

REUMATIZAM

Volumen 59

Broj 1

Godina 2012.



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 Maštović, Jadranka Morović-Vergles, Porin Perić, Tonko Vlak

Urednički savjet - Editorial Council

Slavko Čunović, Theodor Dürriegl, Miljenko Grgić, Andrija Kaštelan, Irena Pučar

Adresa uredništva - Editorial address

REUMATIZAM ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

Tisak

INTERPRINT ♦ Zagreb

Naklada

350 primjeraka

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

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

Cijeli tekst u Word formatu s prilogima 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, podcrtavanje 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, odvojeno 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 slika i njihov naziv na hrvatskom i engleskom jeziku. Na poleđini 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.

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: Dürriegl T, Ivanišević G. *Reumatologija u Hrvatskoj*. Zagreb: Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a. 2005:1-222.

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 prispeća u Uredništvo. Stavovi izneseni u radovima i drugim prilogima predstavljaju mišljenje autora. Rukopisi se ne vraćaju.

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

Časopis REUMATIZAM se indeksira u *Index Medicus*.

REUMATIZAM

Volumen 59

Broj 1

Godina 2012.

SADRŽAJ

IZVORNI ZNANSTVENI RADOVI

- Dubravka Bobek, Iva Žagar, Kristina Kovač-Durmiš, Porin Perić, Božidar Ćurković, Đurđica Babić-Naglić*
Ocjena aktivnosti ankilozantnog spondilitisa primjenom BASDAI i ASDAS instrumenta 5
Miljenko Cvjetičanin, Zrinka Jajić
Quantitative analysis of digitopalmar dermatoglyphics in fifty male psoriatic spondylitis patients 11
Tomislav Badel, Ivana Savić Pavićin, Dijana Zdravec, Ladislav Krapac, Josipa Kern
Osteoarthritic temporomandibular joint changes confirmed by magnetic resonance imaging 15
Mirela Bašić Denjagić, Nada Pavlović-Čalić, Nedima Kapidžić-Bašić, Nermin Salkić
Uticaj kortikosteroidne terapije na nastanak osteoporoze u Kronovoj bolesti 22

PREGLEDNI RAD

- Daniela Marasović Krstulović, Dušanka Martinović Kaliterna*
Cijepljenje u kroničnim autoimunim i upalnim reumatskim bolestima 28

STRUČNI RAD

- Dijana Perković, Dušanka Martinović Kaliterna, Daniela Marasović Krstulović*
Liječenje sistemskog eritemskog lupusa 36

CONTENTS

ORIGINAL SCIENTIFIC PAPERS

- Dubravka Bobek, Iva Žagar, Kristina Kovač-Durmiš, Porin Perić, Božidar Ćurković, Đurđica Babić-Naglić*
Scoring of disease activity using BASDAI and ASDAS method in ankylosing spondylitis 5
Miljenko Cvjetičanin, Zrinka Jajić
Kvantitativna analiza digitopalmarnih dermatoglifa u pedesetorice bolesnika s psorijatičnim spondylitisom 11
Tomislav Badel, Ivana Savić Pavićin, Dijana Zdravec, Ladislav Krapac, Josipa Kern
Osteoarthritic temporomandibularnog zgloba potvrđene magnetskom rezonancijom 15
Mirela Bašić Denjagić, Nada Pavlović-Čalić, Nedima Kapidžić-Bašić, Nermin Salkić
The influence of corticosteroid therapy on development of osteoporosis in Crohn's disease 22

REVIEW PAPER

- Daniela Marasović Krstulović, Dušanka Martinović Kaliterna*
Vaccination in chronic autoimmune and inflammatory rheumatic diseases 28

PROFESSIONAL PAPER

- Dijana Perković, Dušanka Martinović Kaliterna, Daniela Marasović Krstulović*
Treatment of systemic lupus erythematosus 36

IZ MEDICINSKE PROŠLOSTI		FROM MEDICAL HISTORY	
<i>Marija-Ana Dürrigl</i>		<i>Marija-Ana Dürrigl</i>	
Glagoljska molitva protiv "gute"		A glagolitic prayer against gout	
s početka 19. stoljeća	40	from the early 19th century	
HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO	43	CROATIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY	
OSVRTI	44	REVIEWS	
VIJESTI	58	NEWS	
SKUPOVI	59	MEETINGS	



¹Odjel za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

²Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za reumatoidni artritis
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

OCJENA AKTIVNOSTI ANKILOZANTNOG SPONDILITISA PRIMJENOM BASDAI I ASDAS INSTRUMENTA

SCORING OF DISEASE ACTIVITY USING BASDAI AND ASDAS METHOD IN ANKYLOSING SPONDYLITIS

Dubravka Bobek¹ ♦ Iva Žagar² ♦ Kristina Kovač-Durmiš²
Porin Perić² ♦ Božidar Ćurković² ♦ Đurđica Babić-Naglić²

Sažetak

Za procjenu aktivnosti ankilozantnog spondilitisa (AS) najčešće se koristi Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) kojim se kroz 6 pitanja evaluira 5 osnovnih simptoma bolesti (umor, bol u kralježnici, bol i oteklina zglobova, osjetljivost enteza, intenzitet i trajanje jutarnje zakočenosti). Za razliku od navedenog, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) je indeks za procjenu aktivnosti AS koji uz bolesnikovu procjenu simptoma bolesti (bolova u kralježnici, trajanja jutarnje zakočenosti, aktivnosti bolesti, bolova i otekline perifernih zglobova) uključuje reaktante akutne faze (SE ili CRP).

Cilj rada bio je usporediti BASDAI i ASDAS indekse na skupini bolesnika s AS, procijeniti njihovu sukladnost i utjecaj SE, umora i boli u kralježnici na dobivene vrijednosti.

