNF biologics have the same risk of new TB infection and it seems that monoclonal antibodies have some higher risk for reactivation of latent TB. Anyhow for all biologics the same pre-therapy screening procedure is strongly recommended.

#### Key words

latent tuberculosis, anti TNF $\alpha$  therapy

#### Uvod

Faktor tumorske nekroze alfa (TNF $\alpha$ ) je pluri-potentni citokin koji se javlja u stabilnom trimernom transmembranskom obliku te solubilnoj monomernoj i

trimernoj formi. Veže se za 2 receptora, TNFR1 (p55, CD120a) i TNFR2 (p75, CD120b) koji se ispoljavaju na više vrsta stanica. Stimulacija TNFR1 izaziva apop-

prim.dr.sc. Sanja Popović-Grle

Klinika za plućne bolesti "Jordanovac" ♦ Jordanovac 104 ♦ 10000 Zagreb

tozu i proliferaciju, a TNFR2 proliferaciju stanica i čini se da je manje potentan receptor (1). Faktor tumorske nekroze najvažniji je proupalni citokin u biologiji reumatoidnog artritisa (RA) i upalnih bolesti crijeva. Fiziološka uloga TNF $\alpha$  je regulacija imunog odgovora, dok je u upalnim bolestima odgovoran za rasplamsavanje i perpetuaciju upale. Izaziva apoptozu stanica, staničnu proliferaciju i diferencijaciju, podržava upalu, sudjeluje u rastu i uništavanju tumora te viralnoj replikaciji. Hiperprodukcija TNF $\alpha$  utvrđena je u brojnim upalnim bolestima i tumorima. Biotehnoški razvoj omogućio je stvaranje inhibitora TNF $\alpha$  koji su promijenili ishod liječenja RA. Od 2006. godine u Hrvatskoj su na raspolaganju tri antagonista TNF $\alpha$  koji se u svijetu više od 10 godina uspješno primjenjuju u liječenju RA i upalne bolesti crijeva. Etanercept je solubilni receptor (p75) TNF $\alpha$ , a infliksimab i adalimumab su monoklonska protutijela koja inhibiraju solubilni i transmembranski TNF $\alpha$ . Svi su podjednako djelotvorni kod RA (2,3) dok su kod upalnih bolesti crijeva kao što je Mb. Chron učinkovita samo protutijela. Vežanjem protutijela (infliksimab, adalimumab) za transmembranski TNF aktivira

### **Infekcija tuberkuloze**

Danas je na Zemlji 1/3 stanovništva zaražena bacilom tuberkuloze. Svake godine oboli novih 8 milijuna bolesnika od tuberkuloze, a oko 3 milijuna umire. I u sadašnje vrijeme tuberkuloza pripada krugu od 10 vodećih bolesti. Nakon susreta s infektivnim bolesnikom infekcija tuberkulozom nastaje u 30% slučajeva. Od ukupnog broja inficiranih u 5-10 % razvit će manifestna bolest, u njih polovice unutar dvije godine, a u druge polovice bilo kada u životu. Da li će se latentna infekcija pokrenuti i postati izražena bolest razviti ovisi o veličini infektivne doze bacila tuberkuloze te o obrambenim mehanizmima inficirane osobe. Hrvatska pripada krugu zemalja sa srednje visokom incidencijom TB, 2006. godine iznosila je 25/100.000 stanovnika. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je od 1993. godine kreirala novu strategiju kontrole tuberkuloze, nazvanu DOTS (Directly observed therapy short course) strate-

### **Anti-TNF $\alpha$ terapija**

U tuberkuloznoj infekciji citokin TNF $\alpha$  povećava fagocitnu sposobnost makrofaga da neutralizira mikobakterije te sudjeluje u formiranju granuloma, koji sekvestriraju zahvaćeno tkivo i ograničavaju širenje bacila tuberkuloze. U bolesnika na anti-TNF $\alpha$  terapiji povećana je incidencija tuberkuloze te se smatra da iznosi 449/100.000 bolesnika (10). U bolesnika s RA u Koreji TB je češća 8,9 puta, dok je u bolesnika s RA koji primaju infliksimab češća čak 30,1 puta (11). Prema podacima od prije nekoliko godina (tada adalimumab još nije bio odobren) izračunat je rizik granulomatozne infekcije

se kaskada komplementa i apoptoza stanica. Kaskada komplementa inducira oslobađanje intracelularnih mikroorganizama (4), a apoptoza stanica uništava i veći dio intracelularnih bakterija (5). Limfotoksin ili TNF- $\beta$  je citokin iz skupine TNF koji se veže za oba receptora i etanercept ga inhibira. Limfotoksin je odgovoran za lokalno stvaranje granuloma i njegova neutralizacija može izazvati odgođen granulomski odgovor organizma te izloženost infekciji (6).

U kontroliranim kliničkim istraživanjima i bazama podataka s prijavljenim nuspojavama zabilježena je povećana pojavnost granulomskih infektivnih bolesti u bolesnika koji se liječe anti-TNF preparatima. Među njima najvažnija je i najčešća tuberkuloza (TB) koja nastaje zbog reaktivacije latentne TB ili novonastalom zarazom. Infliksimab i adalimumab su monoklonska protutijela koja se vežu za transmembranski TNF i mogu razoriti granulome što znači diseminaciju uzročnika i aktivnu TB. Etanercept ima manju sposobnost vezanja za transmembranski TNF i smatra se da ima nešto manju mogućnost reaktivacije latentne TB. Kod sva tri lijeka jednak je rizik infekcije de novo.

gija (7). Ova strategija iznimno je važna u sprječavanju multirezistentnih bacila tuberkuloze (MDR-TB Multi drug-resistant tuberculosis), kao i novih još otpornijih oblika (XDR-TB Extensivly (or Extreme) drug-resistant tuberculosis), rezistentnih ne samo na oba glavna antituberkulotika (izonijazid i rifampicin), nego i na najmanje jedan od parenteralnih pripravaka te na neki od fluorokinolonskih lijekova (8). Upravo rizična ponašanja, koja su dovela do brzog širenja sindroma stečene imunodeficijencije (AIDS), bolesti moderne civilizacije (dijabetes, maligne bolesti, zatajivanje bubrega, autoimune bolesti) i na kraju niz kroničnih bolesti koje zahtjevaju imunosupresivnu terapiju (reumatske bolesti, upalne bolesti crijeva, intersticijske bolesti pluća, psorijaza, itd.) stavili su tuberkulozu u žarište svjetskog interesa kao značajnu globalnu javnozdravstvenu prijetnju kojoj treba odgovoriti mobilizacijom svih resursa (9).

za infliksimab koji iznosi 129 na 100000 bolesnika liječenih infliksimabom u komparaciji s 60 na 100000 liječenih etanerceptom ( $p < 0,001$ ) (12). Oblici tuberkuloze koji se javljaju tijekom terapije anti-TNF $\alpha$  su u većem postotku ekstrapulmonalni (više od 50% slučajeva) i diseminirani (u oko 25%) (13). Najkritičniji period za reaktivaciju latentne TB su prva 3 mjeseca primjene monoklonskog protutijela (12). Bioraspoloživost TNF $\alpha$  je osnovni zaštitni faktor tijekom liječenja anti-TNF lijekovima jer su za kontrolu infekcije neophodne makar i male količine TNF $\alpha$  (14). Ispravna evaluacija bolesni-

ka-kandidata za anti-TNF terapiju presudna je za sigurno liječenje. U pre-terapijskoj pripremi bolesnika važno je definirati mogućnost reaktivacije latentne TBC i potencijalne izvore nove zaraze, provesti preventivnu antituberkulotsku terapiju kod ugroženih bolesnika, odre-

diti optimalno vrijeme za uvođenje anti-TNF terapije i možda modificirati dozu TNF inhibitora (3). Sustavnim uvođenjem spomenutih preventivnih mjera bitno je smanjena incidencija reaktivacije tuberkuloze tijekom anti-TNF terapije.

### Probir bolesnika s tuberkulozom prije uvođenja anti-TNF $\alpha$ terapije

Prije primjene anti-TNF $\alpha$  terapije u svih bolesnika nužna je ocjena rizika za reaktivaciju latentne TBC i za novu zarazu u suradnji s pulmologom. Treba obratiti pozornost na postojanje respiracijskih ili općih simptoma. Također je važno da li bolesnik ima pozitivnu obiteljsku anamnezu na TB, s obzirom da je mogućnost infekcije tuberkulozom najvjerojatnija u kontaktata prvog reda (15). Također je potrebno učiniti radiološku snim-

ku pluća i tuberkulinski kožni test purificiranim proteinskim derivatom (PPD). Budući da PPD može biti lažno negativan u imunokompromitiranih bolesnika zbog bolesti i terapije (glukokortikoidi dulje od mjesec dana, metotreksat dulje od tri mjeseca) na zajedničkom sastanku Hrvatskoga reumatološkog društva i Hrvatskoga pulmološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora 2. travnja 2007. godine donesen je prvi prijedlog o algori-

Slika. Prijedlog Smjernica za dijagnostiku latentne tuberkuloze (TB) odraslih cijepljenih bolesnika (BCG) u Hrvatskoj prije uvođenja terapije anti-TNF $\alpha$   
 Figure. Proposed guidelines for diagnostics of latent tuberculosis (TB) in adult vaccinated patients (BCG) in Croatia before the introduction of anti-TNF $\alpha$  therapy

POZITIVNA osobna ili obiteljska anamneza na TB	NEGATIVNA osobna ili obiteljska anamneza na TB
PPD negativna reakcija <5 mm Booster PPD (za 7 dana) <5 mm Uredan RTG prsnog koša	
NEMA LATENTNE TB - terapija anti-TNF $\alpha$ može započeti odmah	
PPD <5 mm Patološki RTG prsnog koša	
POTREBNO UČINITI MIKROBIOLOŠKU OBRADU SPUTUMA ili drugog kliničkog uzorka PULMOLOŠKI PREGLED	
PPD pozitivna reakcija >5 mm Uredan RTG prsnog koša Potrebna imunološka dijagnostika (IGRA) MIKROBIOLOŠKA OBRADA SPUTUMA (u slučaju postojanja simptoma bolesti, kontakta s TB ili pozitivne IGRA-e)	
NALAZ IGRA-e POZITIVAN MIKROBIOLOŠKA OBRADA SPUTUMA - negativni nalazi - primjeniti kemoprofilaksu Terapija anti-TNF $\alpha$ može započeti nakon 2 mjeseca provedene kemoprofilakse	
NALAZ IGRA-e NEGATIVAN Terapija anti-TNF $\alpha$ može započeti odmah	
NALAZ POZITIVAN U KULTURI iz kliničkog uzorka na <i>M. tuberculosis</i> Započinje liječenje TB četvornom kombinacijom lijekova (DOTS) Terapija anti-TNF $\alpha$ može započeti nakon 2 mjeseca provedene inicijalne terapije tuberkuloze, pri čemu se i ATL nastavlja prema DOTS-u	
PPD se izvodi u svih bolesnika, ali se rezultat ne može interpretirati sa sigurnošću ukoliko terapija reumatoidne bolesti nije prekinuta dulje od: kortikosteroidi >1 mjesec; Metotreksat i ostala imunosupresivna terapija >3 mjeseca. U tom slučaju, pored RTG toraksa, anamneze i kliničkog pregleda potrebno je učiniti serološku dijagnostiku latentne infekcije TB (IGRA).	

IGRA = Interferon Gamma Release Assay

tmu i tumačenju pretraga u kojem je PPD veći od 15 mm induracije smatran pozitivnim što je bio "preslobodan" pristup. Prema recentnim podacima iz literature i preporukama eksperata više zemalja, u imunokompromitiranih bolesnika granica je spuštana na 5 mm. U slučaju negativnog PPD testa indicirano je ponoviti kožni test za tjedan dana (moguće 1-3 tjedna) (booster PPD)(16). Po svemu sudeći imunološko testiranje iz uzorka pune krvi danas je za latentnu zarazu tuberkuloze najsigurniji način procjene rizika (17,18,19). Zbog novih spoznaja i sve većeg broja bolesnika koji se liječe TNF inhibitorima nužna je izmjena prethodnih preporuka na sljedeći način (slika), a u nekih slučajeva neophodno je imunološko testiranje za tuberkulozu.

U bolesnika koji imaju suspektanu anamnezu, pozitivnu obiteljsku anamnezu ili nejasan kožni test imunološkom dijagnostikom (IGRA - Interferon Gamma Release Assay: Elispot T-spot.TB ili Quantiferon®) se sa velikom sigurnošću može otkriti latentna TB. Za ovu dijagnostiku koristi se puna krv bolesnika, koja se stimulira antigenima specifičnim za bacil tuberkuloze (ESAT-6 ili CFP-10). Aktivirane efektorne stanice ubrzo izlučuju interferon (IFN- $\gamma$ ). Ovim se testovima detektira pozitivan nalaz, što je dokaz o postojanju infekcije tuberkulozom, koji je specifičniji i senzitivniji od PPD (20).

### Zaključak

Tuberkuloza je realna komplikacija tijekom liječenja inhibitorima TNF $\alpha$  i u svakog bolesnika potrebna je preterapijska obrada s ciljem otkrivanja rizika reaktivacije latentne infekcije ili nove zaraze. Prema novim saznanjima, ako je PPD test negativan, poželjno je ponoviti PPD test s razmakom od 7 dana (booster PPD). PPD s indura-

IGRA testovi specifični su i u populaciji koja je primila BCG vakcinu (21). Infekcija tuberkulozom ne znači da bolesnik ima bolest (manifestnu) tuberkulozu. Ukoliko bolesnik ima pozitivan imunološki test na tuberkulozu, indicirano je provesti kemoprofilaksu izonijazidom 5 mg/kg TT kroz 6 mjeseci, što značajno snižava rizik reaktivacije tuberkuloze u inficiranih osoba (22). Najbolje je u potpunosti završiti profilaksu, a zatim primijeniti TNF antagonist. Ukoliko zbog aktivnosti RA nije moguće provesti puni ciklus prevencije smatra se da se anti-TNF terapija može primijeniti 1-2 mjeseca nakon početka tuberkulostatske terapije (23). Gotovo svi objavljeni slučajevi tuberkuloze nakon započinjanja anti-TNF $\alpha$  terapije (oko 98%) manifestiraju se unutar prvih 6 mjeseci po započinjanju liječenja (23), a većina od njih u prva tri mjeseca. Zbog toga bi bilo korisno učiniti pulmološki pregled i obradu prije započinjanja anti-TNF $\alpha$  kao i nakon tri mjeseca redovite aplikacije lijeka.

Poštivanje dogovorenih pretraga u smislu aktivnog traženja infekcije tuberkuloze prije započinjanja liječenja anti-TNF $\alpha$  terapijom u većini je zemalja snizilo pojavnost manifestne TB čak do 90% u odnosu na razdoblje aplikacije ove terapije bez ciljanog probira na TB (24). Stoga je interdisciplinarna suradnja pulmologa i ostalih specijalista koji indiciraju anti-TNF $\alpha$  terapiju nužna.

cijom od 5 mm i više je patološki nalaz koji nalaže imunološku dijagnostiku i daljnju detaljnu obradu/liječenje u suradnji s pulmologom. U svakog bolesnika s rizikom TB indicirana je profilaksa izonijazidom, 5 mg/kg TT dnevno kroz 6 mjeseci. Anti-TNF terapija može se započeti najranije nakon 1-2 mjeseca kemoterapije TB.

### Literatura

1. Sprang SR. Structure and function of tumor necrosis factor at the cell surface. U: Bradshaw R, Dennis E, ur. *Handbook of cell signaling*. Academic Press. 2003;pogl. 48:275-80.

2. Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, Geborek P, Danneskiold-Samsøe B, Saxne T. The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR50 response in three randomized controlled trials on established rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Scand J Rheumatol* 2007;36:411-7.

3. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Calabozo M, Urkaregi A, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:52.

4. Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, Ghayeb J. Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF- $\alpha$

and activates immune effector functions. *Cytokine* 1995;7:251-9.

5. Lügering A, Lebedez P, Koch S, Kucharzik T. Apoptosis as a therapeutic tool in IBD? *Ann N Y Acad Sci* 2006;1072:62-77.

6. Harashima S, Horiuchi T, Hatta N, Morita C, Higuchi M, Sawabe T, Tsukamoto H, Tahira T, Hayashi K, Fujita S, Niho Y. Outside-to-inside signal through the membrane TNF-alpha induces E-selectin (CD62E) expression on activated human CD4+ T cells. *J Immunol* 2001;166:130-6.

7. Resolution WHA44.8 Tuberculosis control programme. In: *Handbook of resolution and decisions of the World health Assembly and the Executive Board*. Volume III. 3rd ed. (1985-1992). Geneva: World Health Organization. 1993. (WHA44/1919/REC1).

8. Futin J. The clinical management of drug resistant tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13(3):212-7.

9. Popović-Grle S. Tuberkuloza kao globalni problem. U: Popović-Grle S, ur. *Tuberkuloza-ponovni izazov liječnicima na početku trećeg tisućljeća*. Zagreb: Klinika za plućne bolesti "Jordanovac", Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske, Institut Otvoreno društvo Hrvatska. 2004.
10. Sichelidis L, Settas L, Spyrtatos D, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10(10):1127-32.
11. Seong SS, Choi CB, Woo JH. et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effect of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2007;34(4):706-11.
12. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004;38:1261-5.
13. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
14. Marino S, Sud D, Plessner H, Lin PL, Chan J, Flynn JL, Kirschner DE. Differences in reactivation of tuberculosis induced from anti-TNF treatments are based on bioavailability in granulomatous tissue. *PLoS Comput Biol* 2007;3:1909-24.
15. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske. *Naputak za suzbijanje i spriječavanje tuberkuloze*. Zagreb. 1998.
16. Casas S, Gasch O, Lora-Tamayo J, Reina D, Joanola X, Gonzalez L, Guerra M, Santin M. Assessment and management of tuberculosis infection in patients due to start anti-TNF $\alpha$  treatment. *CMI* 2007;13 (S1):Abstr. 1732-310.17th ECCMID/25th ICC.
17. Beglinger C, Dudler J, Mottet C, Nicod L, Seibold F, Villiger PM, Zellweger JP. Screening for tuberculosis infection before the initiation of an anti-TNF-alpha therapy. *Swiss Med Wkly* 2007;137:620-2.
18. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: controlling tuberculosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1169-1227.
19. Ledingham J, Wilkinson C, Deighton C. British Thoracic Society (BTS) recommendations for assessing risk and managing tuberculosis in patients due to start anti-TNF $\alpha$  treatments. *Rheumatology* 2005;44:1205-6.
20. Sellam J, Hamdi H, Roy C. et al. Comparison of in vitro-specific blood tests with tuberculin skin test for diagnosis of latent tuberculosis before anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1610-15.
21. Soborg B, Andersen AB, Larsen HK. et al. Detecting a low prevalence of latent tuberculosis among health care workers in Denmark detecting by M. tuberculosis specific IFN-gamma whole-blood test. *Scand J Infect Dis* 2007;30:554-9.
22. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-47.
23. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, Vinh DC. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003;3:148-55.
24. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumour necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003;48:2122-7.

Staroslavenski institut ♦ Demetrova 11 ♦ 10000 Zagreb

## PODAGRA U "CAUSAE ET CURAE" HILDEGARDE IZ BINGENA O 910. OBLJETNICI SVETIČINA ROĐENJA

Marija-Ana Dürrigl

Podagra je u europskoj medicinskoj, ali i umjetničkoj literaturi jedna od najčešće tematiziranih bolesti, a od reumatskih je bolesti najčešće spominjana, od antike do u 19. stoljeće. Prvi su opisi podagre nastali iz pera antičkih autora, primjerice Hipokrata i Rufa iz Efeza. Hipokratu se pripisuje i naziv "podagra" za urički artritis na nožnom palcu. Zarana je primijećeno kako na pojavu bolest mogu utjecati pretjerano uzimanje hrane i alkohola (1). Poznati aforizam o tome kako je podagra kći Bakha i Venere pripisuje se Galenu. Stoljećima se podagra povezivala s imućnima i neumjerenima, s pijancima i proždrljivcima, s pripadnicima više aristokracije i okrunjenim glavama. Celzo spominje kako je većina rimskih careva bolovala od podagre. Kasnije nije bilo značajnijih prinosa poznavanju te bolesti, sve dok je Thomas Sydenham (koji je sam bolovao od gihta) godine 1683. nije podrobno opisao i izdvojio od drugih oblika upale zglobova.

U antici je međutim bilo i literarnih tekstova o gihtu, npr. iz pera Vergilija, Juvenala, Ovidija i Seneke. U hrvatskoj književnosti najstariji opis iz laičkog pera je latinsko prenje između podagre i pauka s početka 15. stoljeća (2), a hrvatske su stihove o guti pisali i naši renesansni pjesnici, npr. Nikola Nalješković.

Čitajući pak tekstove iz srednjega vijeka, medicivist i liječnik nemalo će se iznenaditi kad naiđe na opus svete Hildegarde iz Bingena. U njezinoj se vrlo raznorodnoj ostavštini nalaze i medicinski tekstovi, što je zacijelo iznimna pojava ako se zna da ih je pisala žena - još k tome redovnica! - bez formalnog medicinskog obrazovanja. Ona je neliječnik koji međutim piše jedno vrlo sustavno medicinsko i prirodno-filozofijsko djelo.

Sveta Hildegarda iz Bingena (1098.-1179.), vjerojatno je jedna od najpoznatijih žena srednjega vijeka. Rođena u plemićkoj obitelji, s oko 14 godina ušla je u samostan. Tamo je stekla znatno (premda kao žena neformalno) obrazovanje, a 1136. postala je opaticom (nadstojnicom) samostana na Disibodenbergu i Rupertsbergu. U petom deceniju života počela je zapisivati vizije koje je doživljavala već od djetinjstva; sačuvane su tri opsežne knjige vizija. Uz njih je pisala poeziju, dramska djela, hagiografije, glazbu i brojna pisma, a pretpostavlja se kako je sama sudjelovala u ukrašavanju rukopisa minijaturama (3).

Hildegardina djela s medicinskim sadržajem nastala su između 1150. i 1160. godine. To su kompilacije antičkog nasljeđa, pučke empirijske predaje i benediktinske tradicije. Upravo su benediktinci odigrali ključnu ulogu u razvoju tzv. *samostanske medicine* na europskom Zapadu (4). Iz Hildegardinih je djela moguće zaključiti kako je imala pristup grčkim i arapskim medicinskim djelima (dakako, najvjerojatnije u latinskim prijevodima), ali i iznimnu sposobnost zapažanja i snažan osjećaj empatije. Izvornici njezinih medicinskih djela nisu sačuvani, iz 13. stoljeća potječe djelo nazvano "Causae et curae" ("Uzroci i načini liječenja") (5). U njemu Hildegarda povezuje upute za liječenje raznih bolesti i tegoba s poetičnom slikom stvaranja svijeta i spasenjske povijesti čovječanstva. Empirijsko i religiozno u nje su uvijek povezani. Djelo počinje prikazom stvaranja svijeta i čovjeka. Čovjek je zbog praroditeljskoga Adamova grijeha podložan bolestima i propadanju, piše Hildegarda (na tragu sv. Augustina). Bolest je po njezinu shvaćanju pogreška u samom biću čovjeka, egzistencijalni nedostatak. Zadaća liječenja stoga je *restitutio*, povratak na izvorno zdravlje - dakako, s takvoga stajališta, liječenje ne uključuje samo "tjelesnu" pomoć, ljekovite pripreme (*pharmaka*) i dijetu, već i korjenitu promjenu života. Uspostava iskonskog suglasja čovjeka s Bogom ponajprije kroz odmjeren regimen života omogućuje željenu *restitutio ad integritatem*. Međutim, takav "teološki" pogled ne zastire činjenicu da su Hildegardine upute za liječenje u velikoj mjeri empiričke, racionalno zasnovane! U tom smislu očituje se njezin *holizam*, koji se žalost ponekada nekritički i anakronistički interpretira, npr. u popularnim tekstovima što se svrstavaju pod zajednički nazivnik "Hildegardina medicina" (6). Hildegarda je nesumnjivo iznimna pojava svoga vremena, ali je ujedno duboko prožeta onodobnom benediktinskom duhovnošću. Stoga u nje milosrđe (*miser cordia, caritas*) i pokora stoje u ravnopravnom odnosu s različitim konkretnim terapijskim metodama (7,8).

Do danas istraživači nisu mogli pouzdano utvrditi koji su dijelovi iz sačuvanih primjeraka "Causae et curae" potekli izravno iz Hildegardina pera, a koji su kasnije dodavani ili ekscerpirani iz njezinih bilježaka (9). Pa ipak, oni pružaju objektivni uvid u način njezina raz-

mišljanja o bolestima i liječenju - uopće o ljudskom tijelu, njegovu funkcioniranju u stanju zdravlja i bolesti. Dakako, kao kod svih tekstova iz davnih razdoblja, nije moguće govoriti o sustavnoj i jednoznačnoj "medicinskoj terminologiji" - primjer tomu je i Hildegardina uputa za pomoć kod "reume" gdje je očito da nije riječ o današnjem smislu toga pojma, već je riječ o nekakvu "tijeku" odnosno kataru iz nosa/sinusa, protiv čega treba inhalirati dim (5).

"Causae et curae" su pisane/sastavljane vrlo sustavno u četiri knjige. U prvim dvama dijelovima Hildegarda nabroja bolesti, tegobe i nedostatke. Primjerice, nastoji objasniti zašto su neki ljudi podložniji podagri od drugih. Dobrim dijelom njezina su tumačenja u skladu sa srednjovjekovnim nazorima koji su temeljeni na antičkoj humoralnoj patologiji. Ne samo po životnim navikama, već su podagri skloniji oni koji su po tjelesnom sklopu "nježnoga mesa" i vlažni, meki, spužvasti. U njih je višak topline i vlažnosti, dakle je odnos tjelesnih kvaliteta poremećen. Osobe koje jedu velike količine začinjene hrane sklone su podagri. S druge strane, žene su manje podložne toj bolesti jer se one redovito mjesечно čiste; taj je nazor vrlo sličan jednom od tzv. Hipokratovih aforizama o podagri ("Žena ne dobiva giht dok ne izgubi mjesečnicu") (10).

Treći i četvrti dio "Causae et curae" posvećeni su liječenju. To nije "lječaruša", nisu konkretne recepture s točnim uputama oko količine i načina spravljanja ljekarija. "Causae et curae" mnogo su šire i dublje koncipirane. U skladu s humoralnom patologijom, bolest je uzrokovana *dikrazijom*, tj. poremećajem *eukrazije*, odnosno ravnoteže među tjelesnim tekućinama (krv, sluz,

crna i žuta žuč) i kvalitetama (toplo-hladno, suho-vlažno). Poremećaji mogu biti u raznim kombinacijama, pa se različito očituju, što će dovesti do pojave različitih bolesti. Stoga, ako je poremećaj "mlačan i pjenast", dovest će do pojave podagre. Današnji reumatolog lako uočava kako se pod tim terminom krije veći broj tegoba što zahvaćaju udove, a ne samo ono što se danas smatra ulozima ili "gihtom".

U drugoj knjizi "Causae et curae" Hildegarda ovako tumači nastanak ili uzrok podagre: "In quo autem humidum siccum excedit et tepidum siccum et spumam,

que restant hic, aduersa pati potest apud se ipsum et apud alios homines et tristis in mente sua et magnam iram not habet, sed utilis in moribus suis est, sed nec ualde infirmus est, preter quo aliquando a peste, que dicitur gutta, fatigatur; et longeuus erit." U onih dakle ljudi u kojih prevladava kvaliteta vlažnoga i mlakoga, bit će time određena njihova narav, bit će tužni i neće se gnjeviti, osim kad ih katkada izmuči kuga koja se naziva gutom; bit će dugovječni (5). Dakako, nije sasvim jasno što bi točno ta *pestis* (!) koja se naziva *gutta* bila. Međutim, vrlo je zanimljivo kako Hildegarda upotrebljava izraz *pestis*, jer ta riječ u starini znači



svaku zaraznu bolest, ne samo kugu!

U istom dijelu knjige Hildegarda tvrdi o podagri: "Ille uero, qui molles carnes et delicatas in corpore suo habet et qui diuersos et delicatos cibos frequenter comedit, podagram facile incurrit." "Onaj pak koji u svom tijelu ima mekano i nježno meso i često jede različita raskošna jela, lako naleti na podagru." Hildegarda razrađuje tu misao, tvrdeći kako oni koji imaju mekanu i nježnu tjelesnu građu, neumjerenošću u slasnu jelu čine sebi veliku štetu, pa često obolijevaju od gute. Nai-

me, “mali humores superhabundanter in eius inindant et crescunt” - otrovne, škodljive tekućine koje takve osobe u sebi imaju uzimanjem nezdrave hrane umnažaju se i rastu, a kako ne mogu napustiti tijelo, spuštaju se u donje ekstremitete, u potkoljenice i stopala i tamo začinju bolest: “ad inferiora descendunt et in cruribus ac in pedibus eorum insanire incipiunt.” (5).

Nastavljajući na podagru, u sljedećem odsječku piše: “Sed est fistula quoddam genus podagre. Nam fistula de malis et superfluis humoribus nascitur, quia, cum mali et superflui humores in homine superhabundant, ad aliquem locum corporis eius transeunt uel ad crura seu ad pedes illius descendunt, et ibi acumine superfluitatis sue cutem eius perforant et paulatim effluunt...” (5) “No fistula je neki rod podagre. Naime fistula nastaje od loših i obilnih tekućina, jer kad se loše i obilne tekućine preliju, prelaze na neko mjesto u tijelu, silaze ili u potkoljenice ili u stopala i tu vrškom preteka tekućine probodu njegovu kožu i pomalo istječu.” Fistulu, dakle, svrstava u rod podagre, a kod prevelike koncentracije škodljivih tvari (“mali et superflui humores”) one počinju izlaziti kroz kožu. Njeno je zapažanje bilo točno jer golemi tof u glavici prve metatarzalne kosti ili u pripadnoj sluznoj vreći doista često perforira kožu i mliječno-bijeli polutekući sadržaj izlazi kao iz fistule. I opet je uzrok pojave fistule višak i iskvarenost tjelesnih tekućina.

Na drugom mjestu u istom dijelu “Causae et curae” Hildegarda savjetuje bolesnicima koji pate od teške gute, odnosno koji su zbog gute paralizirani (“Homo, qui de gutta paralyssi fatigatur...”) da, sve dok opet ne ojačaju, ne uzimaju vina ili piva, već da žive na strogoj dijeti od tople vode i kruha (5). I opet ista formula-cija, o “peste que dicitur gutta”!

U III. pak knjizi “Causae et curae” Hildegarda daje savjete oko primjene ljekovitih sastojaka kao pomoći protiv određenih bolesti ili tegoba. Tako kod akutnog napada ona savjetuje: “Homo, qui in cruribus et in pedibus suis podagram sentit et inde dolet, cum idem dolor recens est, ille plurima cornua uel uentosas cruribus suis circumponat, scilicet a talo incipiens absque incisione cutis, ut humores sibi attrahant, et deinde a loco illo auferat et ea superius ponat, quatinus iterum ibi subteriores humores sibi attrahant. Et sic faciat cutem non insciendo nec rumpendo, usque dum ad nates suos perueniat; postquam autem hoc modo ad nates peruenierit, ligamen in superiori parte genu sibi circumponat, ne humores, quos cornibus illuc contraxit, rursus descendant, et mox in confinio dorsi et posteriorum cum cornibus aut uentosis scarificando sanguinem et malos humores emittat. Sic autem faciat, et dolor podagre illius cessabit.” (“Čovjek koji u svojim listovima i stopalima osjeća podagru i stoga boluje, kad je ta bol svježja neka oko svojih listova stavi veći broj rogova i vantuzu od gležnja počevši, a bez zarezivanja kože, da u se-

be povuku tekućine, a potom ih s onoga mjesta makne i postavi više nekoliko puta, kako bi u sebe uvukli tekućine iz dubine. I tako neka čini ne zarezujući kožu sve dok ne dospije do stražnjice. Pošto je pak na taj način stigao do stražnjice neka si obavije zavoj oko gornjeg dijela koljena kako se ne bi tekućine što ih je rogovima onamo skupio spustile nazad. I potom u području leđa, grebuci kožu rogovima i vantuzama neka ispušta krv i otrovne tekućine. Tako neka čini i bol će popustiti.”) Nadalje preporučuje uzimanje praha od nevena, đumbira i papra natašte, a na to čašu vina. Ipak, općenito zaključuje kako je fistule i podagru teško liječiti i kako se oboje češće ponavlja.

Za osobu koja pati od bolesti “gutta, id est gith”, Hildegarda daje detaljne naputke o tome kako pripremiti ljekoviti oblog: kombinaciju jedne doze peršina i četiri puta toliko rute valja ispeći u maslinovu ulju (ili kozjem loju) i tu toplu smjesu poput obloga staviti na bolno mjesto. Osim iskustva o korisnosti tih sastojaka, Hildegarda je smatrala da svaku tegobu valja liječiti tako da se primijeni nešto što je suprotno kvalitetama uzroka. Ne samo ljudi, već svaka biljka, životinja i mineral imaju kvalitete kao suho-vlažno, toplo-hladno, pa se primjenjuju upravo zbog tih osobina, kako bi se njima “nadvladalo” negativno ili škodljivo svojstvo koje je u bolesnika prisutno. Peršin je hladan dok je ruta suha (pa adstringentno djeluje na škodljive sokove gute), dakle njihove kvalitete suho i hladno kombiniraju se da nadvladaju “mlakost i vlažnost” podagre. Ulje ima ulogu prijenosnika i otapala što istovremeno ublažava tegobe (“simul temperantur”). Latinski naziv *gutta* za podagru javlja se upravo u 12. stoljeću (10), pa je razvidno kako je Hildegarda “moderna” u uporabi terminologije. To pak osobito vrijedi za njemački termin *Gicht* što ga Hildegarda piše kao *gith*; pretpostavljamo kako je ona bila među prvima koja je upotrijebila taj termin u jednom medicinskom tekstu.

Ovim prikazom željeli smo reumatolozima skrenuti pozornost na jedno, u nas gotovo nepoznato, djelo koje iskače iz sveukupne - medicinske i umjetničke - literature o podagri ili “guti”, jer ga je napisala jedna benediktinka u 12. stoljeću. Današnjem liječniku isticanje povezanosti empirijskoga s vjerskim djeluje strano, ali ako se iz toga izlušte neki elementi “kliničke slike” bolesnika i “terapijske upute”, iz njih progovara određeno praktično iskustvo. Stoga se ne bi moglo tvrditi kako je Hildegarda bila posve u krivu.

Djelo svete Hildegarde iz Bingena progovara iz jednoga dramatičnog vremena koje se doima pomalo tajanstvenim. Njezina su zapažanja s jedne strane duboko ukorijenjena u tradiciju samostanske medicine (čiji je vjerojatno posljednji značajni predstavnik bila upravo Hildegarda) (11,12) ali su i vrlo individualno promišljanje o čovjeku u spasenjskoj povijesti svi-

jeta. Najznačajnija je kvaliteta "Causae et curae" povezivanje teologije i medicinske djelatnosti, duhovnoga s praktičnim. Hildegardu zanima najširi kontekst u koji može smjestiti uzrok i pojavu bolesti te različite načine na koje se bolesti mogu izliječiti. U temelju je Hil-

degardina medicinskog djela za ono doba revolucionaran stav: Čovjek je pozvan na suradnju (!) s Bogom u odnosu su-stvaranja boljega sebe i boljega svijeta. A liječenje kao spoj konkretne terapije i *conversio morum* bitan je dio toga odnosa.

### Literatura

1. Rodnan GP, Bendek TG. Ancient therapeutic arts in the gout. *Arthritis Rheum* 1963;6:317-340.
2. Čunović S. *Urični artitisi-giht-podagra-ulozi*. Zagreb: Medicinska naklada. 2000:2-6.
3. Newman B, ur. *Voice of the Living Light: Hildegard of Bingen and Her World*. Berkeley - Los Angeles: University of California Press. 1998.
4. Ackerknecht EH. *Therapie von den Primitiven bis zum 20. Jahrhundert*. Stuttgart: Ferdinand Encke. 1970.
5. Moulinier L, ur. *Beate Hildegardis Cause et Cure*. Berlin: Akademie Verlag. 2003.
6. Breindl E. *Velika knjiga o zdravlju sv. Hildegarde iz Bingena*. Prev. I. Gočev. Đakovo: Karitativni fond UPT. 1997.
7. Rath P. Hildegard von Bingen, Natur- und Heilkunde. ([www.abtei-st-hildegard.de/hildegard/werk/heilkunde.php](http://www.abtei-st-hildegard.de/hildegard/werk/heilkunde.php)).
8. Glaze FE. Medical Writer. U: Newman B, ur. *Voice of the Living Light: Hildegard of Bingen and Her World*. Berkeley: University of California Press. 1998: 125-148
9. Schipperges H, ur. *Hildegard von Bingen. Heilkunde*. Salzburg: Otto Müller. 1992.
10. Cohen H. Gout. U: Copeman WSC, ur. *Textbook of the Rheumatic Diseases*. 2. izd. Edinburgh-London: Livingstone. 1955:348-408.
11. Dürriegl MA. Odjeci samostanske medicine u hrvatskoglagoljskim rukopisima. U: Dürriegl MA, Mihaljević M, Velčić F, ur. *Glagoljica i hrvatski glagolizam* Zagreb-Krk: Staroslavenski institut i Krčka biskupija. 2004:367-374.
12. Siraisi NG. *Medieval and Early Renaissance Medicine: An Introduction to Knowledge and Practice*. Chicago-London: Chicago University Press. 1990.