Istraživanje je provedeno po tipu presječne studije u skupini od 36 bolesnika s AS kojima je procijenjena razina aktivnosti bolesti BASDAI i ASDAS (SE) indeksom.

Statistička analiza podataka učinjena je Student t-testom te tablicama frekvencije za neparametrijske podatke.

Kao što je i očekivano potvrđena je značajna korelacija između BASDAI i ASDAS indeksa ($r=0,796$; $p=0,00$). Prosječna vrijednost BASDAI/ASDAS svih bolesnika iznosila je 4,2/2,8. Od 36 bolesnika s AS prema BASDAI indeksu 42% je imalo blago aktivnu bolest (BASDAI <4), dok je prema ASDAS indeksu 44% bolesnika imalo jako aktivnu bolest (ASDAS 2,1-3,5). Bolesnici s višim BASDAI indeksom imaju statistički značajno izraženiji umor i bol u kralježnici bez statistički značajne razlike u sedimentaciji ($p=0,120$). Ispitanici s višim ASDAS indeksom imaju također značajno izraženiji umor i bol u kralježnici, ali za razliku od BASDAI-a i sedimentaciju ($p=0,001$). ASDAS je noviji klinički indikator aktivnosti AS koji je usporediv s BASDAI instrumentom. U ovoj skupini bolesnika ASDAS se čini osjetljivijim upitnikom jer diskriminira više bolesnika s aktivnom bolešću.

Ključne riječi

ankilozantni spondilitis, aktivnost bolesti, BASDAI, ASDAS

Summary

Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) is the most frequently used ankylosing spondylitis activity assessment by which through 6 questions 5 basic diseases symptoms (fatigue, back pain, joint pain/swelling, enthesitic points, intensity and duration of morning stiffness) are being evaluated. In distinction from mentioned, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

(ASDAS) is the first validated index for the AS activity assessment with the patient's assessments of the disease symptoms (back pain, duration of the morning stiffness, activity of the disease, pains and swelling of the peripheral joints) includes the acute phase reactants (SE or CRP).

We compared BASDAI and ASDAS indexes to the group of patients with the AS, in order to evaluate

mr.sc. Dubravka Bobek
Čakovečka 21 ♦ 10000 Zagreb
e-mail: dubravka.bobek@hotmail.com

their congruence and to evaluate the influence of SE, fatigue and back pain at obtained values.

The cross-sectional study was performed in a group of 36 patients with the AS whose disease activity levels were evaluated by the BASDAI and ASDAS (SE) index. Statistical data analysis was performed by Student t-test and frequency tables for non-parameter data. As it has been expected the significant correlation between BASDAI and ASDAS indexes has been confirmed ($r=0.796$; $p=0.00$). BASDAI/ASDAS average value of all of the patients was 4.2/2.8. From 36 patients with the AS according to the BASDAI index 42% had mild active disease (BASDAI <4), while according to ASDAS index 44% patients had very active disease (ASDAS 2.1-

3.5). Higher activity of the disease according to ASDAS index is the result of the elevated sedimentation which is assessed only in ASDAS index. Patients with higher BASDAI index statistically have more significantly expressed fatigue and spinal pain without statistically significant difference in sedimentation ($p=0.120$). Examinees with higher ASDAS index have also significantly more expressed fatigue and back pain, but unlike BASDAI they have sedimentation ($p=0.001$).

ASDAS is more recent clinical indicator of the AS activities which could be compared to BASDAI instrument. In this group of patients ASDAS seems to be more sensitive index because it discriminates more patients with the active disease.

Keywords

ankylosing spondylitis, disease activity, BASDAI, ASDAS

Uvod

Ankilozantni spondilitis (AS) je kronična upalna reumatska bolest iz skupine seronegativnih spondiloartropatija koja dominantno zahvaća aksijalni skelet i klinički se manifestira zakočenošću, gubitkom funkcije i bolovima. Ocjena aktivnosti AS napose aksijalnog tipa, kompleksna je i dosadašnja evaluacija pojedinih parametara kao što su bol, zakočenost, SE/CRP ili globalna procjena bolesnika/liječnika pokazala se nedostatnom jer prikazuje tek jedan aspekt aktivnosti bolesti, nije osjetljiva na promjene i u potpunosti je orijentirana na bolesnika ili liječnika (1). U novije vrijeme kreirani su instrumenti praćenja aktivnosti ove bolesti po tipu upitnika koji diskriminiraju relevantne kliničke i laboratorijske parametre. BASDAI (eng. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) najčešće je korišten mjerni instrument za procjenu aktivnosti AS koji kroz 6 pitanja evaluira 5 osnovnih simptoma bolesti (2). Međutim, primjenom BASDAI pokazali su se određeni nedostaci kao što je nedostatak specifičnosti za upalni proces, ne uzimanje u obzir redundancije (fenomena da različite varijable prikazuju isti aspekt bolesti) i prevelik broj pitanja (3). Jedna od zamjerki BASDAI upitniku je potpuna orijentiranost na bolesnika, a poznato je da se perspektiva iz koje aktivnost bolesti ocjenjuje liječnik i bolesnik razlikuje (4). Stoga je međunarodna radna skupina za procjenu spondiloartritisa ASAS (engl. Assessment in Ankylosing Spondylitis) kreirala novi upitnik za ocjenu aktivnosti ankilozantnog spondilitisa ASDAS (eng. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) (1). ASDAS je prvi validirani indeks za procjenu aktivnosti AS koji uključuje bolesnikovu procjenu ključnih simptoma bolesti i reaktante akutne faze analogno Disease Activity Score (DAS) u reumatoidnom artritisu (RA) (5). Međutim, za razliku od RA u kojem je aktivnost bolesti prediktor radiološke progresije, prediktivna povezanost između aktivnosti bolesti i radiološke progresije u AS nije

jasna (6,7). Recentne studije nisu uspjele dokazati učinak TNF blokatora (etanercepta i infliksimaba) na progresiju sindezmozofita iako je, bez obzira na način kojim je aktivnost bolesti mjerena, učinak istih lijekova na smanjenje aktivnosti bolesti bio neupitan (8,9). Od 4 predložene inačice koristi se ASDAS koji uključuje bolesnikovu procjenu bolova u kralježnici, procjenu trajanja jutarnje zakočenosti, aktivnosti bolesti, bolova i otekline perifernih zglobova te reaktante upale SE ili CRP (10). Procjenom svih navedenih parametara dobije se vrijednost od 0-10 kao i u BASDAI pri čemu je aktivnost bolesti veća što je rezultat ASDAS veći. Pri evaluaciji pozitivnog terapijskog odgovora klinički značajno poboljšanje smatra se da je postignuto ukoliko se smanji vrijednost ASDAS za 1,1 ili više, dok je značajno poboljšanje 2 ili više. Prema podacima iz literature promjena BASDAI na VAS za 20 mm ili 50% odgovara promjeni ASDAS za 1,38 (11). Iako su radovi koji govore o korelaciji između BASDAI i ASDAS upitnika malobrojni, rezultati jednog recentnog rada provedenog zbog praćenja terapijskog učinka bioloških lijekova u bolesnika s AS prikazuju ASDAS senzitivnijim indikatorom upalnog procesa u odnosu na BASDAI (12). Također, prilikom prve validacije ASDAS upitnika u Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study (OASIS) bazi podataka ASDAS je procijenjen boljim od BASDAI pri čemu nije uspoređivana ukupna vrijednost dobivena svakim upitnikom nego ASDAS s pojedinim pitanjima iz BASDAI upitnika (10).

U ovom istraživanju usporedili smo vrijednosti aktivnosti AS dobivene BASDAI i ASDAS upitnikom u skupini od 36 bolesnika s AS te procijenili ovisnost ishoda oba indeksa o SE (parametar u ASDAS, ali ne i u BASDAI), bolesnikovoj procjeni bolova u kralježnici (parametar u oba upitnika) i umora (parametar u BASDAI, ali ne i u ASDAS).

Ispitanici i metode

Istraživanje je provedeno po tipu presječne studije u skupini od 36 bolesnika kojima je u Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju Kliničkog bolničkog centra Zagreb dijagnosticiran AS prema Njujorškim kriterijima. Procjena aktivnosti bolesti u svih bolesnika provedena je BASDAI i ASDAS (SE) upitnicima. BASDAI upitnik ispunjava sam bolesnik, dok ASDAS djelomično ispunjava bolesnik, potom liječnik dobivene vrijednosti uz vrijednosti SE unosi u kalkulator. BASDAI uključuje 6 pitanja o 5 simptoma bolesti (umor, bol u kralježnici, bol/oteklina zglobova, osjetljivost enteza, intenzitet i trajanje jutarnje zakočenosti), dok ASDAS uključuje 4 pitanja o 4 simptoma (bol u kralježnici, jutarnja zakočenost, bol/oteklina zglobova, bolesnikova globalna procjena bolesti) i SE. Simptomi bolesti odnose se na zadnjih tjedan dana, a bolesnik odgovore na pitanja označava okomitom crtom ili znakom X na vizualnoj analognoj skali (VAS) (100 mm dužini, pri čemu lijevi kraj dužine označava minimalni, a desni maksimalni intenzitet simptoma) za BASDAI upitnik, dok za ASDAS upitnik autori preporučaju korištenje bročane skale od 0-10 (0 znači bez tegoba, 10 najizraženije tegobe). Pri određivanju rezultata ispitivač izmjeri udaljenost od nule do bolesnikove oznake na dužini te se za BASDAI do-

bivene vrijednosti zbrajaju i dijele s 5 (vrijednosti 5. i 6. pitanja zbrajaju se i dijele s 2). Rezultat za ASDAS dobije se također mjerenjem VAS skale te upisivanja vrijednosti uz vrijednost SE u kalkulator. Prema BASDAI upitniku bolest se smatra blago aktivnom pri vrijednostima 1-3, srednje aktivnom BASDAI od 4-7 te vrlo aktivnom BASDAI 8-10. Svim ispitanicima aktivnost bolesti procijenjena je i upitnikom ASDAS čije granične vrijednosti su definirane kao ASDAS <1,3 za inaktivnu bolest, ASDAS 1,3-2,1 za blagu aktivnost bolesti, ASDAS 2,1-3,5 za visoku aktivnost bolesti i ASDAS >3,5 za vrlo visoku aktivnost bolesti. Dobivene vrijednosti BASDAI i ASDAS indeksa međusobno su uspoređene te je utvrđena korelacija među njima. Ispitan je utjecaj pojedinih varijabli (VAS umora, VAS boli kralježnice, SE) na ukupnu vrijednost BASDAI i ASDAS indeksa. Bolesnici su hijerarhijski podijeljeni u dvije jednake podskupine (prva skupina s najnižim dobivenim vrijednostima oba indeksa i druga polovina s najvišim vrijednostima oba indeksa). Globalna procjena aktivnosti bolesti provedena je po liječniku i bolesniku na vizualnoj analognoj skali (VAS) od 0-10. Statistička analiza učinjena je Student t-testom te tablicama frekvencije za neparametrijske podatke.