## GODIŠNJA IZBORNA SKUPŠTINA DRUŠTVA

Održana je u utorak 27. svibnja 2008. s početkom u 18,15 sati u velikoj predavaonici Hrvatskoga liječničkog zbora u Zagrebu, Šubićeva 9.

Dnevni red:

1. Otvaranje Skupštine, izbor zapisničara, ovjervitelja zapisnika i izbornoga povjerenstva

2. Prijedlog Upravnoga odbora za začasne članove Društva: profesora Ive Jajića, Zlatka Domljana i Božidara Ćurkovića

3. Izvješće Upravnoga odbora (tajničko i blagajničko) za razdoblje 2004.-2008. godine

4. Izvješće glavnoga urednika časopisa REUMATIZAM

5. Rasprava o podnesenim izvješćima

6. Usvajanje podnesenih izvješća

7. Davanje razrješnice predsjedniku, dopredsjedniku i Upravnomu odboru

8. Kandidiranje i biranje predsjednika i dopredsjednika Društva i članova Upravnoga odbora

9. Babić-Naglić Đ.: *Hrvatsko reumatološko društvo. Registar bolesnika s RA, Registar bolesnika sa spondilartritisima (SA, PsA), Registar reumatskih bolesnika na biološkom liječenju*

10. Objava rezultata izbora

11. Plan rada predsjednika za razdoblje 2008.-2012.

12. Rasprava o podnesenom planu

13. Različito

14. Domjenak

Skupštinu je vodila predsjednica Društva prof. dr.sc. Đurđica Babić-Naglić.

Nazočno 33 izaslanika.

Ad 1) Prof. Đurđica Babić-Naglić predložila za zapisničara prim. Gorana Ivaniševića, za ovjervitelje zapisnika prim. Ladislava Krapca i dr. Rossanu Čizmić, za izbornu povjerenstvo doc. Mariju Glasnović, mr.sc. Nadicu Laktašić Žerjavić i dr. Franu Grubišića. Svi prijedlozi su jednoglasno prihvaćeni.

Ad 2) Jednoglasno prihvaćen prijedlog da se za začasne članove Društva proglase profesori Ivo Jajić, Zlatko Domljan i Božidar Ćurković.

Ad 3) Prim. Ivanišević prikazao tajničko, a prim. Perić blagajničko izvješće.

Ad 4) Prim. Ivanišević prikazao izvješće o časopisu *Reumatizam* za razdoblje 2004.-2007., kao i objavljenim knjigama.

Ad 5) Prim. Krapac uočio mali postotak naplaćenih članarina i postavio pitanje statusa nazočnih na Skupštini, prihvaćeno nakon rasprave da su svi nazočni izaslanici.

Ad 6) Nazočni su prihvatili sva izvješća.

Ad 7) Dana razrješnica dosadašnjim dužnosnicima Društva.

Ad 8) Iznijet prijedlog kandidata za dužnosnike. Svaki dodatni prijedlog se upisao na glasački listić.

Ad 9) Prof. Babić-Naglić je iznijela nacrt registara Hrvatskoga reumatološkog društva: *Registar bolesnika s RA, Registar bolesnika sa spondilartritisima (SA, PsA), Registar reumatskih bolesnika na biološkom liječenju*, osvrnuvši se na u svijetu već postojeće slične registre.

Ad 10) Dr. Frane Grubišić iznosi rezultate izbora: svih 33 izaslanika Skupštine je pristupilo glasovanju: 32 listića važeća, jedan nevažeći.

Predsjednik (zaokruživao se jedan kandidat): 1. prof. Đurđica Babić-Naglić 30 glasova; 2. prof. Jadranka Morović-Vergles 2 glasa.

Dopredsjednik (zaokruživao se jedan kandidat): 1. prof. Nada Čikeš 32 glasa.

Upravni odbor (zaokruživalo se najviše pet kandidata): 1. doc. Branimir Anić 29 glasova; 2. prof. Božidar Ćurković 28 glasova; 3. prim. Zoja Gnjidić 20 glasova; 4. doc. Simeon Grazio 29 glasova; 5. dr. Marino Hanih 19 glasova; 6. doc. Tatjana Kehler 18 glasova; 7. dr. Sonja Milanović 14 glasova; 8. prof. Jadranka Morović-Vergles 27 glasova; 9. prim.mr.sc. Porin Perić 25 glasova; 10. doc. Dušanka Martinović Kaliterna 6 glasova; 11. dr. Frane Grubišić 3 glasa; 12. mr.sc. Nadica Laktašić Žerjavić 3 glasa; 13. doc. Marija Glasnović 3 glasa; 14. dr. Višnja Prus 2 glasa; 15. doc. Srđan Novak 2 glasa; 16. dr. Iva Žagar 1 glas.

Izabrani su kandidati koji su dobili natpolovičnu većinu glasova nazočnih, 17 i više glasova, tj. za predsjednicu prof. Đurđica Babić-Naglić, za dopredsjednicu prof. Nada Čikeš, za članove Upravnoga odbora: doc. Branimir Anić, prof. Božidar Ćurković, prim. Zoja Gnjidić, doc. Simeon Grazio, dr. Marino Hanih, doc. Tatjana Kehler, prof. Jadranka Morović-Vergles i prim. mr.sc. Porin Perić. Profesorica Đurđica Babić-Naglić je zahvalila na izboru u svoje i ime izabranih. Predložila je za tajnika prim. Gorana Ivaniševića, a za blagajnika prim. Porina Perića, što je prihvaćeno.

Ad 11) Predsjednica Društva prof. Đurđica Babić-Naglić je iznijela plan rada.

Ad 12) Kratka rasprava nazočnih.

Ad 13) Prim. Ladislav Krapac je potaknuo pitanje smiju li specijalisti drugih struka, osim reumatologa, propisivati diferentnu reumatološku terapiju. Nazočni su se složili da to nije prihvatljivo. Doc. Miroslav Harjaček potaknuo

raspravu oko formiranja Sekcije za dječju reumatologiju unutar Društva, što su nazočni podržali. Prim. Ivanišević je podsjetio da se Sekcija treba formirati prema Pravilniku

Društva i predložio da se tako postupi i u ovom slučaju.

Skupština završila oko 19,30 sati. Druženje je nastavljeno na domjenku u klubu HLZ-a.

## IZVJEŠĆE O RADU DRUŠTVA U RAZDOBLJU 2004.-2008. GODINE

### Godišnji kongresi

**VI. godišnji kongres HRD**, Hvar, 15.-17. listopada 2004. Predavanje u spomen Drage Čopa: Blaž Rozman i sur. "Epidemiologija i dijagnostika Sjögrenovog sindroma". Teme: spondilartropatije, kuk u reumatskim bolestima, slobodne teme. *Reumatizam* 2004;51(2):1-82. Pregledni 10, sažeci 33, autora 123.

**VII. godišnji kongres HRD**, Rovinj, 14.-16. listopada 2005. Predavanje u spomen Drage Čopa: Ivan Dobrić "Promjene kože u reumatskim bolestima". Teme: osteoartritis, bubreg u reumatskim bolestima, slobodne teme. *Reumatizam* 2005;52(2):1-97. Pregledni 11 (sponzorirani 1), sažeci 28, autora 102.

**VIII. godišnji kongres HRD**, Osijek, 20.-22. listopada 2006. Predavanje u spomen Drage Čopa: Ivo Radman "Hematološke promjene u upalnim reumatskim bolestima". Teme: osteoporoza, reumatske bolesti i trudnoća, slobodne teme. *Reumatizam* 2006;53(2):1-130. Pregledni 15, sažeci 36 (sponzorirani 2), autora 115.

**IX. godišnji kongres HRD**, Split, 19.-21. listopada 2007. Predavanje u spomen Drage Čopa: Miroslav Harjaček "Reumatske bolesti u djece - per aspera ad astra". Teme: bol u reumatskim bolestima, imunosupresija i infekcija u reumatskim bolestima, slobodne teme. *Reumatizam* 2007;54(2):1-117. Pregledni 22 (sponzorirani 13), sažeci 20, autora 104.

### Sastanci i tečajevi

**31. svibnja 2004.** HRD. Godišnja izborna skupština. Zagreb. Nazočno 54 člana. Predsjednik: prof. Božidar Ćurković 2004.-2006., prof. Đurđica Babić-Naglić 2006.-2008. Dopredsjednica: prof. Nada Čikeš, tajnik: prim. Goran Ivanišević, rizničar: mr.sc. Porin Perić. Upravni odbor: dr.sc. Branimir Anić, prim. Zoja Gnjidić, dr.sc. Simeon Grazio, dr. Mario Hanih, dr.sc. Tatjana Kehler, dr. Sonja Milanović, prof. Jadranka Morović-Vergles. Etički odbor: mr.sc. Ante Luetić, prim. Blanka Matanović, dr. Katarina Šram. Nadzorni odbor: mr.sc. Marica Brenčić-Dlesk, prim.dr.sc. Maja Dubravica, dr. Nadija Franulović-Golja. Članice u EULAR-ovim odborima: prof. Nada Čikeš (Standing Committee for Education in Rheumatology, Standing Committee for Clinical Trials) i prof. Đurđica Babić-Naglić (Standing Committee for Clinical Trials).

**10. veljače 2006.** Katedra za fizikalnu medicinu i opću rehabilitaciju Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju (KB "Sestre milosrdnice"), Klinika za re-

umatske bolesti i rehabilitaciju (KBC Zagreb - Rebroy). Zagreb. Tečaj trajnog usavršavanja: "Izvanzglobni reumatizam i srodna stanja - novosti u dijagnostici i liječenju". Voditelji: doc. Simeon Grazio, mr.sc. Porin Perić. Sudjelovali: prof. Zrinka Jajić, dr. Tomislav Nemčić, mr.sc. Nadica Laktašić Žerjavić, dr. Frane Grubišić, vft. Mateja Znika i moderatori.

**24.-25. veljače 2006.** HRD + Eli Lilly. Opatija. Nazočno 58 članova. "Prevenција u liječenju osteoporoze". Moderator: prof. Božidar Ćurković i prof. Mirko Koršić. Sudjelovali: doc. Simeon Grazio, doc. Tonko Vlak, dr. Zlatko Giljević.

**3.-5. ožujka 2006.** Desetljeće kostiju i zglobova, Hrvatsko ortopedsko društvo, Hrvatsko traumatološko društvo, Hrvatsko reumatološko društvo + MSD. Opatija. "Simpozij o osteoporozi".

**22. ožujka 2006.** Desetljeće kostiju i zglobova, HRD. Zagreb. Nazočno 87 članova. "Biološki lijekovi u reumatologiji". Moderator: prof. Božidar Ćurković. Sudjelovali: prof. Đurđica Babić-Naglić - Etanercept, doc. Branimir Anić - Infliksimab, doc. Simeon Grazio - Adalimumab. Prijedlog kriterija za propisivanje bioloških lijekova u reumatologiji.

**4. svibnja 2006.** HRD. Zagreb. Nazočno 80 članova. Predstavljanje knjige: Theodor Dürrigl, Goran Ivanišević "Reumatologija u Hrvatskoj". Sudjelovali prof. Božidar Ćurković, recenzenti prim. Vladimir Dugački i prof. Stella Fatović-Ferenčić i autori.

**4. svibnja 2006.** HRD. Godišnja skupština. Zagreb. Nazočno 80 članova. Prof. Đurđica Babić-Naglić preuzela dužnost predsjednice HRD (odlukom godišnje skupštine iz 2004. godine) i održala predavanje "Stanje reumatologije u svijetu i u nas". Prihvaćen Pravilnik HRD (79 za, 1 suzdržan).

**5.-7. svibnja 2006.** HRD+Roche. Umag. "Novosti u liječenju osteoporoze". Sudjelovali: prof. Božidar Ćurković (ibandronat), dr. Viola Macolić Šarinić (ibandronat u studiji BALTO i BALTO II), dr. Zlatko Giljević (uloga kalcitriola u liječenju osteoporoze), dr. Viola Macolić Šarinić (Ca+D vitamin u liječenju osteoporoze).

**12.-13. svibnja 2006.** HRD + Hrvatsko gastroenterološko društvo. Opatija. "Primjena biološke terapije u reumatologiji i gastroenterologiji". Moderator: prof. Nada Čikeš - reumatologija; sudjelovali: doc. Branimir Anić (indikacije), doc. Srđan Novak (sigurnost primjene), doc. Harjaček (primjena u djece); prof. Boris Vučelić - gastroenterologija; sudjelovali: doc. Brankica Mi-

jandrušić Sinčić, dr. Silvija Ćuković Čavka, doc. Željko Krznarić, prof. Sanja Kolačer (primjena u djece).

**17. svibnja 2006.** Ad hoc sastanak endokrinologa i fizijataru-reumatologa. Zagreb. "Forteo® - nova vrijednost u liječenju osteoporoze".

**29. lipnja 2006.** Plenarni sastanak HRD. Zagreb. Nazočno 85 članova. "Nesteroidni antireumatici i kardiovaskularne promjene". Moderator: prof. Božidar Ćurković. Sudjelovali: doc. Branimir Anić, prof. Đurđica Babić-Naglić, prof. Ivan Bakran, doc. Simeon Grazio, prof. Davor Ivanković.

**19. prosinca 2006.** Plenarni sastanak HRD. Zagreb. prof. Zrinka Jajić: "Problematika rijetkih bolesti: Kako prepoznati Anderson-Fabry?"

**16. siječnja 2007.** Plenarni sastanak HRD. Zagreb. "Primjena bioloških lijekova u liječenju spondilartropatija (As/PsA)". Moderator: prof. Đurđica Babić-Naglić. Sudjelovali: mr.sc. Nadica Laktašić-Žerjavić (praćenja aktivnosti bolesti), prof. Zrinka Jajić (etanercept), doc. Branimir Anić (infliksimab), prof. Jadranka Morović-Vergles (adalimumab) i moderator (prijedlog zaključaka).

**16. veljače 2007.** Katedra za fizikalnu medicinu i opću rehabilitaciju Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju (KB "Sestre milosrdnice"), Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju (KBC Zagreb - Rebro). Zagreb. Tečaj trajnog usavršavanja: "Izvanzglobni reumatizam i srodna stanja - novosti u dijagnostici i liječenju". Voditelji: doc. Simeon Grazio, mr.sc. Porin Perić. Sudjelovali: prof. Zrinka Jajić, dr. Tomislav Nemčić, mr.sc. Nadica Laktašić Žerjavić, dr. Frane Grubišić, vft. Mateja Znika i moderatori.

**2. travnja 2007.** Hrvatsko pulmološko društvo, HRD. Zagreb. Plenarni sastanak: "Primjena antagonista TNF $\alpha$  i tuberkuloza". Sudjelovali: Prof. Božidar Ćurković (KBC Zagreb) "Rizik tuberkuloze u liječenju antagonistima TNF $\alpha$ ", prim.dr.sc. Sanja Popović-Grle (KB Jordanovac) "Tuberkuloza kao milenijska bolest", dr. Aleksandar Šimunović (Hrvatski zavod za javno zdravstvo) "Epidemiologija tuberkuloze i intervencije", dr. Vera Katalinić-Janković (Hrvatski zavod za javno zdravstvo) "Mikrobiološka dijagnostika tuberkuloze", dr. Vilim Kolarić (Specijalna bolnica za plućne bolesti Klenovnik) "Multirezistentna (MDR) i ekstremno rezistentna (X-DR) tuberkuloza", prof. Đurđica Babić-Naglić, prim. Sanja Popović-Grle i doc. Branimir Anić "Rasprava i prijedlog preterapijske obrade te praćenje bolesnika na biološkim lijekovima u odnosu na tuberkulozu".

**17.-19. svibnja 2007.** Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju i Zavod za reumatske bolesti i imunologiju Klinike za unutrašnje bolesti Rebro KBC Zagreb. Zagreb. Nazočno 50 polaznika. Poslijediplomski tečaj stalnog

medicinskog usavršavanja I. kategorije "Kvantitativna klinička reumatologija". Voditelji: prof. Đurđica Babić-Naglić i doc. Branimir Anić. Predavači: doc. Branimir Anić, prof. Đurđica Babić-Naglić, dr. Dubravka Bosnić, prof. Nada Čikeš, prof. Božidar Ćurković, prim. Zoja Gnjidić, doc. Simeon Grazio, prof. Zrinka Jajić, mr.sc. Nadica Laktašić, prof. Branko Malenica, doc. Jasenka Markeljević, dr. Miroslav Mayer, prof. Jadranka Morović-Vergles, mr.sc. Porin Perić, dr. Mirna Sentić, prof. Kristina Potočki, dr. Mislav Cerovac i dr. Miro Barešić. Tečaj bodovan europskim sustavom bodova - ECTS (2,7), kao i bodovima HLK.

**13. prosinca 2007.** HRD. Godišnja skupština. Zagreb. Doc. Dušanka Martinović Kaliterna "Utjecaj estrogena na razinu antikardiolipinskih protutijela u bolesnica sa sistemskim eritemskim lupusom" (doktorat). Prikaz knjige "Theodor Dürriegl: Sjećanja, biografija, bibliografija". Sudjelovali prim. Vladimir Dugački (recenzent), prof. Theodor Dürriegl, prim. Goran Ivanišević (urednik). Prof. Đurđica Babić - Naglić "Osvrt na proteklu godinu".

**22. veljače 2008.** HRD. Zagreb. 85. članova. Plenarni sastanak "Osteoartritis - prijedlog preporuka za liječenje". Predavači: prof. Đurđica Babić-Naglić i prof. Božidar Ćurković.

**7.-9. ožujka 2008.** HRD+MSD. Zadar. Predavači: prof. Đurđica Babić-Naglić "Molekularni mehanizmi djelovanja bisfosfonata na kost" i prof. Božidar Ćurković "Vitamin D".