Rezultati

Ukupno je evaluirano 36 bolesnika s AS (26 muškaraca i 10 žena) dobi od 22 do 68 godina (M=44,9 godina) s prosječnom dužinom trajanja bolesti 13 godina (od 10 mjeseci do 33 godine). Većina bolesnika (67%) u trenutku provođenja istraživanja liječena je nesteroidnim antireumaticima (NSAR), manji broj ispitanika (14%) liječen je biološkim lijekovima, a preostali bolesnici (25%) bolest modificirajućim antireumaticima (DMARD). Prosjek sedimentacije ispitanika bio je 24,3 mm/h (raspon od 1 do 87 mm/h). Globalna procjena aktivnosti bolesti bolesnika iznosila je na VAS skali prosječno 46,56 mm (M=0-100 mm), dok je procjena liječnika iznosila prosječno 32,52 mm (M=5-80 mm). Bol u kralježnici bolesnici su na VAS skali procijenili u prosjeku 42,5 mm (od 0 do 100 mm), a umor 44,5mm (od 0 do 98 mm). Osobine ispitanika prikazane su u tablici 1. U radu je dokazana pozitivna

i statistički značajna korelacija između BASDAI i ASDAS indeksa na razini manjoj od 1% ($r=0,796$; $p=0,00$). Obzirom da se BASDAI i ASDAS procjenjuju različitim skalama nije testirana razlika među njima u apsolut-

Tablica 1. Osobine bolesnika s ankilozantnim spondilitisom (AS)
Table 1. The characteristic of the patients with ankylosing spondylitis (AS)

Bolesnici s AS	N	Postotak
Muškarci	26	72,20%
Žene	10	27,80%
Ukupno	36	100,00%
Parametar	Raspon	M
Dob bolesnika	26-68	44,92
Trajanje bolesti (godine)	0,10-33,00	12,78
SE (mm/h)	1,00-87,00	24,31
Lijekovi	Frekvencija	Postotak
NSAR	24	66,70%
DMARD	9	25%
Biološki	5	13,90%
Parametar	Raspon	M
Aktivnost bolesti, procjena bolesnika (VAS,mm)	0,00-100,00	46,57
Aktivnost bolesti, procjena liječnika (VAS,mm)	5,00-80,00	32,53
Bol u kralježnici (VAS,mm)	0,00-100,00	42,50
Umor (pitanje 1. iz BASDAI) (VAS,mm)	0,00-98,00	44,54
BASDAI	0,00-9,30	4,15
ASDAS	0,60-5,00	2,79

nim vrijednostima nego je dokazana sukladnost u variranju između ova dva indeksa. Drugim riječima, što je veći rezultat BASDAI indeksa, veći je i ASDAS indeks. Prosječna vrijednost BASDAI indeksa za sve ispitanike iznosila je 4,2 (0-9,3), dok je prosječna vrijednost ASDAS indeksa iznosila 2,8 (0,6-5). Usporedbom broja ispitanika pojedine razine aktivnosti bolesti prema BASDAI i ASDAS indeksu utvrđena je učestalost pojavljivanja bolesnika s pojedinim stupnjem aktivnosti bolesti. Od ukupno 36 bolesnika s AS podijeljenih u tri skupine prema BASDAI indeksu većina (41,7%) ih je bila u skupini s blago aktivnom bolesti (BASDAI <4), dok je prema ASDAS indeksu većina bolesnika (44,4%) pokazala jaku aktivnost bolesti (ASDAS 2,1-3,5) (tablica 2). Visoka ASDAS vrijednost učestalija je u bolesnika s visokim BASDAI indeksom i povišenom SE (podaci nisu prikazani). Nadalje, da bi ispitali utjecaj pojedinih varijabli na iznos BASDAI i ASDAS indeksa ispitanici su podijeljeni u dvije podskupine prema visini navedenih indeksa. Utvrđeno je da bolesnici s višim BASDAI indeksom imaju statistički značajno više izražen umor ($t=-6,162$; $df=34$; $p=0,000$) i bol u kralježnici ($t=-5,346$; $df=34$; $p=0,000$). Međutim, među ispitanicima koji se razlikuju po BASDAI indeksu nije bilo statistički značajne razlike u sedimentaciji ($t=-1,593$; $df=34$; $p=0,120$) (tablica 3). Isto tako, dokazana je statistički značajna razlika između is-

Tablica 2. Usporedba broja ispitanika koji imaju pojedinu razinu aktivnosti bolesti prema BASDAI i ASDAS indeksu

Table 2. Comparison of the number of respondents who have a certain level of disease activity by BASDAI and ASDAS index

BASDAI	Frekvencija	ASDAS	Frekvencija
Blaga aktivnost bolesti	15 (41,7%)	Blaga aktivnost bolesti	4 (11,1%)
Srednja aktivnost bolesti	12 (33,3%)	Srednja aktivnost bolesti	7 (19,4%)
Jaka aktivnost bolesti	9 (11,1%)	Jaka aktivnost bolesti	16 (44,4%)
		Izuzetno jaka aktivnost	9 (25,0%)
Ukupno	36	Ukupno	36

BASDAI - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
ASDAS - Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

Tablica 3. Razlika u rezultatima između dvije podskupine podijeljene po BASDAI indeksu
Table 3. Differences in results between the two subgroups divided by BASDAI index

Parametar	Skupina podijeljena po BASDAI indeksu	Broj ispitanika	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Standardna pogreška aritmetičke sredine
Sedimentacija	Prva skupina	18	18,96	18,71	4,41
	Druga skupina	18	29,67	21,54	5,08
Umor (pitanje 1. iz BASDAI)	Prva skupina	18	24,54	17,74	4,18
	Druga skupina	18	64,54	21,07	4,97
VAS (bol u kralježnici) u mm	Prva skupina	18	22,33	22,37	5,27
	Druga skupina	18	62,67	22,89	5,40

Tablica 4. Razlike u rezultatima između dvije podskupine podijeljene po ASDAS indeksu
Table 4. Differences in results between the two subgroups divided by ASDAS index

Parametar	Skupina podijeljena po ASDAS indeksu	Broj ispitanika	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Standardna pogreška aritmetičke sredine
Sedimentacija	Prva skupina	17	12,84	8,88	2,15
	Druga skupina	19	34,58	22,81	5,23
Umor (pitanje 1. iz BASDAI)	Prva skupina	17	29,69	25,80	6,26
	Druga skupina	19	57,83	23,03	5,28
VAS (bol u kralježnici) u mm	Prva skupina	17	21,18	19,83	4,81
	Druga skupina	19	61,58	24,85	5,70

pitanika koji imaju viši i niži ASDAS indeks pri čemu ispitanici koji imaju viši ASDAS indeks imaju značajno više izražen umor ($t=-3,459$; $df=34$; $p=0,001$), bol u kralježnici ($t=-5,348$; $df=34$; $p=0,000$), ali i sedimentaciju ($t=-3,684$; $df=34$; $p=0,001$) (tablica 4).

Rasprava

U radu smo usporedili dva mjerna instrumenta aktivnosti AS, konvencionalni BASDAI koji diskriminira kliničke parametre i noviji ASDAS koji uz relevantne kliničke uključuje i laboratorijske pokazatelje. Naši su rezultati potvrdili korelaciju navedenih upitnika što je u skladu s podacima iz literature (12,13,14). Kako ne postoji "zlatni standard" za ocjenu aktivnosti AS koja je

uz procjenu simptoma i znakova te radiograma nezaoobilazna u praćenju bolesnika s AS, radna skupina ASAS kreirala je navedeni BASDAI i ASDAS upitnik. To su složeni mjerni instrumenti koji bolje prikazuju stupanj aktivnosti AS od pojedinačnih parametara koje uključuju. Prema literaturi, izdvojeno prikazani laboratorijski parametri (SE/CRP) nisu pouzdani pokazatelji upa-

le AS, ali uključivanjem u ASDAS upitnik povećavaju senzitivnost instrumenta što su pokazali i rezultati naše studije (15,16,17). U našoj skupini prosječna vrijednost BASDAI/ASDAS svih bolesnika iznosila je 4,2/2,8 što znači da su ispitanici s AS imali srednji do visoki stupanj aktivnosti bolesti, dok je prosječna SE ispitanika bila tek na gornjoj granici normale (24 mm/h). Nadalje, od ukupno 36 bolesnika s AS prema BASDAI indeksu 42% je imalo blago aktivnu bolest (BASDAI <4), dok je prema ASDAS indeksu 44% bolesnika imalo jako aktivnu bolest (ASDAS 2,1-3,5). Time je u našoj skupini ASDAS diskriminirao više bolesnika s aktivnom bolešću te se, u skladu s rezultatima drugih studija pokazao senzitivnijim mjernim instrumentom od BASDAI upitnika (18,19). Razlog visokih BASDAI/ASDAS vrijednosti može biti u izboru ispitanika jer su u rad uključeni bolesnici hospitalizirani u Klinici što govori da su imali teži oblik bolesti. Nadalje, kako oba navedena indeksa uključuju bolesnikovu procjenu bolova u kralježnici, jutarnje zaočuenosti i perifernog artritisa, a razlikuju se po tome što BASDAI još procjenjuje umor, a ASDAS reaktante akutne faze pokušali smo utvrditi može li se procjenom umora bolesnika jednako dobro prikazati stupanj aktivnosti bolesti kao sa sedimentacijom. Naši rezultati su pokazali da su bolesnici s višim BASDAI indeksom imali statistički značajno više izražen umor bez statistički značajne razlike u sedimentaciji ($p=0,120$), dok su ispitanici s višim ASDAS indeksom imali također značajno izraženiji umor, ali za razliku od BASDAI i sedimentaciju ($p=0,001$). Iz navedenog proizlazi da je SE bolji diskriminator aktivnosti bolesti od umora, a ASDAS (koji procjenjuje SE) je senzitivniji indikator aktivnosti AS od BASDAI. Prikazani podaci ne odstupaju od podataka iz literature gdje se također ASDAS navodi kao osjetljiviji upitnik za prikaz upalne aktivnosti AS od

BASDAI upitnika (14,15,16). U jednoj recentnoj studiji usporedbom BASDAI i ASDAS indeksa s biljezima upale, angiogeneze te hrskavične i koštane pregradnje u bolesnika s aksijalnim tipom spondiloartritisa dokazana je povezanost ASDAS indeksa sa svim navedenim biomarkerima dok vrijednost BASDAI indeksa nije korelirala s biomarkerima hrskavične i koštane pregradnje. Time je u navedenoj studiji zaključeno da ASDAS bolje odražava upalnu aktivnost bolesti od BASDAI indeksa (12). U istoj studiji potvrđeno je da ASDAS bolje korelira s bolesnikovom/liječničkom globalnom procjenom bolesti nego BASDAI. S druge strane, rezultati nekih radova pokazali su da se u istraživanjima s TNF-blokatorima korištenjem ASDAS indeksa smanjuje broj bolesnika s indikacijom za liječenje navedenim lijekovima za 40% tj. da je ASDAS zbog procjenjivanja SE objektivniji od isključivo na bolesnika orijentiranog BASDAI upitnika (3). Prema našim rezultatima uspoređivanjem prosječne vrijednosti aktivnosti AS procijenjene po liječniku i bolesniku (tablica 1) vidljivo je da su bolesnici svoju bolest procijenili aktivnijom nego što su je procijenili liječnici, što je u skladu s poznatom činjenicom da liječnik i bolesnik procjenjuju bolest iz različite perspektive (4). Navedeni rezultati nisu u skladu s radovima koji su pokazali da je korelacija liječničke procjene aktivnosti AS veća s ASDAS nego s BASDAI, dok procjena aktivnosti bolesti bolesnika bolje korelira s BASDAI mjernim instrumentom (10). Uspoređujući BASDAI i ASDAS prednost ASDAS-a je i u manjem broju pitanja tj. kraćem vremenu potrebnom za izvođenje upitnika. Primjenu ASDAS indeksa olakšava ASDAS kalkulator koji je dostupan na internetu (www.asas-group.org) (3). Nedostatak ove studije je mala ispitna skupina što otežava statističku analizu, no rezultati ohrabruju za buduće slične studije s većim brojem ispitanika.