**18.-20. travnja 2008.** HRD+Roche. Makarska. OSTEO EXPERT SIMPOZIJ "Farmakoterapijski pristup osteoporozi i reumatoidnom artritisu". Osteoporoza: moderator prof. Božidar Ćurković (uvod, zaključak), sudjelovali: prof. Tonko Vlak "Bonviva - prvi rođendan novog zlatnog standarda", dr.sc. Darko Kaštelan "Što čini razliku u bisfosfonatnoj terapiji?", prof. Mirko Koršić "Bonviva IV i kvartalna primjena - novi rođendan u bisfosfonatnoj terapiji". Reumatoidni artritis: moderator prof. Đurđica Babić-Naglić (uvod, zaključak), sudjelovali: doc. Branimir Anić: "Mabthera - novi pristup u terapiji reumatoidnog artritisa", prof. Jadranka Morović-Vergles "Deplecija B limfocita učinkovitija nego primjena sljedećeg anti TNF lijeka", doc. Duška Martinović Kaliterna "Mabthera u liječenju RA - prikaz bolesnika", doc. Srđan Novak "Mabthera u liječenju SLE - prikaz bolesnika".

**15.-17. svibnja 2008.** Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju i Zavod za reumatske bolesti i imunologiju Klinike za unutrašnje bolesti Rebro KBC Zagreb. Zagreb. Nazočno 50 polaznika. Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije "Kvantitativna klinička reumatologija". Voditelji: prof. Đurđica Babić-Naglić i doc. Branimir Anić.

### Časopis Reumatizam 2004.-2007.

*Reumatizam* 2004;51(1):1-41. Izvorni 2, prikaz bolesnika 1, lijekovi i metode 1. Osvrti, prikazi knjiga, in memoriam prim. Nada Zenić, vijesti, skupovi.

*Reumatizam* 2004;51(2):1-82. Pregledni 10, sažeci 33, autora 123. **VI. godišnji kongres HRD**, Hvar, 15.-17. listopada 2004.

*Reumatizam* 2005;52(1):1-46. Uvodnik 1, izvorni 2, pregledni 1, prikaz bolesnika 1. Osvrti, prikazi knjiga, vijesti, skupovi.

*Reumatizam* 2005;52(2):1-97. Pregledni 11 (sponzoriran 1), sažeci 28, autora 102. **VII. godišnji kongres HRD**, Rovinj, 14.-16. listopada 2005.

*Reumatizam* 2006;53(1):1-53. Pregledni 1, izvorni 2, stručni 1, prikazi bolesnika 3. Hrvatsko reumatološko društvo, osvrti, prikaz knjiga, vijesti, in memoriam prof. Hartwig Mathies, skupovi.

*Reumatizam* 2006;53(2):1-130. Pregledni 15, sažeci 36 (sponzorirani 2), autora 115. **VIII. godišnji kongres HRD**, Osijek, 20.-22. listopada 2006.

*Reumatizam* 2007;54(1):1-42. Izvorni 2, stručni 2, Hrvatsko reumatološko društvo, osvrti, prikaz knji-

ga, vijesti: nagrada dr. Ivan Šreter, skupovi.

*Reumatizam* 2007;54(2):1-117. Pregledni 22 (sponzorirani 13), sažeci 20, autora 104. **IX. godišnji kongres HRD**, Split, 19.-21. listopada 2007.

Ivanišević G, sastavio i uredio. **Reumatizam. Glasilo Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora. Bibliografija 1954.-2007. Reumatizam** 2008;55(suplement):1-119. (rukopis)

### Izdanja 2005.-2006.

Theodor Dürriegl, Goran Ivanišević. **Reumatologija u Hrvatskoj**. Knjiga posvećena 130. obljetnici osnutka Hrvatskoga liječničkoga zbora. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor. Hrvatsko reumatološko društvo. 2005:1-222. Recenzenti: prof.dr.sc. Stella Fatović-Ferenčić, prim.dr. Vladimir Dugački. Lektor: Maša Musulin.

**Theodor Dürriegl. Sjećanja. Biografija. Bibliografija**. Ivanišević G, urednik. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor. Hrvatsko reumatološko društvo. 2005:1-220. Recenzenti: prim.dr. Vladimir Dugački, prof.dr.sc. Stella Fatović-Ferenčić.

G. Ivanišević

## DEVETI GODIŠNJI KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA HLZ-a

U Splitu je, u hotelu Le Meridien Lav, od 17. do 19. listopada 2007. održan Deveti godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a. Kongres je započeo u petak, 19. listopada, sponzoriranim simpozijem "Farmakoterapija upalnih reumatskih bolesti" koji je moderirala prof. Đurđica Babić-Naglić. Prikazana su predavanja: Dušanka Martinović Kaliterna "Uspješnost liječenja leflunomidom (Arava®) u bolesnika s reumatoidnim artritisom", Jadranka Morović-Vergles "Etanercept (Enbrel®) - naša iskustva", Srđan Novak "Uloga limfocita B u patogenezi reumatoidnog artritisa", Branimir Anić "Rituksimab (Mabthera®) - novi pristup u terapiji reumatoidnog artritisa". Zanimljivo predavanje u spomen Drage Čopa održao je doc. Miroslav Harjaček "Reumatske bolesti u djece". Kongres je nastavio radom u subotu, 20. listopada 2007. Moderator prve glavne teme ovogodišnjega Kongresa "Bol u reumatskim bolestima" bili su profesori Đurđica Babić-Naglić i Božidar Čurković. Održana su sljedeća predavanja: B. Čurković "Epidemiologija boli", J. Morović-Vergles "Patofiziologija kronične boli", Đ. Babić-Naglić "Dijagnostika kronične muskuloskeletne boli", Simeon Grazio "Nefarmakološko liječenje mišićnokoštane boli" i Tonko Vlak "Farmakološko liječenje boli". Slijedila su sponzorirana predavanja u okviru teme "Farmakoterapija boli": Mira Fingler "Vrijeme je za opioide", Zoja Gnjidić "Novi hijaluronan (Suplasyn®) u Hrvatskoj", J. Morović-Vergles i S. Grazio "Racionalno farmakološko liječenje boli u seronegativnim spondiloartritisima", D. Martinović Kaliterna "Meloksikam (Movalis®). Sponzorirani simpozij "Farmakoterapija osteoporoze" je moderirao B. Čurković, a predavali su: S. Novak "Stroncijev ranelat (Osseor®) - jedinstveni dvostruki mehanizam djelovanja - fiziološko liječenje kosti kao živog tkiva", B. Anić "Rizedronat (Actonel®) - od randomiziranih kliničkih ispitivanja do stvarnog života", Darko Kaštelan i T. Vlak "Djeluje li ibandronat (Bonviva®) na nevertebralne prijelome?", S. Grazio i J. Morović-Vergles "Alendronat i D vitamin (Fosavance®): perzistencija, adherencija i značaj D vitamina". U poslijepodnevnom programu slijedila je druga glavna tema Kongresa "Imunosupresija i infekcija u reumatskim bolestima" koju su moderirali J. Morović-Vergles i B. Anić, a predavali: Sanja Popović-Grle "Tuberkuloza i anti TNF $\alpha$  terapija", Adriana Vince "Virusne infekcije u imunokompromitiranih bolesnika" i Mirando Mrišić "Liječenje febrilnog imunosuprimiranog bolesnika". Slijedilo je sponzorirano predavanje "Osteoporoza boli" u kojemu su sudjelovali s radom "Utjecaj teriparatida (Forteo®) na incidenciju boli u

križima u žena s postmenopausalnom osteoporozom" T. Vlak, Ljubica Labar, Goran Šapina, Anela Novak i Marina Šabić. Stručni je dio Kongresa završio slobodnim priopćenjima, koje je moderirala Zoja Gnjidić. Prikazana su sljedeća: Suada Mulić, Hajrija Selesković, Nedima Kapidžić-Bašić, Drago Antić, Mario Križić, Damir Sabitović, Fejzo Džafić, Zumreta Kušljagić, Fahir Baraković, Nataša Križić i Alma Hajdarović "Dijagnostička uloga antitijela na anticitrulinski protein (ANTI-CCP) u pacijenata sa reumatoidnim artritisom"; Mislav Radić, D. Martinović Kaliterna i Dragan Ljutić "Topoizomeraza I - serološki marker progresije kontraktura zglobova ručja u bolesnika sa sistemskom sklerozom"; Miljenko Cvjetičanin, Zrinka Jajić i Ivo Jajić "Diferencijalna dijagnostika između psorijatičnog i ankilozantnog spondilitisa u muškaraca na temelju kvantitativne dermatoglifske analize digitopalarnog kompleksa"; Marijana Pervan, Kristina Potočki i Maja Prutki "Procjena rane dijagnostičke vrijednosti artrosonografije zglobova šaka u bolesnika s reumatskim tegobama"; Kristina Kovač Durmiš, Đ. Babić-Naglić, B. Čurković i Bojana Dalbelo Bašić "Intenzitet boli u bolesnika s osteoartritisom, poliartritisom i spondilartritisom"; Tomislav Badel, Miljenko Marotti, Ladislav Krapac, Jadranka Kerros i Ivan Krolo "Osteoartritis temporomandibularnog zgloba - klinička i radiološka dijagnostika"; Marija Graberski Matasović, Ana Aljinović, Maja Paar Puhovski, Mirka Jakšić, Maja Šafar, Sanda Dubravčić-Šimunjak i Sanja Sarta "Utjecaj stabilizacijskih vježbi na bol i opći funkcionalni status bolesnika"; Dževad Džananović, Nedima Kapidžić-Bašić, Ešref Bećirović, Šahza Kikanović, Emir Halilbegović, Asja Hotić Hadžiefendić i Lejla Aščerić "Mjesto fizikalne terapije u tretmanu teških formi osteoartritisa koljena"; Tomislav Nemčić, Frane Grubišić i S. Grazio "Analgetski učinak elektromagnetoterapije u bolesnika s osteoartritisom koljena - pilot studija"; Božidar Egić, Zlatica Zlatica Vezmar, Zorica Pekić-Husak i Stojanka Lukačin "Manualna terapija i intramuskularna stimulacija u liječenju kronične boli mišićnokoštanog sustava"; Rajko Pavlović, Stanko Belina, Nadica Jačmenica i Darija Granec "Naša iskustva u primjeni lokalnih infiltracija pod kontrolom ultrazvuka u bolesti mišićnokoštanog sustava"; Tomislav Kranjčec i Carmen Pichot Pla "Iskustva s buprenorfinom (Transtec®) u liječenju muskuloskeletne boli u ambulanti za bol u Barceloni"; Sulejman Rexhepi i Mjellma Rehhepi "Liječenje reumatoidnog artritisa kombiniranom terapijom s metotreksatom"; Daniela Marasović Krstulović, D. Martinović Kaliterna, Dijana Perković i Mislav

Radić "Najčešće opažene nuspojave anti-TNF lijekova - naša iskustva"; D. Kaštelan, Blaženka Miškić, Petar Lozo, Doris Stamenković, Željka Kolak, Jasminka Milas, Velimir Altabas, Nenad Bičanić, Zoran Vučinović i Sandi Tešanović "Analiza sklonosti bolesnika uzimanju bisfosfonata jednom mjesečno - istraživanje PROMO"; Vjekoslava Amerl Šakić i Davorin Šakić "Utjecaj važnog medijskog događaja na povećanje broja liječničkih pregleda ramena"; Višnja Prus, Zlatica Jukić, Dražen Bedeković i Tomislav Prus "Koegzistencija sistemskog eritemskog lupusa i psorijaze"; Nadica Laktašić-Žerjavić, Iva Žagar, Đ. Babić-Naglić, B. Ćurković, Porin Perić i Kristina Kovač Durmiš "Koincidencija psorijatič-

nog artritis i ankilozantnog spondilitisa u bolesnika s psorijazom - prikaz bolesnika"; Mirko Škoro, Dragica Soldo-Jureša, Marija Škoro, Magdalena Karadža, Ivan Škoro i Ljubica Matijević-Mašić "Ankilozantni spondilitis - prikaz bolesnika"; Lana Tambić-Bukovac, Marija Jelušić, Mandica Vidović, Tomislav Đapić i K. Potočki "Avaskularna nekroza kosti i multifokalni osteomijelitis u djevojke sa sistemskim eritemskim lupusom".

Zajednička večera je održana u prostorima hotela.

U nedjelju, 21. listopada 2007., sudionici Kongresa su se aktivno odmarali posjetivši donji tok rijeke Cetine i Radmanove mlinice.

**G. Ivanišević**

## OSMA LOŠINJSKA ŠKOLA PRIRODNIH LJEKOVITIH ČINITELJA

U Lječilištu Veli Lošinj održana je od 7. do 9. rujna 2007. tradicionalna, osma po redu, *Lošinska škola prirodnih ljekovitih činitelja*, koju su organizirali Odbor za zdravstveni turizam i prirodne ljekovite činitelje Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, Hrvatsko društvo za balneoklimatologiju i prirodne ljekovite činitelje Hrvatskoga liječničkog zbora i Lječilište Veli Lošinj u godini obilježavanja 80. obljetnice rođenja doc.dr.sc. Branka Vukelića i 60. obljetnice početka rada Lječilišta Veli Lošinj. Ovogodišnje su teme znanstveno-stručnoga simpozija bile lječilišta, zdravlje i stres. Predsjednica je Organizacijskoga odbora bila dipl.oec. Olga Sinčić, ravnateljica Lječilišta, a voditelj prim. Goran Ivanišević, predsjednik Odbora. Svi pristigli radovi unaprijed su tiskani u Zborniku, koji je uredio prim. Ivanišević, izdala Akademija i podijeljeni su sudionicima Simpozija. Na Simpoziju su usmeno prikazani gotovo svi pristigli radovi.

U petak poslije podne, 7. rujna 2007., prikazani su sljedeći radovi: prim. G. Ivanišević "Doc.dr.sc. Branko Vukelić", prim. Ivanišević i Olga Sinčić "60 godina Lječilišta Veli Lošinj", dr.sc. Tatjana Kehler "Prof.dr.sc. Čedomil Plavšić - utemeljitelj suvremene talasoterapije u Opatiji", prim.mr.sc. Berislav Skupnjak "Zdravstveni turizam prilagođen 21. stoljeću", dr.sc. Mili Razović, mr.sc. Darko Vlahović i Jeronim Martinić "Turistička rekreacija kao antistresni program", prof.dr.sc. Ivanka Avelini Holjevac i prof.dr.sc. Vinka Cetinski "Putovanjem do dobrog stanja - novi marketing doživljaja turista", dr.sc. Eduard Kušen i Anja Kušen Adam "Morska obala kao kompleksna zdravstvenoturistička atrakcija", prim.mr.sc. Spomenka Tomek-Roksandić, dr. Željko Majdančić, prof. Hrvoje Radašević, dr. Diana Mihok, doc.dr.sc. Josip Čulig "Zdravstveni turizam u prevenciji rizičnih čimbenika bolesnog starenja", prof.dr.sc. Vesna Lelas "Uloga hrane u zdravlju čovjeka", prof.dr.sc. Damir Gortan i prim.mr.sc. Ksenija Berdnik-Gortan "Utjecaj buke na osjetilo sluha", dipl.ing. biol. Ivana Hrga, dipl.ing. biol. Ivona Herljević, doc.dr.sc.

Josip Čulig i prof.dr.sc. Dinko Puntarić "Uloga peludnog kalendara u prevenciji alergija", doc.dr.sc. Inga Lisac i prof.dr.sc. Vladis Vujnović "Mjerenja prizemnog ozona u Hrvatskoj za vrijeme A. Mohorovičića", dr.sc. Ivan Pilaš i dr.sc. Dragan Roša "Korelacija Sunčeve aktivnosti i nivoa podzemnih voda u nizinskim šumama u Hrvatskoj", doc. dr.sc. Goran Mihelčić i prim. G. Ivanišević "Mogućnosti iskorištavanja peloida Morinjskog zaljeva"

Slijedilo je predstavljanje triju knjiga: Darko Vlahović "Otok Brač jadranska Arkadija" - sudjelovali su prof. Tomislav Gospodnetić, mr.sc. Julijano Sokolić i autor; Goran Ivanišević "Prirodni ljekoviti činitelji u liječenju reumatskih bolesti" - uz sudjelovanje prim. Ksenija Berdnik Gortan i autora; Goran Ivanišević: "Pojmovnik hrvatskog balneološkog nazivlja". Nakon domjenka u Lječilištu program je nastavljen kulturno-povijesnim sadržajima u Muzejsko-galerijskom prostoru Kula.

Subotnji je program započeo jutarnjom gimnastikom na lječilišnom igralištu u parku. U stručnom su programu prikazani radovi: prim. G. Ivanišević "Prirodna lječilišta u Hrvatskoj", prof.dr.sc. Jadranka Mustajbegović i mr.sc. Nataša Janev Holzer "Zdravlje, stres i okoliš", dr. Nikica Crnčić i dr. Goran Cvitković "Stres i zdravlje", mr.sc. Daria Vuger-Kovačić, dr. Denis Kovačić i mr.sc. Zouheir Bitar "Stres-pratioc suvremenog načina života", prof.dr.sc. Mirna Andrijašević "Program kineziološke rekreacije i stres", prim.mr.sc. Breda Jesenšek Papež, prof. dr.sc. Zmago Turk, prim.dr. Jože Barovič i Simona Videnšek "Nordijsko hodanje - nova mogućnost kineziterapije u specifičnim okolnostima mediteranske klime", dr. Senka Rendulić Slivar i dr. Oto Kraml "Utjecaj termomineralne kupelji na stres zbog boli", dr. Renata Budišin i mr.sc. Daria Vuger-Kovačić "Antistres program - zdravstvenoturistička ponuda Varaždinskih Toplica", dr. Oto Kraml i Nada Knežević Kraml "Moguća uloga likovnog stvaralaštva u smanjenju stresa", mr.sc. Branko Lakner "Stres i talasoterapija", dr. Senka Stojanović "Utjecaj amaterskog

ženskog nogometa na stres u populaciji učenica osnovne i srednje škole u Malomu Lošinj”, dr.sc. Jadranka Roša “Šuma izvor zdravlja”, Gilbert Hofmann “Rehabilitacija bolesnika s respiratornim smetnjama”, dr. Žarko Šunjic “Fitoterapija križobolje”, G. Hofmann i Ivanka Mesar “Medicinska rehabilitacija u Lječilištu Veli Lošinj”, dr. Ljerka Narančik Gurović, prim.mr.sc. K. Berdnik-Gortan, dr. Tihomir Drašković i prof.dr.sc. Ešref Bećirović “Stanje - utjecaj prirodnih ljekovitih činitelja na poboljšanje stanja zdravlja starijih osoba”, Đurđica Šimičić “Lošinj - otok zdravlja”, mr.sc. Višnja Hinić i dipl.ing.građ. Jadranka Hofman “Utjecaj podmorskih ispusta otpadnih voda na kvalitetu obalnog mora”.

Nakon zajedničkoga ručka u Lječilištu organiziran je tradicionalni stručni izlet po južnomu dijelu otoka Lošinja u trajanju oko tri sata: Lječilište - crkva sv. Nikole i sv. Ane - uvala Kriška - Rovenska - Lječilište.

U nedjelju je organiziran višesatni stručni izlet brodom od Veloga Lošinja do Ilovika, Orude i natrag.

Znanstveni skup “Lječilišta, zdravlje, stres” jedanaesti je u nizu skupova u organizaciji Odbora za zdravstveni turizam i prirodne ljekovite činitelje Akademije

medicinskih znanosti Hrvatske, koji su se do sada bavili prirodnim ljekovitim činiteljima i njihovom primjenom u medicini i zdravstvenom turizmu. Zajedno s prethodnim skupovima “Prirodni ljekoviti činitelji u Hrvatskoj” (Zagreb, 2000.), “Morski ljekoviti činitelji u Hrvatskoj” (Veli Lošinj, 2000.), “Toplički ljekoviti činitelji u Hrvatskoj” (Stubičke Toplice, 2001.), “Zdravstveni turizam u Hrvatskoj” (Veli Lošinj, 2001.), “Prirodni ljekoviti činitelji u promicanju zdravlja čovjeka u 21. stoljeću” (Varaždinske Toplice, 2001.), “Zdravstveni turizam i vrednovanje prirodnih ljekovitih činitelja” (Veli Lošinj, 2002.), “Zdravstveni turizam i prirodni ljekoviti činitelji u Hrvatskoj” (Veli Lošinj, 2003.), “Zdravstveni turizam, prehrana, kretanje i zaštita okoliša u Hrvatskoj” (Veli Lošinj, 2004.), “Zdravstveni i lječilišni turizam - metode i programi” (Veli Lošinj, 2005.) i “Zdravlje - kvaliteta života” (Veli Lošinj, 2006.) pridonio je osiguranju budućnosti prirodnih ljekovitih činitelja u Republici Hrvatskoj, tj. njihovu korištenju u medicini, zdravstvenom i lječilišnom turizmu, kao i prehrambenoj, farmaceutskoj i kozmetičkoj industriji.

G. Ivanišević

## BALNEOLOGIJA I LJEČILIŠNA MEDICINA

Dana 29. listopada 2007., u velikoj dvorani palače Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti u Zagrebu, na Zrinskom trgu 11 održan je simpozij “Balneologija i lječilišna medicina: sadašnje stanje i perspektive”. Simpozij su pod pokroviteljstvom Razreda za medicinske znanosti HAZU organizirali Odsjek za povijest medicinskih znanosti HAZU i Odbor za zdravstveni turizam i prirodne ljekovite činitelje AMZH. Voditelji Simpozija su bili prof. dr.sc. Stella Fatović Ferenčić (HAZU) i prim.mr.sc. Goran Ivanišević (AMZH). Skup je nazočilo 70-ak alušatelja, a u ime pokrovitelja, pozdravio ga je i otvorio akademik Marko Pećina.

Prof. Jasna Lipozenčić je pozdravila nazočne kao prva dopredsjednica AMZH. Potom je prof. Lipozenčić govorila u značenju prirodnih ljekovitih činitelja u dermatologiji, prof. Dubravko Orlić (AMZH) o značenju prirodnih ljekovitih činitelja u ortopediji, prof. Božidar Ćurković (Medicinski fakultet u Zagrebu) o mjestu i ulozi balneoterapije u liječenju mišićno-koštanih bolesti, doc. Ivan Džidić, s Medicinskoga fakulteta u Osijeku, o povoljnom djelovanju prirodnih ljekovitih činitelja u fizikalnoj i rehabilitacijskoj medicini, doc. Goran Mihelčić iz Instituta “Ruđer Bošković” u Zagrebu o geologiji u službi balneologije, dipl.ing.geol. Radovan Čepelak, iz Zavoda za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskoga fakulteta u Zagrebu, Demetrova 18 je govorio o balneološkoj službi u Hrvatskoj. Na kraju je prim. Ivanišević (AMZH) prikazao sadašnje stanje i bu-

dućnost lječilišne medicine u Hrvatskoj.

Na simpoziju je predložena “Zagrebačka deklaracija o lječilišnoj medicini u Hrvatskoj 2007.” koju su nazočni prihvatili. Zatražena je pisana potpora Razreda za medicinske znanosti HAZU i AMZH. Odlukom Odbora za zdravstveni turizam i prirodne ljekovite činitelje AMZH od 23. travnja 2008. i Glavnoga odbora AMZH 7. svibnja 2008. obznanjena je:

### ZAGREBAČKA DEKLARACIJA O LJEČILIŠNOJ MEDICINI U HRVATSKOJ

1. Lječilišna medicina je skup postupaka i/ili metoda primjene prirodnih ljekovitih činitelja, kao i fizikalne i rehabilitacijske medicine koji se koriste za očuvanje i unapređenje zdravlja te sprečavanje, liječenje, oporavak i rehabilitaciju različitih bolesti.

2. Prirodni ljekoviti činitelji su dijelovi prirode koji povoljno djeluju na zdravlje i u različitim bolestima.

3. Prirodni ljekoviti činitelji doprinose rastu i razvitku djece te očuvanju funkcijske sposobnosti i unapređenju zdravlja odraslih, posebno starijih osoba.

4. Prirodni ljekoviti činitelji mogu biti korisni u liječenju određenih bolesti i stanja.

5. Lječilišna medicina se razvija u blizini nalazišta i/ili u mjestima primjene prirodnih ljekovitih činitelja kojih u Hrvatskoj ima više od 220.

6. Ekološki primjereno sačuvan okoliš i zaštita izvora prirodnih ljekovitih činitelja, kao i sprečavanje

prekomjernog trošenja prirodnih dobara preduvjet su očuvanja zdravlja čovjeka, biljaka i životinja i daljnje- ga razvitka lječilišne medicine.

7. Neophodan je ustroj Državnoga zavoda za bal- neoklimatologiju i lječilišnu medicinu, kao znanstvenoga,

stručnoga i akreditacijskoga tijela Republike Hrvatske.

8. Neophodna je primjerena zakonska regulativa korištenja prirodnih ljekovitih činitelja i djelovanja sre- dišta lječilišne medicine.

G. Ivanišević

## OSMI BIOETIČKI SIMPOZIJ HLZ-a "LIJEČNIČKA TAJNA"

Ovogodišnji, Osmi proljetni bioetički simpozij Hr- vatskoga liječničkog zbora, održan je 6. lipnja 2008. u ve- likoj predavaonici HLZ-a u Zagrebu. Organiziralo ga je Povjerenstvo za medicinsku etiku i deontologija Hrvat- skoga liječnikoga Zbora. Voditelj Simpozija, kojemu je nazočilo 40-ak slušatelja, bio je prim. Goran Ivanišević.

Doc. Željka Znidarčić iz Hrvatskoga katoličkog li- ječničkog društva je prikazala priopćenje "Kako sačuvati liječničku tajnu" u kojemu je istaknula da je liječnička pro- fesija bez liječničke tajne nezamisliva i da liječnici mora- ju nastojati da je sačuvaju i u današnjim uvjetima.

Mr.sc. Andrej Čebotarev iz Zagreba je u svom priop- ćenju "Smrt kao liječnička tajna prema bolesniku" razmo- trio poseban slučaj liječničke tajne: treba li liječnik neizli- ječivom bolesniku tajiti ili priopćiti da bolest ima smrtono- sni ishod i na koji način to učiniti. Predložio je fleksibilno rješenje problema s obzirom na bolesnikov svjetonazor.

Prof. Vlado Jukić, mr.sc. Petra Brečić i mr.sc. Mi- roslav Herceg iz Psihijatrijske bolnice Vrapče prikaza- li su priopćenje "Liječnička tajna i psihijatrijski bole- snik". Autori su ustvrdili da je pitanje liječničke tajne u medicini općenito, a posebice u psihijatriji, jedno od ključnih, kako etičkih tako i praktičnih pitanja. Postu- panje s i značenje čuvanja liječničke tajne u psihijatri- ji je regulirano Kaznenim zakonom, Zakonom o zaštiti osoba s duševnim smetnjama, čime se istaknula poseb- nost psihijatrije kao struke.

Mr.sc. Morana Brkljačić s Medicinskoga fakultea u Rijeci i prof.dr.sc. Božo Bota s Medicinskoga fakul- tea u Splitu prikazali su rad "Liječnička tajna u palija- tivnoj medicini". Ustvrdili su da je odavanje liječničke tajne, odnosno zdravstvenog stanja bolesnika, najgru- blje narušavanje njegova integriteta i autonomije te da je informiranost bolesnika jedan od osnovnih stavova u palijativnoj medicini.

Više medicinske setre iz Zagreba Nevenka Br- kić iz Centra za odgoj i obrazovanje "Gornje Prekriž-

je" i Višnja Vičić Hudorović iz Škole za medicinske se- stre Vrapče u svom su radu prikazale ulogu medicinske setre u očuvanju profesionalne tajne. Ustvrdile su da je čuvanje profesionalne tajne obvezno prema moralnim i etičko-deontološkim normama profesije i pozitivnim zakonima Republike Hrvatske.

Prof.dr.sc. Zvonimir Kaić iz Zagreba prikazao je rad "Profesionalna tajna u stomatologiji".

Prim.mr.sc. Goran Ivanišević je u svom priopće- nju "Kodeks medicinske etike i deontologije i liječnič- ke tajne" utvrdio da je u Kodeksu dobro regulirano pi- tanje liječničke tajne.

Svi prikazani radovi, osim rada prof. Kaića, tiskani su u Zborniku, koje je uredio prim. Ivanišević. U Zborni- ku je tiskan i rad prim.dr.sc. Ljubomira Radovančevića iz Zagreba "Neki psihijatrijsko-psihoterapijski aspekti liječ- ničke tajne". U njemu je autor otkrio, opisao, diskutirao i komentirao u konceptualnoj analizi tanane odnose i kono- tacije liječničke tajne u psihijatriji, istaknuvši da tu posto- je asocijacije na nesvjesne veze, paralele između roditelja i Boga s jedne strane i djeteta i liječnika, s druge.

U prilogu Zbornika objavljen je tekst Kodeksa medicinske etike i deontologije Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatske liječničke komore.

Sudionici Simpozija donijeli su sljedeće zaključ- ke: 1. Čuvanje liječničke tajne obveza je svih liječnika, zdravstvenih, javnih i obavijesnih djelatnika (novinara) Republike Hrvatske. 2. Svako neovlašteno odavanje liječ- ničke tajne u suprotnosti je sa zakonodavstvom Republike Hrvatske i predmet postupanja Državnoga odvjetništva. Ono je u suprotnosti s profesionalnim Kodeksima spome- nutih djelatnika i narušava međunarodni ugled Republike Hrvatske. 3. Neophodno je organizirati učinkoviti sustav stručne, točne i brze komunikacije zdravstvenih ustano- va i obavijesnih djelatnika (novinara), radi pravodobnog informiranja javnosti Republike Hrvatske.

G. Ivanišević

## Desetljeće kostiju i zglobova 2000.-2010. TJEDAN KOSTIJU I ZGLOBOVA 2007. GODINE U HRVATSKOJ

Od 2004. godine kada je osnovan Hrvatski nacio- nalni odbor "Desetljeće kostiju i zglobova" i od kada je

Hrvatska postala službeni član toga velikoga svijetskog pokreta, u mjesecu listopadu se diljem Hrvatske obilje-

žava Tjedan kostiju i zglobova. Tijekom 2007. godine u Hrvatskoj je održan veliki broj stručnih i znanstvenih skupova u organizaciji odnosno suorganizaciji Hrvatskog nacionalnog odbora Desetljeća.

Od 27. do 29. rujna 2007. u Hrvatskom olimpijskom centru na Bjelolasici održan je simpozij pod nazivom "Ortopedska pomagala 2007".

Dana 6. listopada obilježen je Svjetski dan osteoporoze koji je inače 20. listopada. Osim u glavnom gradu Zagrebu, gdje je već poznati promotivni šator bio postavljen na glavnom gradskom trgu, šator je postavljen prvi put ove godine i na glavnim trgovima u Osijeku, Splitu i Rijeci. U svim spomenutim gradovima održano je ultrazvučno mjerenje gustoće kostiju i dijeljen je pisani materijal o prevenciji, čimbenicima rizika, dijagnostici i liječenju osteoporoze. Zanimanje pučanstva bilo je vrlo veliko i redovi za ulazak u promotivni šator su bili iznimno dugački.

Svjetski dan artritisa, 12. listopada, obilježen je predavanjem za pučanstvo pod nazivom "Umjetni zglobovi kuka i koljena u liječenju artritisa" održanim u Zagrebu, a 13. listopada stručnim skupom "Bolesti kostiju i zglobova u djece" održanim također u Zagrebu. Istoga dana organizirana su predavanja za pučanstvo na temu artritisa u rehabilitacijskom centru Naftalan u Ivanić-Gradu s organiziranim prijevozom pučanstva autobusima iz Zagreba.

Dana 16. listopada na Svjetski dan kraljeznice u KB "Sestre Milosrdnice" u Zagrebu održan je stručni skup "Prognoza i ishod križobolje: medicina temeljena na dokazima". Svjetski dan traume 17. listopada obilježen je u Klinici za traumatologiju u Zagrebu stručnim predavanjima.

Dana 18. listopada povodom dana kraljeznice održano je u Zagrebu predavanje za pučanstvo pod naslovom "Kako djeluju lokalna toplina i hladnoća na križobolju".

Tradicionalno treći vikend u mjesecu listopadu održan je godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a. Ove godine održan je Deveti kongres u Splitu od 19. do 21. listopada. Glavna tema kongresa bila je kronična mišićno koštana bol - od patofiziologije do liječenja.

Dana 24. listopada na Medicinskome fakultetu u Zagrebu održan je Simpozij o osteoporozi, a od 26. do 27. listopada u Edukacijskom centru u KBC Zagreb održan je Treći poslijediplomski tečaj "Metaboličke bolesti kostiju" s međunarodnim predavačima.

Hrvatsko društvo za osteoporozu (udruga građana) održalo je svoj već tradicionalan i vrlo popularan skup za pučanstvo 27. listopada u Zagrebu i u još deset gradova u Hrvatskoj i to u zajednici s Hrvatskom ligom za borbu protiv reumatizma.

prof.dr.sc. **Jadranka Morović-Vergles**  
akademik **Marko Pećina**

## PETNAESTA GODIŠNJICA HRVATSKE LIGE PROTIV REUMATIZMA

Hrvatska liga protiv reumatizma je 2007. godine obilježila 15 godina djelovanja. Radi se o jedinoj neprofitnoj udruzi građana na državnoj razini koja okuplja bolesnike s reumatskim bolestima, liječnike specijaliste i druge zdravstvene djelatnike koji su uključeni u liječenje i rehabilitaciju reumatskih bolesnika.

Liga je utemeljena 14. studenog 1992. u Varaždinskim Toplicama, kao pravni sljednik Društva reumatičara grada Zagreba, koje je djelovalo od 1982. godine. Inicijator osnutka Lige je bio prof.dr.sc. Ivo Jajić, začetnik ideje o laičkom udruživanju reumatskih bolesnika u nas. Uz prof. Jajića, u inicijativnom odboru su bili dipl.ing. Želimir Vukosav, mr.sc.dipl.ing. Tibor Littvay i dipl.iur. Tonči Buljanović, kojima su se pridružili prof.dr.sc. Božidar Ćurković, prof.dr.sc. Nataša Delimar, prim.mr.sc. Goran Ivanišević, prim.dr.sc. Ladislav Krapac, mr.sc. Ante Luetić, dr. Željko Ostrogović i prim.dr. Ljubo Suton. Od tada skromnih početaka, a uz entuzijazam inicijatora te, naravno, rad i ostalih koji su se kasnije uključili, Hrvatska liga protiv reumatizma je izrasla u respektabilnu udrugu s oko 3500 članova u 11 županijskih ograna.

Glavne zadaće Lige su socijalno-edukativna i promidžbena. Prosvjeđivanje pučanstva, a poglavito bole-

snika s reumatskim bolestima o uzrocima, simptomima, mjerama prevencije, liječenja i rehabilitacije, za konačni cilj ima poboljšanje kvalitete života, produženje radne sposobnosti i sprječavanje ili usporavanje nastanka invalidnosti ugrožene populacije. Iako je to u praksi rijetko korišteno, prema propisniku Lige, njezine zadaće su i davanje pravnih savjeta, savjeta, a po mogućnosti i neposredne materijalne i radne pomoći u prilagodbi stana, organiziranju rehabilitacije, nabavi pomagala i lijekova. Liga se zalaže za edukaciju zdravstvenih kadrova kao i za znanstveni istraživački rad u timskom pristupu, u kojem bolesnik mora biti aktivno uključen.

Hrvatska liga protiv reumatizma ima četiri odbora: za gospodarsko-promidžbenu, za pravnu, za izdavačku i za socijalno-humanitarnu djelatnost, kao i četiri stručne sekcije: za upalne reumatske bolesti, za degenerativne reumatske bolesti, za metaboličke reumatske bolesti i za izvanzglobni reumatizam.

Od njenog osnutka sjedište Hrvatske lige protiv reumatizma je u Klinici za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KB "Sestre milosrdnice" u Zagrebu. Prvi predsjednik je bio prof.dr.sc. Ivo Jajić, a od 2001. godine to je dr. Tomislav Nemčić, li-

ječnik specijalist-fizijatar iz Kliničke bolnice "Sestre milosrdnice".

Liga je članica nekoliko međunarodnih udruga: EULAR-a (European League Against Rheumatism - Europske lige protiv reumatizma), ASIF-a (Ankylosing Spondylitis International Federation - Međunarodnog udruženja bolesnika s ankilozantnim spondilitisom) i IOF-a (International Osteoporosis Foundation - Međunarodne zaklade za osteoporozu).

U cilju provođenja svojih zadaća Hrvatska liga protiv reumatizma provodi različite aktivnosti. To su organizacija i održavanje popularnih predavanja i tribina za bolesnike i ostale zainteresirane, kojih je u proteklom razdoblju održan veliki broj i to u gotovo svim ograncima. Liga je jedan od utemeljitelja Nacionalnog odbora "Desetljeća kostiju i zglobova", pa su u zadnjih nekoliko godina i aktivnosti bile posebno intenzivne u mjesecu listopadu kada se obilježava Desetljeće. Tako su, najprije u Zagrebu, a od prošle godine i u nekim županijskim središtima - Split, Rijeka, Osijek, Pula i SlavonSKI Brod - održana ultrazvučna denzitometrijska mjerenja. Zainteresirani su ispunjavali test probira za osteoporozu, a dobivali su i savjete glede daljnje obrade ili mjera prevencija i liječenja osteoporoze.