Zaključci

BASDAI i ASDAS su komparabilni, složeni biometrijski, klinički indeksi ocjene aktivnosti ankilozantnog spondilitisa. U našoj skupini bolesnika ASDAS je diskriminirao više bolesnika s aktivnom bolešću te se

tako pokazao senzitivnijim mjernim instrumentom od BASDAI upitnika. Prednost ASDAS je u manjem broju pitanja tj. u kraćem vremenu potrebnom za provođenje upitnika.

Literatura

1. Lukas C, Landewe R, Sieper J. i sur. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:18-24.
2. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG. i sur. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
3. Machado P, van der Heijde D. How to measure disease activity in axial spondyloarthritis? *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:339-45.

4. Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewe R. i sur. Measuring disease activity in ankylosing spondylitis: patient and physician have different perspectives. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:789-95.
5. van der Heijde DM, van 't Hof M, van Riel PL, van de Putte LB. Validity of single variables and indices to measure disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:538-41.
6. Boers M, Kostense PJ, Verhoeven AC, van der Linden S. Inflammation and damage in an individual joint predict further damage in that joint in pati-

ents with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:2242-46.

7. Wick MC, Lindblad S, Klareskog L, Van Volleghoven RF. Relationship between inflammation and joint destruction in early rheumatoid arthritis: a mathematical description. *Ann Rheum Dis* 2004;63:848-52.

8. van der Heijde D, Landewé R, Einstein S. i sur. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum* 2008;58:1324-31.

9. van der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X. i sur. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;58:3063-70.

10. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK. i sur. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1811-18.

11. Machado P, Landewé R, Lie E. i sur. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011;70:47-53.

12. Pedersen SJ, Sørensen IJ, Garnero P. i sur. ASDAS, BASDAI and different treatment responses and their relation to biomarkers of inflammation, cartilage and bone turnover in patients with axial spondyloarthritis treated with TNF α inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1375-81.

13. Aydin SZ, Can M, Atagunduz P, Direskeneli H. Active disease requiring TNF-alpha-antagonist therapy can be well discriminated with different ASDAS

sets: a prospective, follow-up of disease activity assessment in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:752-55.

14. Eder L, Chandran V, Shen H, Cook RJ, Gladman DD. Is ASDAS better than BASDAI as a measure of disease activity in axial psoriatic arthritis? *Ann Rheum Dis* 2010;69:2160-64.

15. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E. i sur. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis *J Rheumatol* 1999;26:980-4.

16. Yildirim K, Erdal A, Karatay S, Melikoğlu MA, Uğur M, Senel K. Relationship between some acute phase reactants and the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index in patients with ankylosing spondylitis. *South Med J* 2004;97:350-3.

17. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheumatol* 1999;26:966-70.

18. Baraliakos X, Fritz C, Listing J. i sur. Evaluation of the new ASAS instrument to assess disease activity, the ASDAS, in patients with ankylosing spondylitis treated with TNF blockers over 8 years. 2010.; Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology (ACR); abstract 526.

19. Nas K, Yildirim K, Cevik R. i sur. Discrimination ability of ASDAS estimating disease activity status in patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* 2010;13:240-5.

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

²Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Referentni centar MZSS RH za spondiloartropatije

Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

QUANTITATIVE ANALYSIS OF DIGITOPALMAR DERMATOGlyphICS IN FIFTY MALE PSORIATIC SPONDYLITIS PATIENTS

KVANTITATIVNA ANALIZA DIGITOPALMARNIH DERMATOGLIFA U PEDESETORICE BOLESNIKA S PSORIJATIČNIM SPONDILITISOM

Miljenko Cvjetičanin¹ ♦ Zrinka Jajić²

"Jehovah... his own flesh... will keep aching" Job 14:22, NW.

Summary

By the quantitative dermatoglyphic analysis of digitopalmar ridge count in fifty male psoriatic spondylitis patients were researched 25 dermatoglyphics traits: number of epidermal ridges on the all ten fingers, their sum for five and ten fingers, four traits on the both palms, i.e. between a-b, b-c, c-d and a-d triradii, and atd angles and their bilateral sum in degrees. The data obtained were compared with those recorded in a control group of 200 pairs of imprints of phenotypically healthy males from the Zagreb area. Statistically significant differences to control

were found in 13 variables in decreased ridge count in second, third, fourth and fifth finger on the right palm, and in their sum on the all five fingers, than in second, third, fourth and fifth finger on the left palm, and in their sum in the all fingers, and in the all ten fingers. Atd angle was decreased on the left palm, and on the both palm together. Accordingly a polygenetic system identical in some loci to polygenetic system predisposing to male psoriatic spondylitis susceptibility might be found responsible for dermatoglyphic pattern development.

Keywords

dermatoglyphics, quantitative analysis, psoriatic spondylitis, male gender

Sažetak

U radu se kvantitativnom analizom digitopalmarnih dermatoglifa istražio broj grebenova u pedeset muškaraca s psorijatičnim spondilitisom. Analizirano je 25 varijabli, broj grebenova na svih deset prstiju šaka, zatim, sveukupno na pet i deset prstiju, te između triradijusa a-b, b-c, c-d i a-d na oba dlana, te njihov ukupan broj na jednom i oba dlana, te atd kutovi na oba dlana i njihov ukupni broj u stupnjevima. Dobiveni podaci su uspoređeni s kontrolnom skupinom od 200 pari otisaka odraslih i fenotipski zdravih muškaraca Zagrebačke regije. Statistički značaj-

ne razlike prema kontroli nađene su u 13 varijabli u smislu smanjenja broja kožnih grebenova na drugom, trećem, četvrtom i petom prstu desne ruke, te sveukupnom zbroju prstiju desne ruke, zatim, na drugom, trećem, četvrtom i petom prstu lijeve ruke, sveukupnom zbroju prstiju lijeve ruke, te obostranom zbroju svih deset prstiju. Smanjen atd kut bio je na lijevom dlanu te njegovu obostranom zbroju na dlanovima. Iz toga se daje zaključiti kako je poligenski sustav u razvoju dermatoglifa identičan s nekim lokusima za razvoj psorijatičnog spondilitisa u muškaraca.

Ključne riječi

dermatoglifi, kvantitativna analiza, psorijatični spondilitis, muški spol

Introduction

Psoriatic arthritis (PsA) is an inflammatory arthritis associated with psoriasis. The arthritis presents with

tender and swollen joints, and in about half the patients there is involvement of the spine, with pain, stiffness, and

dr.sc. Miljenko Cvjetičanin

Ordinacija za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu ♦ Nikole Andrića 3 ♦ 10020 Zagreb - Novi Zagreb

limitation of movement (1). Psoriatic spondylitis has emerged as a clinical concept, it seems for the first time by Zellner (1928), when he has mentioned a connection between spondylitis and psoriasis (2), and after him Bauer and Vogl (1931) (3). Coste and Forestier have described the manifestations on the spine as a special form of PsA (1935) (4). Fletscher and Rose (1955), have introduced a term psoriatic spondylitis, because they wanted to emphasize characteristic changes on the spine in psoriasis (5). In Croatia Jajić and Križ, (1966), in their Case report have described psoriatic spondylitis male patient (6). In the next his paper, Jajić (1968) has described radiological characteristics of the spine and sacroiliacal joints, and he commented: "In view of the frequency of sacro-iliac and spinal changes, we think that a chance association between psoriasis and ankylosing spondylitis can be excluded, and we suggest that they represent a separate entity for which the title spondylitis psoriatica is proposed" (7).

Material and methods

Dermograms of fifty male Psoriatic spondylitis patients were analysed according to Classification of Psoriatic arthritis (CASPAR) criteria (18), and keeping with instructions provided by Miličić et al. (19). Results were compared with 200 dermograms phenotypically normal men from the Zagreb area, obtained from the Institute of Anthropology in Zagreb (17). Palmar prints were taken of use of finely granulated silver-gray powder onto transparent adhesive tape (18).

Twenty-five variables, abbreviated and designated as follows, were examined by the quantitative dermatoglyphic analysis: 1. **FRD1** ridge count on the first finger of the right hand; 2. **FRD2** ridge count on the second finger of the right hand; 3. **FRD3** ridge count on the third finger of the right hand; 4. **FRD4** ridge count on the fourth finger of the right hand; 5. **FRD5** ridge count on the fifth finger of the right hand; 6. **TFRCD** total ridge count on all five fingers of the right hand; 7. **a-b rcD** ridge count between a-b triradii of the right hand; 8. **b-c rcD** ridge count between b-c triradii of the right hand; 9. **c-d rcD** ridge count

By the family studies, genetic linkage studies and genetic association studies it is possible to conclude that genetic factors are indeed important in a disease (1/page 26-28). That is why by one of the genetic method, quantitative analysis of digitopalmar dermatoglyphics we have made research in fifty male psoriatic spondylitis patients. In 13 variables out of 25, we have found the statistically significant differences to controls.

According to our best knowledge, this is a second paper dealing with PsA, namely psoriatic spondylitis, and dermatoglyphics. The first is our (8), and there are some of our conference reports (9-14).

Dermatoglyphic analysis should be strictly separated according to sex, because of the great impact of sex chromosomes and sex hormones on the dermatoglyphic traits (15,16). Even significant differences according to sex have been found within control groups (17).

between c-d triradii of the right hand; 10. **a-d rcD** ridge count between a-d triradii of the right hand; 11. **atd D** atd angle on the right hand; 12. **FRL1** ridge count on the first finger on the left hand; 13. **FRL2** ridge count on the second finger on the left hand; 14. **FRL3** ridge count on the third finger on the left hand; 15. **FRL4** ridge count on the fourth finger on the left hand; 16. **FRL5** ridge count on the fifth finger on the left hand; 17. **TFRCL** total ridge count on all five fingers of the left hand; 18. **a-b rcL** ridge count between a-b triradii of the left hand; 19. **b-c rcL** ridge count between b-c triradii of the left hand; 20. **c-d rcL** ridge count between c-d triradii of the left hand; 21. **a-d rcL** ridge count between a-d triradii of the left hand; 22. **atd L** atd angle on the left hand; 23. **TFRC** total ridge count on all ten fingers; 24. **TPRC** bilateral ridge count between all triradii of the palms; 25. **ATDDL** bilateral sum of palmar atd angle (in degrees)

Student's t-test was used to test statistically significant differences in the ridge count between the patients and control group.

Results

Results are tabularly presented in tables 1-3. Ridge count on the all ten fingers was significantly decreased in male psoriatic patient to control. Atd angle was lower on the both palm together to controls. Ridge count on the second, third, fourth and fifth finger and in their sum on the all of five fingers of the right hand was significantly decreased in male psoriatic spondylitis patient to controls. Ridge count on the second, third, fourth and fifth finger and in their sum on the all of five fingers of the left hand was significantly decreased in male psoriatic spondylitis patient to controls. Atd angle was lower on the left hand to controls.