Hrvatska liga protiv reumatizma je donijela

prve Hrvatske nacionalne standarde liječenja bolesnika s osteoartritisom i reumatoidnim artritisom.

Možda je najvidljivija djelatnost Hrvatske lige protiv reumatizma izdavanje glasila pod nazivom "Reuma", ranije "Reumatičar". U početku izlaženja na čelu Uredničkoga odbora je bio profesor Jajić, a potom su glavni i odgovorni urednici bili prim.mr.sc. Goran Ivanišević (1992.) i prof.dr.sc. Božidar Ćurković (1993.-1997.). Od 1998. godine glavni i odgovorni urednik je doc.dr.sc. Simeon Grazio, od čijeg dolaska na čelo glasilo izlazi redovito (2-3 puta godišnje), kvaliteta je značajno podignuta, a i grafički je puno suvremeniji (grafički urednik dipl.ing. Zvonimir Barišić). Od 500 primjeraka kolika je bila naklada sredinom 1990-tih godina "Reuma" se sada tiska u 4000 primjeraka, besplatno se poštom dostavlja svim članovima Lige, dok se ostatak na-

klade podijeli bolesnicima za vrijeme njihovog liječenja i rehabilitacije u specijalnim bolnicama za medicinsku rehabilitaciju te u zdravstvenim ustanovama u kojima djeluju liječnici-specijalisti koji su članovi Lige.

Liga je izdala 24 priručnika za bolesnike, više njih i u nekoliko izdanja. U tim popularnim knjižicama obrađene su najvažnije reumatske bolesti ili neke teme koje su svim reumatskim bolesnicima zajedničke. Do sada su iz tiska izašli sljedeći priručnici: Ivo Jajić: "Bol u vratu"; Ivo Jajić: "Križobolja"; Ivo Jajić (u prvom izdanju koautor Goran Ivanišević): "Reumatoidni artritis"; Ivo Jajić (u prvom izdanju koautor Goran Ivanišević): "Ankilozantni spondilitis"; Ivo Jajić i Zrinka Jajić: "Psorijatični artritis"; Ivo Jajić i Zrinka Jajić (u prvom izdanju koautor i Branka Oklobdžija): "Urični artritis"; Zrinka Jajić i Ivo Jajić: "Osteoporoza"; Ivo Jajić i Zrinka Jajić: "Osteoartroza"; Ladislav Krapac: "Artrtroze šaka"; Vlasta Urban Tripović: "Bolno rame"; Ja-

dranka Morović-Vergles i Ksenija Berdnik-Gortan: "Sistemske eritematske bolesti"; Ja-dranka Morović-Vergles i Ksenija Berdnik-Gortan: "Reaktivni artritis"; Zrinka Jajić: "Sjögrenov sindrom"; Ivo Jajić: "Polimialgija reumatika"; Simeon Grazio i Branimir Anić: "Lijekovi koji mijenjaju tijek upalnih reumatskih bolesti"; Branimir Anić i



Simeon Grazio: "Glukokortikoidi u liječenju upalnih reumatskih bolesti"; Simeon Grazio i Tomislav Nemčić: "Fibromijalgija"; Zrinka Jajić: "Algodistrofični sindrom"; Simeon Grazio i Frane Grubišić: "Alternativno i komplementarno liječenje reumatoloških bolesnika"; Simeon Grazio i Mateja Znika: "Vodič sigurnog vježbanja za osobe s reumatskim bolestima"; Simeon Grazio: "Sindrom karpalnog kanala"; Simeon Grazio i Branimir Anić: "Raynaudov sindrom"; Simeon Grazio i Branimir Anić: "Bol i lijekovi protiv boli u reumatologiji"; Simeon Grazio i Mateja Znika: "Fizikalna terapija u liječenju mišićnokoštane boli".

Priručnici se besplatno dijele članovima lige i drugim zainteresiranima. Ivo Jajić i Zrinka Jajić napisali su i knjigu namijenjenu bolesnicima: "Prevencija križobolje i vratobolje".

Županijske ogranke Hrvatske lige protiv reumatizma vode naši ugledni reumatolozi i fizijatri. Izuzetak je ogranak za Zagrebačku županiju koji vodi laik, što bi i trebala biti intencija, dok bi zdravstveni djelatnici trebali imati ulogu stručnih savjetnika. Predsjednici ograna su: Grad Zagreb - doc.dr.sc. Simeon Grazio (donedavno predsjednica prof.dr.sc. Jadranka Morović-Vergles), Zagrebačka županija - dipl.oec. Vlasta Sršek-Cerkvenik, Krapinsko-Zagorska županija - dr. Ivan Šantek, Međimurska županija - dr.mr.sc. Olga Novak, Istarska županija - prim.dr. Vlasta Urban Tripović, Primorsko-Goranska županija - dr.sc. Tatjana Kehler (ranija predsjednica prim.mr.sc. Dunja Barak-Smešny), Splitsko-Dalmatinska županija - prof.dr.sc. Tonko Vlaku, Zadarska županija - dr. Ana Šoša Kosor, Osječko-Baranjska županija - dr.mr.sc. Mira Kadojić, Karlovačka županija - dr. Sonja Milanović, Bjelovarsko-Bilogorska županija - dr. Sandra Ribarić.

Iako svi u Ligi rade volonterski, za provođenje brojnih aktivnosti, a napose za tiskanje časopisa i priručnika potrebna su znatna materijalna sredstva. Manji dio prihoda dolazi iz članarine, tek u nekoliko navrata smo dobivali skromna sredstva od strane državnih institucija, ali 2007. godine Hrvatskoj ligi protiv reumatizma odobren je projekt od strane Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi. Glavni dio prihoda za svoje djelatnosti Liga ostvaruje putem promidžbenih poruka u glasilu, kao i donacijama i sponzorskim ugovorima s farmaceutskim tvrtkama.

Od 2005. godine, a na incijativu gđe. Vlaste Sršek-Cerkvenik, u okviru Hrvatske lige protiv reumatizma djeluju grupe podrške (SUPRA grupe). Za sada ih je na području grada Zagreba pet, a njihove aktivnosti se odvijaju u prostorijama mjesne samouprave. Svaka grupa ima 5 do 10 osnovnih članova i veći broj podupirućih članova. Podupirući članovi u radu sudjeluju povremeno, većinom samo kao auditorij na klasičnim predavanjima. Osnovni članovi djeluju redovito i proaktivno okupljajući se tri puta mjesečno u cilju: usvajanja navika svakodnevnice medicinske gimnastike (prilagođeno stupnju bolesti, životnim uvjetima i osobinama pojedinca), zdravih prehrambenih navika, edukacije korištenja mobitela i osobnog računala te "društvenog umrežavanja". Naime, bolesnici trebaju osvijestiti, da unatoč bolesti, sami mogu utjecati na kvalitetu svog života, mijenjajući životni stil, prilagođavajući ga granicama koje postavlja bolest. Planira se da tijekom 2008.-2009. godine grupe podrške zažive i na području Zagrebačke županije.

U ovih 15 godina postojanja Lige brojni su pojedinci, ustanove i tvrke dale svoj doprinos u uspješnom radu Lige. Na skupštini održanoj 23. studenog 2007., a pod predsjedanjem doc. Simeona Grazija, predsjednik

Lige dr. Nemčić je dodijelio diplome zaslužnim članovima Lige: prim.mr.sc. Dunji Barak-Smešny, dipl.ing. Zvonimiru Barišiću, prim.mr.sc. Kseniji Berdnik-Gortan, gosp. Zdenku Cepaku, prof.dr.sc. Božidaru Ćurkoviću, prof. Veri Došen, doc.dr.sc. Simeonu Graziju, prim.mr.sc. Goranu Ivaniševiću, prof.dr.sc. Zrinki Jajić, prim.dr.sc. Ladislavi Krapcu, dipl.ing. Tiboru Littvayu, prim.mr.sc. Anti Luetiću, prof.dr.sc. Jadranki Morović-Vergles, dr. Tomislavu Nemčiću, mr.sc. Olgi Novak, prim. Ljubi Sutonu, dr. Ivanu Šanteku, dr. Ani Šoša-Kosor, dr. Vlasti Urban Tripović, doc.dr.sc. Tonku Vlaku i dipl.ing. Želimiru Vukosavu. Ustanovama, tvrkama i specijalnim bolnicama koje su značajno podržale rad lige dodijeljene su zahvalnice: Belupo, Spec. bolnica Biokovka, Spec. bolnica Daruvarske toplice, Dietpharm-Fidifarm, Klinička bolnica "Sestre milosrdnice", Spec. bolnica Krapinske Toplice, Spec. bolnica Lipik, Oktal Pharma i Spec. bolnica Varaždinske Toplice. Začasno članstvo Hrvatska liga protiv reumatizma je dodijelila glavnom incijatoru njenog osnutka, prof.dr.sc. Ivi Jajiću.

Što želimo još ostvariti? Jedan od važnijih ciljeva je povećanje broja članova i ograna po županijama, s tim da treba ispraviti i sadašnji nesrazmjer broja članova po ograncima. Također želimo organizirati redovito provođenje tjelovježbe za reumatske bolesnike, ali je to povezano s dodatnim troškovima, pa je, za sada, teško izvedivo. Nastojat ćemo povećati broj predavanja za bolesnike, kao i osigurati prostorije za društveno okupljanje bolesnika s reumatskim bolestima i za ostale zainteresirane građane. Planira se izdavanje novih naslova tematskih knjižica te ponovni tisak pojedinih za kojima postoji velika potražnja. Ukoliko nam to financijske mogućnosti budu dozvoljavale, spremni smo tiskati četiri broja "Reume" godišnje, umjesto dosadašnjih 2-3 broja. Uz sve to, planiramo dovršiti objavljivanje svih do sada izdanih tematskih knjižica za bolesnike na web stranici Lige [www.reuma.hr](http://www.reuma.hr). Na toj se stranici nalaze i sve obavijesti o aktivnostima Lige, propisnik, obavijesti o našem glasilu "Reumi" i korisni linkovi, a moguće je isprintati i pristupnicu za učlanjenje u Ligu. Zasićurno, ovakav način predstavljanja spoznaja o reumatskim bolestima pridonosi boljem shvaćanju i prihvaćenosti problema reumatskih bolesti od strane društva i njegovih institucija, te će, koliko nam financijske, političke i ine okolnosti u društvu budu dozvoljavale, Liga i nadalje nastojati biti što aktivnija i probitačnija u borbi za prava reumatskih bolesnika. Stoga Vas pozivamo da se učlanite, da učlanite što više svojih bolesnika i da svi zajedno aktivnije sudjelujemo u radu Hrvatske lige protiv reumatizma.

doc.dr.sc. **Simeon Grazio**  
dopredsjednik Hrvatske lige protiv reumatizma

**Jadranka Morović-Vergles i suradnici**  
**INTERNA MEDICINA - ODABRANA POGLAVLJA**  
**Zagreb: Zdravstveno veleučilište, Naklada Slap. 2007:1-431.**

Koncem 2007. godine pojavila se nova knjiga iz interne medicine, koju je uredila Jadranka Morović-Vergles, naslovna izvanredna profesorica Medicinsko-fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pročelnica Katedre za internu medicinu Zdravstvenoga veleučilišta u Zagrebu, specijalist internist, subspecijalist alergolog, klinički imunolog i reumatolog, voditeljica Odjela za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti KB Dubrava u Zagrebu.

Knjiga sadrži devet odabranih poglavlja, koja lijepo predstavljaju suvremenu internu medicinu i napisana je za potrebe studenata Zdravstvenoga veleučilišta u Zagrebu. Poglavlja su napisali specijalisti internisti KB Dubrava, nastavnici Veleučilišta, medicinskih i stomatoloških fakulteta.

Dr.sc. Josip Vincelj je napisao poglavlje "Bolesti srca i krvnih žila", u kojemu je prof. Morović-Vergles napisala odjeljak "Cirkulacijski šok"; dr.sc. Branka Čučević "Plućne bolesti"; dr.sc. Duško Kardum "Bolesti probavnog sustava"; mr.sc. Dragica Soldo-Jureša "Bolesti krvi i krvotvornih organa"; prof. Krešimir Galešić i prof. Morović-Vergles "Bolesti bubrega i mokraćnoga sustava"; prof. Morović-Vergles "Poremećaji imunskog sustava i reumatske bolesti"; u poglavlju "Bolesti endokrinoga sustava" mr.sc. Ante Petrušić je napisao potpoglavlje "Bolesti štitaste žlijezde", "Šećerna bolest" i "Poremećaji metabolizma", mr.sc. Ante Barbir "Hipofiza" i "Nadbubrežna žlijezda", doc. Lea Smirčić Duvnjak "Bolesti spolnih žlijezda"; mr.sc. Ante Petrušić "Poremećaji metabolizma" u kojemu je potpoglavlje "Osteoporoza" napisao mr.sc. Željko Čabrijan, a "Poremećaji prometa vode i elektrolita" napisala je doc. Lea

Smirčić Duvnjak, koja je napisala i posljednje, deveto, poglavlje "Najučestalija akutna trovanja". Iza svakoga je poglavlja niz literaturnih navoda, uglavnom engleskih udžbenika interne medicine i njezinih različitih područja, kao i poglavlja iz hrvatske "Patofiziologije" iz 2005. godine.

Za reumatologe će biti zanimljivo pročitati poglavlje prof. Morović-Vergles "Poremećaji imunskog sustava i reumatske bolesti". U njemu je u prvome dijelu opisan imunski sustav i njegovi poremećaji (imunski sustav čovjeka, nespecifična imunost, specifična imunost, reakcije preosjetljivosti, autoimunost, imunodeficijencije primarne i sekundarne). U drugome su dijelu prikazane reumatske bolesti, njihova podjela i dijagnostički postupci. Opisano su reumatoidni artritis, Sjögrenov sindrom, seronegativni spondilartritis - anki-lozantni spondilitis, reaktivni artritis, infekcijski artritis (bakterijski), artritis zbog odlaganja kristala - urički, degenerativne bolesti zglobova (osteoartritis), sistemski eritemski lupus, sustavna skleroza, dermatomiozitis/polimiozitis, sindromi preklapanja bolesti vezivnog tkiva, sindrom vaskulitisa, poliarteritis nodoza, vaskulitisi zbog preosjetljivosti, gigantocelularni arteritis i Takayasuov arteritis. Nije spomenuta reumatska polimijalgija.

Knjigu su recenzirali profesori Marko Duvnjak i Krešimir Galešić, a lektorirao Žarko Taraš. Profesor Predrag Keros, urednik biblioteke u kojoj je udžbenik objavljen, održao je na njegovu predstavljanju vrlo zanimljivo i zapaženo izlaganje o hrvatskom medicinskom jeziku. Knjigu bi znatno obogatilo predmetno kazalo, koje će se, sigurni smo, pojaviti u drugome izdanju.

**G. Ivanišević**

**Ivo Jajić i Zrinka Jajić**  
**RAZVOJ REUMATOLOGIJE TIJEKOM DVA TISUĆLJEĆA**

Pred nama je najnovija knjiga prof.dr.sc. Ive Jajića i prof.dr.sc. Zrinke Jajić "Razvoj reumatologije tijekom dva tisućljeća". Knjiga je izdana na hrvatskom i engleskom jeziku i predstavlja hvalevrijedan pokušaj da se na jednome mjestu prikažu doprinosi velikog broja, oko 1500, liječnika i drugih osoba zaslužnih za razvitak reumatologije u svijetu tijekom protekla dva tisućljeća.

U knjizi se nalazi ogroman broj informacija o reumatolozima diljem svijeta, po prvi puta sastavljenih na te-

melju neuobičajenog kriterija: izabira jednog, dva, eventualno tri, rijetko i više slučajno izabranih radova pojedinog autora s nekoliko rečenica iz njihova sažetka i reference. Nasuprot tome, prikazan je neuobičajeno velik broj naslova autora knjige, što se nikada ne susreće u publikacijama koje pretendiraju na znanstvenu objektivnost.

Nažalost, hrvatski su autori ne samo rijetko spominjani, nego je to učinjeno neujednačeno i površno što je, ne samo neprihvatljivo, nego i šteti ugledu hrvatske reu-

matologije i medicine u svijetu (v. tablicu). Među njima ne nalazimo imena profesora Oskara Plevka, Zdenka Radoševića, Ferda Licula, Antuna Franovića, Irene Pučar, Kristine Potočki, Jadranke Morović-Vergles i Tonka Vlaka, docenata Mladena Babića, Simeona Grazija i Vladimira Anića, primarijusâ Hermana Juraka, Marijana Vitauša, Nade Zenić, Zvezdane Henneberg, Slavka Čunovića, Miljenka Grgića, Ladislava Krapca, dr.sc. Blagoja Taseskog!

Osim biograf-skoga dijela knjige, autori su prikazali razvitak reumatologije u Hrvatskoj, čemu su pristupili krajnje površno, neobjektivno, manjkavo i brzopleto, zanemarujući postojeća znanja o toj temi, kao i objavljenu stručnu literaturu s toga područja.

S engleskim izdanjem, koje će otići u svijet, pronijeti će se manjkava, površna i iskrivljena slika o hr-

vatskoj reumatologiji, čime će se nanijeti nepopravljiva šteta ne samo reumatologiji, nego i medicini u Hrvatskoj.

Sve spomenuto, iako zabrinjavajuće, moglo bi se popraviti samo znatnim ispravkama i dopunama u eventualnom drugom izdanju te, za hrvatske prilike, pretjerano skupe knjige (službena cijena na bar kodu 590 kuna!).

Tablica. Uvršteni hrvatski autori

Autor	Struka	Redaka
Đurđica Babić-Naglić	hrv. fizijatrica i reumatologinja	13
Đuro Baglivi	hrv. liječnik	21
Ivan Belostenec	hrv. pisac i leksikograf	11
Jozo Budak	hrv. fizijatar i reumatolog	27
Miljenko Cvjetičanin	hrv. fizijatar i reumatolog	34
Nada Čikeš	hrv. internistica, imunologinja i reumatologinja	12
Drago Čop	hrv. neurolog i reumatolog	19
Božidar Ćurković	hrv. fizijatar i reumatolog	14
Gjuro Deželić	hrv. kemičar i informatičar	25
Nada Deželić	hrv. biokemičarka	23
Zlatko Domljan	hrv. fizijatar i reumatolog	17
Theodor Dürriegl	hrv. reumatolog	9
Dragutin Gorjanović-Kramberger	hrv. paleoantropolog i paleozoolog	12
Petar Hektorović	hrv. pisac	9
Zvonimir Horvat	hrv. internist-reumatolog i imunolog	8
Ines Jajić	hrv. mikrobiologinja	21
Ivo Jajić	hrv. reumatolog	300
Zrinka Jajić	hrv. reumatologinja	128
Andrija Jelčić	hrv. fizijatar i reumatolog	36
Frano Jelčić	hrv. liječnik	11
Josip Klarica	hrv. liječnik	21
Lujko Križ	hrv. rendgenolog	13
Ivan Malčić	hrv. pedijatar, reumatolog i kardiolog	22
Mirjana Miko	hrv. reumatologinja	11
Milorad-Miro Mimica	hrv. internist i epidemiolog	12
Hrvoje Morović	hrv. povjesničar	9
Tea Oberhofer-Šik	hrv. pedijatrica-reumatologinja	30
Vladimir Pajas	hrv. fizijatar	10
Silvestar Petö	hrv. internist-gastroenterolog i hepatolog	11
Branko Požar	hrv. reumatolog	8
Ivan Rakuljić	hrv. internist	10
Ljubo Šimunić	hrv. internist	9
I(lija) Škrinjarić	hrv. liječnik stomatolog-pedodontist	13
Božidar Špišić	hrv. ortoped	11
Lujko Ljudevit Thaller	hrv. internist	21
Leo Trauner	slovenski liječnik	8
Sreto Vukadinović	hrv. pedijatar-reumatolog i kardiolog	49
Henrik Weisglass	hrv. mikrobiolog	11

Na pozivnici za predstavljenje knjige saznali smo da je recenzent bio akademik Zvonko Kusić, tajnik Razreda za medicinske znanosti Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti.

prim.mr.sc. **Goran Ivanišević**  
tajnik Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a

## PRIRUČNIK ZA BOLESNIKE DRUŠTVA REUMATIČARA ZA DJECU I ODRASLE ZAGREB

Društvo reumatičara za djecu i odrasle iz Zagreba, sa sjedištem u DZ "Medveščak", Laginjina 16 izdalo je sljedeću knjižicu, koja će biti korisna bolesnicima,

kojima je i namijenjena: Ivanišević G. *Priručnik za bolesnike. 2007:1-46.*

## PRESTANAK RADA ZAVODA U DEMETROVOJ ULICI U ZAGREBU!

Dana 15. travnja 2008. prestao je radom Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, smješten od 1949. godine na istome mjestu, u Demetrovoj ulici br. 18.

Nakon dugogodišnje nedovoljne brige Uprave Medicinskoga fakulteta za održavanje prostorija i djelatnosti Zavoda, neusklađenosti sa suvremenim standardima hrvatske visokoškolske medicinske nastave, znanosti i struke, kao i višegodišnjih usmenih obavijesti pojedinih članova Uprave, što nikada nije potkrijepljeno predočenjem pisanoga rješenja Uprave Medicinskoga fakulteta na čelu s dekanicom prof.dr.sc. Nadom Čikeš, uz pomoć prodekana za financije prof.dr.sc. Juraja Gebera, riješena je višegodišnja neizvjesnost.

Spomenutoga dana započelo je "humano preseljenje" posljednjega djelatnika Zavoda dipl.ing. geologije Radovana Čepelaka. Gospodin je Čepelak, unatoč visokoškolske naobrazbe, desetljećima primao plaću srednjeobrazovanoga djelatnika. Ta nepravda, začeta u socijalističkoj Jugoslaviji, nastavljena je i u demokratskoj Republici Hrvatskoj. Naime, unatoč pisanomu obraćanju dekanu Medicinskoga fakulteta u Zagrebu prof. dr. Niki Zuraku i prof. dr. Antonu Šmalcelju, ništa nije učinjeno u ispravljajući nepravde.

Spomenuti Zavod dobio je jednu (!) prostoriju u Školi narodnoga zdravlja "Andrija Štampar" s mogućnošću korištenja kemijskog laboratorija za kemijsku analizu termomineralnih voda, bez mogućnosti obavljanja balneoloških analiza termomineralnih voda, peloida i treseta. Osim spomenutoga, postoji mogućnost korištenja pohrane arhive bivšega Zavoda u prostoru Škole.

Radi istine o stanju balneologije u Hrvatskoj vrijedno je spomenuti se povijesti Zavoda, za sadašnje i buduće naraštaje medicinaru i ljudi dobre volje.

Godine 1940. utemeljen je Stalni balneološki savjet Banovine Hrvatske.

Godine 1949. utemeljen je Balneološko-klimatološki institut Uprave prirodnih lječilišta Ministarstva narodnog zdravlja NRH u Zagrebu, u Demetrovoj ulici 18 kao središnja ustanova za obavljanje balneološke službe u Hrvatskoj.

Godine 1953. spomenuti Institut je reorganiziran u Odjel za balneoklimatologiju Instituta za medicinska istraživanja Jugoslavenska akademija znanosti i umjetnosti - danas Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti.

U razvitku balneologije u Hrvatskoj pionirsku je ulogu odigrao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Godine 1937., u vrijeme kada je dekan bio prof.dr. Božidar Špišić (1879.-1957.), započela je redovita nastava iz balneologije.

Godine 1938. izdana su "Odabrana poglavlja iz balneologije", zbirka separata Liječničkoga vjesnika (Svezak 8. Zagreb 1938. 71 str.) sa sljedećim poglavljima: prof.dr. Radoslav Lopašić (1896.-1979.). Važnost balneoterapije u suvremenoj medicini. 1938;60(8):9 str.; prof.dr. Vale Vouk (1886.-1962.). Biologija termalnih voda i balneologija. 1938;60(8):12 str.; doc.dr. Juraj Körbler. Radioaktivna vrela. 1938;60(8):6 str.;

dr. Rudolf Leskovar. Današnja balneologija i teoretsko-eksperimentalna medicina. 1938;60(9):15 str.; dr. Leo Trauner. Biotropni faktori podneblja. 1938;60(8):6 str.; dr. Leo Trauner. Akratoterme. 1938;60(8):5 str.; dr. Adolf Režek. O kemijskoj slici rudnih vrela. 1938;60(7):20 str.

Od 1941. do 1945. godine na istomu je Fakultetu djelovao Ordinarijat (ravateljstvo) za balneoklimatologiju.

Godine 1958. Odjel za balneoklimatologiju Instituta za medicinska istraživanja JAZU prekida djelatnost unutar Akademije i prelazi u nadležnost Medicinskoga



fakulteta u Zagrebu, kao Zavod za balneoklimatologiju i fizikalnu terapiju.

Godine 1963. mijenja ime u Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagreba. Tu se osniva prva hrvatska Katedra za fizikalnu medicinu i opću rehabilitaciju, zahvaljujući prof.dr.sc. Oskaru Plevku (1916.-1965.).

Godine 1997. obnovljena je dodiplomska nastava iz balneologije, koja se održavala u Demetrovoj do travnja 2008. godine.

Među djelatnicima i suradnicima Zavoda istaknuto su ulogu imali sljedeći hrvatski balneolozi: prof.dr.sc. Stanko Miholić (1891.-1960.) - kemičar; dr. Leo Trauner (1893.-1963.) - reumatolog i klimatolog; mr.ph. Renata Novak (1919.-1993.) - balneološki analitičar; prof.dr.sc. Oskar Plevko (1916.-1965.) - fizijatar i reumatolog; prof.dr.sc. Veljko Mandić (1917.-1992.) - ortoped i fizijatar; prof.dr.sc. Theodor Dürriegl (1926.) - fizijatar i reumatolog; dipl.ing.geol. Radovan Čepelak (1944.) - balneološki analitičar.

Godine 1952. objavljen je "Godišnjak balneološko-klimatološkog instituta NR Hrvatske".

Godine 1997.-1998. izlazila je "Balneoklimatologija", stručni časopis Zavoda, čiji je glavni i odgovorni urednik bio dipl.ing.geol. Radovan Čepelak.

U Zavodu je obavljeno i napisana su izvješća za više od 400 balneoloških analiza termomineralnih vo-

da i peloida Hrvatske, zemalja bivše Jugoslavije i iz inozemstva.

U Zavodu je mr.ph. Renata Novak razradila, danas opće prihvaćeno, razvrstavanje termomineralnih voda i peloida te napisala stotine radova, enciklopedijskih i drugih članaka, a spomenuti autori su objavili velik broj stručnih i znanstvenih radova.

U Zavodu su, do 15. travnja 2008., djelovali i postojali: balneološki laboratorij; fond stručne dokumentacije i arhivske građe; knjižnica; muzejska zbirka; kartoteka; predavaonica.

U 60-oj godini od osnutka Zavoda i dalje preostaju, za potrebe balneološke službe u Republici Hrvatskoj, njegove sljedeće zadaće: 1. Prikupljati, čuvati i obrađivati podatke o nalazištima i/ili mjestima primjene prirodnih ljekovitih činitelja Republike Hrvatske; 2. Redovito ispitivati sastav prirodnih ljekovitih činitelja; 3. Izdavati pismena stručna mišljenja o primjeni prirodnih ljekovitih činitelja; 4. Dodiplomska i poslijediplomska nastava, trajna izobrazba; 5. Poticati i promicati primjenu prirodnih ljekovitih činitelja u hrvatskoj medicini, turizmu, prehrambenoj, farmaceutskoj i kozmetičkoj industriji.

prim.dr.sc. **Goran Ivanišević**  
predsjednik Odbora za zdravstveni turizam  
i prirodne ljekovite činitelje  
Akademije medicinskih znanosti Hrvatske

## NOVI ZAČASNI ČLANOVI HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA

Jednoglasnom odlukom Godišnje izborne skupštine Društva, koja je održana 27. svibnja 2008., za začasne članove Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a

izabrani su profesori Božidar Ćurković, Zlatko Domljan i Ivo Jajić. Zaslužnim predsjednicima Društva čestitamo želeći im svako dobro!

## LADISLAV KRAPAC REDOVITI ČLAN AMZH

Jednoglasnom odlukom Godišnje izborne skupštine Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, koja je održana 30. svibnja 2008., izabran je za redovito-

ga člana prim.dr.sc. Ladislav Krapac. Dugogodišnjemu članu Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a od srca čestitamo!

## NOVI DOKTORI ZNANOSTI

Godine 2007. mr.sc. Ida Kovač, specijalist fizikalne medicine i rehabilitacije u Kliničkome zavodu za rehabilitaciju i ortopedsku pomagala Kliničkoga bolničkog centra Zagreb obranila je na Medicinskome fakultetu Sveučilišta u Zagrebu disertaciju "Biomehanička analiza hoda osoba s potkoljenom amputacijom opskrbljenih protezama s osloncem na ligament patele". Voditelj disertacije bio je prof.dr.sc. Vladimir Medved s Kineziološkoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Godine 2008. mr.sc. Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić, specijalist fizikalne medicine i rehabilitacije u Klinici za ortopediju Lovran obranila je na Medicinskome fakultetu Sveučilišta u Rijeci disertaciju "Propriocepcija i funkcionalna stabilizacija zglobova aktivacijom kinetičkog lanca u rehabilitaciji gornjeg i donjeg ekstremiteta". Mentori disertacije bili su profesori dr.sc. Jagoda Ravlić-Gulan i dr.sc. Gordan Gulan s Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Rijeci. Od srca čestitamo novim doktorima znanosti!

## Prim.mr.sc.dr. BRANKO POŽAR

Dana 24. svibnja 2007. godine hrvatska je reumatologija izgubila jednog od istaknutih pregalaca te, u nas relativno nove, grane medicine. Na posljednji je počinak ispraćen 26. svibnja, a komemoracija njemu u čast održana je 29. svibnja 2007. u Općoj bolnici Karlovac.

Rođen je 26. siječnja 1931. godine u Karlovcu, gdje je završio osnovnu školu i gimnaziju, a studij Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Nakon pripravničkoga staža u Općoj bolnici u Karlovcu, radio je kao liječnik opće medicine u Ozlju, Prilišću i Pisarovini, a od 1962. godine do umirovljenja u okviru Opće bolnice Karlovac. Specijalizaciju iz fizikalne medicine i rehabilitacije započeo je u Zavodu za reumatske bolesti u Zagrebu. Tu smo ga svi odmah zavoljeli kao dragog, iskrenog kolegu i savjesnog liječnika. Ubrzo se u našem krugu oduševio za reumatologiju i nakon položenog specijalističkog ispita 1965. godine nastavio ju je razvijati svojom djelatnošću u Karlovcu. Godine 1966. osnovao je Službu za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, koju je vodio sve do 1974. godine, a od 1976. g. bio je voditeljem Odsjeka za reumatologiju. Od 1965. do 1973. g. honorarno je vodio Reumatološki odjel Bolnice za medicinsku rehabilitaciju Topusko. Godine 1978. dodijeljen mu je naslov primarijusa.

Branko Požar ušao je u reumatologiju žarom i marom, pa je 1979. godine završio i poslijediplomski studij iz reumatologije na zagrebačkom Medicinskom fakultetu. Uz stručni je rad započeo je i znanstvenim radom. Tijekom šezdesetih godina prošloga stoljeća izradio je

i predložio metodu za određivanje sagitalne gibljivosti vratne kralježnice (*Reumatizam* 1963;10:135-136), opisao svoja opažanja o palindromnom reumatizmu, te - prvi u nas - obradio skupinu bolesnika s reumatskom polimijalgijom (*Reumatizam* 1969;16:101-106). Po završenom poslijediplomskom studiju izradio je i 25. lipnja 1985. obranio magistarski rad o ankilozantnom spondilitisu u žena. Sudjelovao je aktivno na svim našim i brojnim inozemnim reumatološkim skupovima i kongresima, te bio jedan od najaktivnijih reumatologa izvan užega zagrebačkog područja. Objavio je dvadesetak znanstvenih i stručnih radova i održao 38 predavanja iz područja reumatologije. Od 1977. do 1981. godine predavao je anatomiju i fiziologiju na Medicinskoj školi u Karlovcu.

Bio je član Hrvatskoga liječničkog zbora i njegova Reumatološkog društva, te Hrvatskog katoličkog liječničkog društva od njegova osnutka i jedan od osnivača njegove podružnice u Karlovcu. Za svoj je predani rad primio brojna priznanja i pohvale, a 1998. godine izabran je za začasnoga člana Hrvatskoga liječničkog zbora.

Branko Požar bio je skroman, brižan obiteljski čovjek, kao liječnik pažljiv i uvijek spreman pomoći bolesniku, samozatajan i predan radu. Volio je svoj Karlovac i svoju domovinu. Među nama reumatolozima ostat će u trajnom sjećanju kao dobar i plemenit čovjek, savjestan liječnik i vrstan stručnjak.

prof.dr.sc. Theodor Durrig

## Prim.dr. STJEPAN ANDROIĆ

Zauvijek nas je napustio naš dragi kolega Stjepan Androić. Rodio se 24. prosinca 1922. u mjestu Peršavec kod Zlatara u Hrvatskom Zagorju. Studij medicine završio je godine 1951. u Zagrebu, a potom radio u primarnoj zdravstvenoj zaštiti kao liječnik opće medicine u domovima zdravlja Maksimir i Peščenica u Zagrebu. Dana 16. prosinca 1958. zaposlio se u Zavodu za reumatske bolesti i rehabilitaciju u Zagrebu i tu je radio sve do umirovljenja 30. svibnja 1988. Završio je specijalizaciju iz fizikalne medicine i rehabilitacije 1961. godine, a 1971. dodijeljen mu je naslov primarijus. Radio je na Reumatološkom odjelu spomenutog Zavoda te mu je od 1985. do 1988. bio pročelnikom.

U svojem stručnom i znanstvenom radu bavio se osobito upalnim bolestima kralježnice, naročito ankilo-

zantnim spondilitisom te je s referatima sudjelovao na mnogim domaćim i inozemnim kongresima i skupovima. Bio je jedan od četvero reumatologa koji su utemeljili poslijediplomsku nastavu iz reumatologije na našem Medicinskom fakultetu u Zagrebu, a koja se odvijala u Zavodu za reumatske bolesti, današnjoj Poliklinici za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr. Drago Čop". Bio je koautor u prvom nastavnom tekstu za taj predmet, "Odabrana poglavlja iz reumatologije", 1966. godine. Objavio je 60-ak stručnih i znanstvenih radova. Za svoj rad primio je tijekom godina brojna priznanja i pohvale.

U sumornoj, hladnoj, tihoj dvorani za ispraćaj zagrebačkog Krematorija oprostili smo se od našeg dragog Štefa kojega smo voljeli i poštovali kao dobrog čovjeka i liječnika, tihog, samozatajnog i marnog medi-

kusa, s kojim smo dijelili mnoge lijepe trenutke i zajedno se veselili uspjesima u izgradnji naše reumatologije. U očima mnogih prisutnih vidjele su se suze. Plemeniti lik dragog doktora Androića ostat će nam svima trajna

uspomena, jer je zrnce svoje dobrote ostavio zauvijek u srcima suradnika i bolesnika.

prim.mr.sc. **Zoja Gnjidić**  
prof.dr.sc. **Theodor Durrigl**

## 10. GODIŠNJI KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA 10<sup>th</sup> ANNUAL CONGRESS OF THE CROATIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY

Primošten, 17.-19. listopada 2008.

### Organizator

Hrvatski liječnički zbor - Hrvatsko reumatološko društvo

### Organizacijski odbor

*Predsjednica*

Đurđica Babić-Naglić

*Tajnik*

Goran Ivanišević

*Blagajnik*

Porin Perić

*Članovi*

Nada Čikeš, Božidar Ćurković, Zrinka Jajić, Iva Žagar

### Mjesto održavanja i smještaj

Primošten - hotel Zora

### Teme

REUMATOIDNI ARTRITIS

POLIMIJALGIJA REUMATIKA

SLOBODNA PRIOPĆENJA

Sažetak (koji sadrži naslov rada na hrvatskom i engleskom jeziku, ime i prezime autora, naziv i adresu ustanove, kratki opis problema-svrhe rada, materijal i metodu, bitne rezultate po mogućnosti brojčano izražene i osnovne zaključke, kao i 3-5 ključnih riječi) na CD-u u Word formatu (do 25 redaka s po 80 znakova u svakom, uključujući razmake, sa slovima veličine 12 točaka, font Times New Roman) i jedan računalni ispis, molimo poslati najkasnije do 1. rujna 2008. na adresu:

prim.dr. Goran Ivanišević

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

ili na e-mail: g\_ivanisevic@hotmail.com

Kotizacija iznosi 500,00 kuna i uplaćuje se na račun u Zagrebačkoj banci d.d. Zagreb

Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, Zagreb

kunski transakcijski račun br. 2360000-1101214818 s pozivom na broj 268-25,

ili devizni žiro račun SWIFT: ZABHR2X, IBAN: HR7423600001101214818 s pozivom na broj 268-25 sa svrhom doznake Primošten 2008. ili prilikom registracije u dane održavanja Kongresa.

Sudjelovanje na Kongresu buduće se prema Pravilniku Hrvatske liječničke komore!

### Obavijesti i dopisivanje

prof.dr.sc. Đurđica Babić-Naglić

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

tel.: (01) 2388171 (prof. Babić-Naglić)

tel.: (01) 2388166 (prim. Ivanišević)

tel.: (01) 2388173 (dr. Perić)

### Smještaj i prijevoz

tel.: (01) 4811155 (gđa. Mirjana Horvat)

### EULAR kongres 2008.

Pariz, Francuska 11.-14. lipnja 2008.

Na temelju članka 35. Statuta Hrvatskoga liječničkog zbora, Skupština Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora na godišnjoj skupštini 4. svibnja 2006. donijela je

## PRAVILNIK O RADU HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA

### I. OPĆE ODREDBE

---

#### Članak 1.

(1) Hrvatsko reumatološko društvo tijelo je Hrvatskoga liječničkog zbora (u daljnjem tekstu: Stručno društvo) koje članovi osnivaju radi stručnog i znanstvenog rada na području reumatologije.

(2) Stručno društvo djeluje u skladu s ciljevima i zadacima Hrvatskoga liječničkog zbora (u daljnjem tekstu: HLZ-a).

#### Članak 2.

Stručno društvo ima naziv:

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR  
HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO

ili na engleskom jeziku:

CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION,  
CROATIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY .

#### Članak 3.

Sjedište je Stručnoga društva u Zagrebu, Kišpatićeva 12.

#### Članak 4.

(1) Stručno društvo ima pečat četvrtasta oblika, sljedećeg sadržaja:

- u gornjem redu:

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

- u donjem redu:

HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO

- ili na engleskom jeziku:

CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION,  
CROATIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY.

(2) Ispod naslova može stajati adresa tajništva.

(3) Stručno društvo može imati svoj znak.

(4) Znak Stručnoga društva može biti sastavni dio pečata.

#### Članak 5.

(1) Rad Stručnoga društva uređen je Statutom HLZ-a i drugim aktima HLZ-a, te ovim Pravilnikom.

(2) Ako to zahtijevaju pravila međunarodnih udruga kojih je ovo Stručno društvo član, djelovanje Stručnoga društva urediti će se u skladu s tim pravilima, uz suglasnost GO-a HLZ-a.

(3) Stručno društvo može biti član odgovarajućih međunarodnih asocijacija, kao predstavnik HLZ-a na području svoje djelatnosti.

(4) Stručno društvo upisano je u popis stručnih društava HLZ-a pod brojem 117 za godinu 2004.

### II. ZADACI

---

#### Članak 6.

Zadaci su Stručnoga društva:

1. trajno stručno i znanstveno usavršavanje svojih članova organiziranjem stručnih i znanstvenih sastanaka, kongresa, seminara, predavanja i tečajeva, odnosno svih oblika trajnoga medicinskog usavršavanja,

2. suradnja sa stručnim znanstvenim i nastavnim organizacijama,

3. predstavljanje struke u tijelima HLZ-a,

4. suradnja s društvima i sekcijama HLZ-a na područjima od zajedničkog interesa,

5. predlaganje mjera za unapređenje i poboljšanje organizacije rada u stručnoj i znanstvenoj djelatnosti na području svoje struke,

6. suradnja sa srodnim stručnim i znanstvenim društvima drugih zemalja,
7. predstavljanje nacionalnih interesa svoje struke u odgovarajućim međunarodnim društvima,
8. unapređivanje zdravstvene kulture stanovništva,
9. njegovanje i razvijanje načela povezanosti i medicinske etike među svojim članovima,
11. praćenje i nadziranje provođenja mjera zdravstvene zaštite bolesnika,
12. davanje stručnih mišljenja i ekspertiza,
13. predlaganje znanstvenih projekata.

### **III. ČLANSTVO**

---

#### **Članak 7.**

(1) Članstvo u Stručnom društvu može biti redovno, pridruženo i začasno.

(2) Redovnim članom Stručnoga društva može postati liječnik, član HLZ-a.

(3) Pridruženi članovi mogu biti visokoobrazovani stručnjaci drugih struka i znanstveni djelatnici koji nisu liječnici, a djeluju na području djelovanja Stručnoga društva, u zdravstvenoj djelatnosti ili su znanstvenici iz područja medicine.

(4) Pridruženi članovi imaju sva prava i dužnosti, ali ne mogu biti birani za predsjednika i prvog dopredsjednika.

(5) Začasnim članom Stručnog društva može postati zdravstveni i znanstveni djelatnik, građanin Republike Hrvatske ili stranac koji je zaslužan za razvoj znanstvene misli i stručne djelatnosti iz područja djelovanja Društva.

(6) Redovne i pridružene članove izabire upravni odbor Stručnog društva, a začasne Skupština Stručnoga društva.

(7) O izboru začasnih članova obavješćuju Glavni odbor HLZ-a, koji ih potvrđuje

#### **Članak 8.**

Članstvo u Stručnom društvu prestaje:

(1) istupanjem iz članstva po vlastitoj želji ili smrću,

(2) prestankom članstva u HLZ-u,

(3) neplaćanjem članarine Društvu najmanje tijekom jedne godine, a nakon pisane opomene, ako je članarina u Stručnom društvu određena.

#### **Članak 9.**

Prava i dužnosti članova jesu:

(1) pridržavati se načela medicinske etike i deontologije te svojim postupcima i radom ne narušavati ugled Stručnog društva, HLZ-a i liječničkog poziva,

(2) razvijati i usavršavati svoje znanje,

(3) objavljivati svoje znanstvene i stručne radove u publikacijama Stručnog društva i HLZ-a,

(4) birati i biti biran u tijela Stručnoga društva,

(5) davati prijedloge i primjedbe na rad Stručnog društva i njegovih tijela,

(6) podnositi žalbe i prigovore u slučajevima predviđenima ovim Pravilnikom i Statutom HLZ-a,

(7) pravo je članova da Stručno društvo štiti njihov moralni ugled i materijalni položaj,

(8) dužnost redovitog plaćanja članarine HLZ-u i Stručnom društvu ako je članarina određena,

(9) koristiti se olakšicama na skupovima u organizaciji Stručnoga društva ili HLZ-a,

(10) učlanjivati se u međunarodna i inozemna medicinska društva sa svim pravima i dužnostima koja iz toga proistječu.

### **IV. TIJELA DRUŠTVA**

---

#### **Članak 10.**

Tijela Stručnog društva jesu:

1. Skupština,

2. Upravni odbor,

3. predsjednik,

4. tajnik,

5. rizničar,

6. ogranci,

7. sekcije,

8. povjerenstva ili radne grupe.

## SKUPŠTINA

### Članak 11.

Skupština se sastaje po potrebi, a najmanje jednom u godini.

Izborna Skupština Stručnog društva održava se obvezno svake četvrte godine uoči izborne Skupštine HLZ-a. Skupštinu saziva predsjednik Stručnog društva na temelju odluke Upravnog odbora.

Upravni odbor donosi odluku o sazivanju Skupštine na vlastitu inicijativu, te ako to zatraži najmanje 20% članova ili najmanje dva ogranka Stručnog društva ili Glavni odbor HLZ-a.

Odluku o sazivanju Skupštine Upravni odbor mora donijeti najkasnije trideset dana nakon prijema pisanog zahtjeva.

Predsjednik Stručnog društva mora dostaviti pozive za Skupštinu najmanje 15 dana prije održavanja.

### Članak 12.

(1) Skupštinu Stručnoga društva čine svi njegovi članovi.

(2) Ako Stručno društvo ima više od 100 članova, Skupštinu čine izaslanici.

(3) Broj izaslanika Skupštine utvrđuje Upravni odbor Stručnoga društva tako da jedan izaslanik dolazi na svakih 10 članova Stručnoga društva.

(4) Broj izaslanika Skupštine ne može biti manji od 25.

(5) Skupština donosi pravovaljane odluke ako joj prisustvuje natpolovična većina ukupnoga broja izaslanika.

(6) Mandat izaslanika traje 4 godine.

### Članak 13.

Skupština se saziva i vodi prema Pravilniku o radu Skupštine HLZ-a.

### Članak 14.

Skupština Stručnog društva obavlja ove poslove:

(1) donosi Pravilnik o radu Stručnoga društva,

(2) bira i razrješava Upravni odbor,

(3) bira predsjednika i prvog dopredsjednika Stručnoga društva,

(4) odlučuje o osnivanju ogranaka i sekcija Stručnoga društva,

(5) donosi planove i program rada Stručnoga društva,

(6) donosi financijske planove Stručnoga društva,

(7) odlučuje o izvješćima Upravnog odbora i ostalih tijela Stručnoga društva,

(8) raspravlja i odlučuje i o svim ostalim pitanjima koja su stavljena na dnevni red u okvirima svoje ovlasti prema Statutu HLZ-a i ovom Pravilniku,

(9) izabire začasne članove Stručnoga društva

(10) odlučuje o prestanku članstva u Stručnome društvu, a na prijedlog Upravnog odbora Stručnoga društva.

## UPRAVNI ODBOR

### Članak 15.

Upravni odbor obavlja ove poslove:

(1) izvršava odluke Skupštine,

(2) organizira svekoliki rad na provođenju zadataka Stručnoga društva iz članka 6. ovog Pravilnika,

(3) odlučuje o primitku redovnih i pridruženih članova Stručnog društva, osniva svoja povjerenstva, odnosno radne grupe i imenuje njihove članove,

(4) imenuje izaslanike u druga stručna društva HLZ-a s mandatom do prve Skupštine,

(5) imenuje izaslanika u Stručni savjet HLZ-a u skladu s člankom 30. Statuta HLZ-a,

(6) predlaže kandidate za dodjelu odličja HLZ-a,

(7) predlaže kandidate za izbor u članstvo Akademije medicinskih znanosti Hrvatske,

(8) vodi administrativno i financijsko poslovanje Stručnoga društva,

(9) podnosi izvješće o radu Skupštini Stručnog društva i tijelima HLZ-a,

(10) angažira se u stjecanju materijalnih sredstava za rad Stručnoga društva,

(11) djeluje i odlučuje i o ostalim pitanjima iz područja svoje ovlasti u okvirima dobivenih ovlaštenja od Skupštine Stručnog društva, odredbi ovoga Pravilnika i Statuta HLZ-a.

### Članak 16.

(1) Upravni odbor ima najmanje 5 članova.

(2) U Upravni se odbor mogu kooptirati i drugi članovi Stručnoga društva, ali njihov ukupni broj mora biti manji od broja izabranih članova.

(3) Upravni odbor radi na sjednicama.

(4) Sjednice Upravnog odbora saziva i vodi predsjednik Stručnoga društva.

(5) Upravni odbor čine: predsjednik, prvi dopredsjednik, te članovi izabrani na zasjedanju Skupštine Stručnoga društva.

(6) Upravni odbor među svojim članovima izabire drugog dopredsjednika i rizničara, a tajnika Stručnoga društva imenuje na prijedlog predsjednika Stručnoga društva iz redova ukupnoga članstva.

(7) Kandidate za članove Upravnog odbora, za predsjednika i dopredsjednika Stručnoga društva predlažu članovi Stručnoga društva između sebe.

(8) Mandat članova Upravnog odbora, predsjednika, prvog dopredsjednika i rizničara Stručnoga društva traje četiri godine ili do izbora na izbornoj Skupštini društva.

(9) Stručno društvo HLZ-a koje počinje s radom u vremenu između dviju izbornih Skupština HLZ-a bira svoja tijela kojima mandat traje do prve izborne Skupštine HLZ-a.

(10) Predsjednik, prvi dopredsjednik ili član Upravnog odbora može biti biran najviše dva puta uzastopce.

## **PREDSJEDNIK STRUČNOGA DRUŠTVA**

### **Članak 17.**

(1) Predsjednik Stručnoga društva zastupa i predstavlja Stručno društvo.

(2) Predsjednik Stručnoga društva odgovoran je za zakonitost rada Stručnoga društva, a za svoj rad odgovoran je Skupštini Stručnoga društva i predsjedniku HLZ-a.

(3) Predsjednik Stručnoga društva obavlja ove poslove:

1. saziva sjednice Upravnog odbora,

2. organizira i vodi stručni i znanstveni rad Stručnoga društva,

3. brine se o izvršavanju odluka Skupštine,

4. zajedno s tajnikom potpisuje dokumentaciju Stručnoga društva.

5. obvezan je najmanje jedanput u godini a najkasnije do 31. siječnja tekuće godine podnijeti pisano izvješće o cjelokupnom aktivnom radu i poslovanju Stručnoga društva na zasjedanju Skupštine Stručnoga društva, a pisano izvješće predsjedniku HLZ-a.

(4) U slučaju spriječenosti, predsjednika zamjenjuje prvi dopredsjednik Stručnoga društva, a u slučaju njegove spriječenosti, drugi dopredsjednik.

## **TAJNIK**

### **Članak 18.**

(1) Tajnik Stručnoga društva vodi tajništvo, a posebno obavlja ove poslove:

1. brine se za uredno poslovanje administracije,

2. čuva arhivu,

3. sastavlja tajnički izvještaj za Skupštinu Stručnoga društva,

4. uz predsjednika, potpisuje dokumentaciju,

5. brine se o sjednicama Upravnog odbora,

6. sakuplja i sređuje izvješća ogranaka,

7. obavlja i druge dužnost koje mu povjeravaju predsjednik i Upravni odbor.

(2) U slučajevima spriječenosti, tajnika zamjenjuje član Upravnog odbora kojeg ovlasti predsjednik Stručnoga društva.

(3) Nakon isteka mandata tajnik je dužan obaviti primopredaju pisane dokumentacije i svekolike korespondencije kojom raspolaže novoimenovanom tajniku, ili predsjedniku Stručnoga društva, ako tajnik nije imenovan.

## **RIZNIČAR**

### **Članak 19.**

Rizničar obavlja ove poslove:

1) (1) rukovodi financijskim poslovanjem,

(2) brine se za naplatu članarine, ako je članarina određena,

(3) brine se za vođenje financijske dokumentacije,

(4) podnosi Skupštini Stručnoga društva izvješće o financijskom poslovanju,

(5) izrađuje prijedlog financijskoga plana.

## **OGRANCI**

### **Članak 20.**

1. Ogranak je stručno tijelo, koje osniva Stručno društvo na vlastitu inicijativu ili na prijedlog podružnice HLZ-a.

2. Uvjet za osnivanje ogranka jest da okuplja najmanje 10 članova.

3. Ogranak osniva Upravni odbor Stručnoga društva.

4. Ogranak nosi naziv Stručnoga društva, naziv ogranka i naziv mjesta u kojem je sjedište ogranka.
5. Radom ogranka upravlja Upravni odbor, koji se sastoji od najmanje tri člana, a biraju ga članovi ogranka.
6. Mandat Upravnog odbora ogranka traje četiri godine.
7. Članovi Upravnog odbora ogranka biraju između sebe predsjednika, tajnika i rizničara.
8. Rad ogranka reguliran je odredbama ovoga Pravilnika, Pravilnikom o radu Podružnice koja predlaže njegovo osnivanje i Statutom HLZ-a.

#### **SEKCIJE**

##### **Članak 21.**

- (1) Sekcije Stručnoga društva mogu se osnovati za pojedina uža područja znanstvenog i stručnog djelovanja iz djelokruga Stručnoga društva.
- (2) Sekcije se osnivaju na prijedlog najmanje 10 članova Stručnoga društva.
- (3) O osnivanju sekcije odlučuje Skupština Stručnoga društva.
- (4) Sekcija nosi naziv Stručnoga društva s podnazivom sekcije.
- (5) Radom sekcije upravlja Upravni odbor od najmanje tri člana, koje biraju članovi sekcije
- (6) Članovi Upravnog odbora biraju između sebe predsjednika, tajnika i rizničara Sekcije Stručnoga društva.
- (7) Mandat članova Upravnog odbora traje četiri godine, odnosno do izborne skupštine, a vezan je uz mandat članova Skupštine Stručnoga društva.

- (8) Rad sekcije reguliran je odredbama ovoga Pravilnika, Pravilnika o radu Podružnice i Statutom HLZ-a.

#### **POVJERENSTVA I RADNE GRUPE**

##### **Članak 22.**

- (1) U svrhu uspješnijeg i pravodobnog razmatranja pitanja iz djelatnosti Stručnoga društva, Upravni odbor Stručnoga društva može osnovati odgovarajuća povjerenstva i radne grupe.
- (2) Povjerenstva i radne grupe podnose mišljenja i prijedloge Upravnom odboru.
- (3) Povjerenstva i radne grupe sastoje se od najmanje tri člana.
- (4) Povjerenstva i radne grupe mogu biti stalne ili posebno osnovane za rješavanje pojedinog pitanja.
- (5) Trajanje mandata članova stalnih povjerenstava odnosno radnih grupa određuje Upravni odbor Stručnoga društva.
- (6) Predsjednika povjerenstva, odnosno radne grupe bira Upravni odbor.

#### **V. PRESTANAK RADA DRUŠTVA**

---

##### **Članak 23.**

- (1) Stručno društvo prestaje postojati:
  1. kada to odluči dvotrećinska većina svih izaslanika Skupštine Stručnoga društva,
  2. ako u članstvu Stručnoga društva ostane manje od 10 članova HLZ-a,
  3. odlukom Skupštine HLZ-a na prijedlog Glavnog odbora HLZ-a, ako su ispunjeni uvjeti iz točaka 2.-4. članka 36. Statuta HLZ-a.
- (2) Odluku o kriterijima za ocjenu aktivnosti stručnog društva donosi Glavni odbor HLZ-a.
- (3) Imovinu kojom je raspolagalo Stručno društvo, do osnutka novoga društva, preuzima na čuvanje i njome upravlja Glavni odbor HLZ-a.

#### **VI. PRIJELAZNE I ZAVRŠNE ODREDBE**

---

##### **Članak 24.**

- (1) Ovaj Pravilnik donijela je Skupština Stručnoga društva na svojoj sjednici od 4. svibnja 2006, a potvrdio ga je Glavni odbor HLZ-a.
- (2) Pravilnik stupa na snagu 8 dana od dana donošenja.

Predsjednik Stručnog društva  
prof.dr.sc. **Đurđica Babić-Naglić**