Table 1. Quantitative traits of digitopalmar complex on both hands in patients and control subjects
Tablica 1. Rezultati analize kvantitativnih svojstava digitopalmarnog kompleksa u bolesnika i kontrole na obje ruke

Variable	Patient group n = 50		Control group n = 200	
	x	SD	x	SD
TFRC	109.98	36.00	141.03	47.44*
TPRC	217.68	25.38	217.94	27.19
ATDDL	90.30	15.49	95.28	14.30*

*Statistically significant difference from controls

Table 2. Quantitative traits of right hand digitopalmar dermatoglyphics in patients and controls

Tablica 2. Rezultati analize kvantitativnih svojstava digitopalmarnog kompleksa u bolesnika i kontrole na desnoj ruci

Variable	Patient group n = 50		Control group n = 200	
	x	SD	x	SD
FRD1	17.92	6.06	19.38	5.64
FRD2	6.82	5.37	11.42	7.27*
FRD3	8.98	5.14	11.99	6.58*
FRD4	13.08	5.96	16.16	6.15*
FRD5	10.68	4.25	13.64	5.16*
TFRCD	57.48	17.14	72.57	24.65*
a-b rcD	42.68	5.43	41.85	6.86
b-c rcD	28.92	6.09	28.58	5.87
c-d rcD	38.86	4.59	37.94	6.07
a-d rcD	110.46	11.71	108.47	13.39
atd D	45.02	7.54	47.43	8.27

*Statistically significant difference from controls

Table 3. Quantitative traits of left hand digitopalmar dermatoglyphics in patients and controls

Tablica 3. Rezultati analize kvantitativnih svojstava digitopalmarnog kompleksa u bolesnika i kontrole na lijevoj ruci

Variable	Patient group n = 50		Control group n = 200	
	x	SD	x	SD
FRL1	14.72	6.06	16.20	6.14
FRL2	5.90	4.67	10.76	6.78*
FRL3	8.34	5.92	11.78	6.37*
FRL4	13.00	7.03	16.25	6.17*
FRL5	10.54	4.53	13.50	4.60*
TFRCL	52.50	20.05	141.03	47.44*
a-b rcL	42.94	5.74	43.58	7.05
b-c rcL	28.60	6.69	28.71	5.85
c-d rcL	35.68	6.01	36.30	7.00
a-d rcL	107.22	14.21	109.02	14.79
atd L	45.28	9.13	47.86	7.70*

*Statistically significant difference from controls

Discussion

As we mentioned before, according to our best knowledge, this is the second paper dealing with psoriatic arthritis, namely psoriatic spondylitis in dermatoglyphics and the first is our too (8). That is why we could not make any comparison or discussion on this topic to others. All we could do is comparison to dermatoglyphic research in ankylosing spondylitis and Reiter's disease. Statistically significant differences were found between psoriatic spondylitis and ankylosing spondylitis in the seven variables: on both second finger, fourth finger right, fifth finger both, atd angle on the right palm and between radii b-c on the left palm (19). Statistically significant differences between psoriatic spondylitis and

Reiter's disease were found in 14 variables: on the first, second, third, fourth and fifth finger right, than on first, second, third and fifth finger left, in total ridge count on five fingers of each hand, atd angle on the left palm, atd angles on both hands together, and in total sum of ridge count on the ten fingers of both hands (20). We would like to finish discussion by previously mentioned Jajić comment from 1968: "In the view of the frequency of sacro-iliac and spinal changes, we think that a chance association between psoriasis and ankylosing spondylitis can be excluded, and we suggest that they represent a separate entity for which the title spondylitis psoriatica is proposed" (7).

Conclusion

In conclusion, we could say that dermatoglyphics came into existence as an important tool for genetics in psoriasis and psoriatic arthritis, namely psoriatic spondylitis and their differential diagnostics.

This type of research, by dermatoglyphics and their quantitative analysis, which we presented in this paper, is the real contribution to clinical entity of psoriatic spondylitis.

References

- Gladman DD, Chandran V. *The facts - Psoriatic arthritis*. New York: The Oxford University press Inc. 2009:89.
- Zellner E. Zur Kenntnis der Arthropathia psoriatica. *Munch Med Wchr* 1928;75:903.
- Bauer J, Vogl A. Psoriasis und Gelenkleiden. *Klin Wschr* 1931;10(11):1700-1705.
- Coste F, Forestier I. Remarques sur le rhumatisme psoriasique. *Rev Rhum* 1935;2:554
- Fletscher E, Rose FC. Psoriasis spondylitica. *Lancet* i:695.
- Jajić I, Križ L. Spondylitis psoriatica. *Liječ Vjes* 1966;88:395-401.
- Jajić I. Radiological Changes in the Sacro-iliac Joints and Spine of Patients with Psoriatic Arthritis and Psoriasis. *Ann Rheum Dis* 1968;27:1-6.
- Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Dermatoglyphics in psoriatic symmetrical polyarthritis in fifty women - quantitative analysis. *Reumatizam* 2010;57(1):17-20.
- Cvjetičanin M, Sutlar-Kanižaj I, Majhen I. Kvantitativna analiza digitopalmarnih dermatoglifa u oboljelih od psorijaze i psorijatičnog artritisa. *V Jugoslavenski reumatološki dani*, Zadar, 9.-12.V 1990.
- Cvjetičanin M. Dermatoglyphics in Psoriatic Arthritis. *12th World Congress International Feder-*

ation of *Physical Medicine and Rehabilitation*, March 27-31.1995. Sydney, Australia. Abstract.

11. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Quantitative analysis of digital dermatoglyphics in 20 male patients with sixth Jajić subgroups of Psoriatic arthritis. *Reumatizam* 2005;52(2):82-83.

12. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. A quantitative analysis of digitopalmar dermatoglyphics in 400 Psoriasis and Psoriatic Arthritis patients from Croatia. *2nd World Psoriasis and Psoriatic Arthritis Conference 2009*, "Psoriasis - Skin and Beyond", June 24-28.2009. Stockholm, Sweden. Abstract No 7, p. 4.

13. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Dermatoglyphics in psoriatic polyarthritis in fifty women - Quantitative analysis. *Clin Exp Rheumatol*. Abstracts extracted from 2009;27(5):723.

14. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Kvantitativna analiza digitopalmarnih dermatoglifa u 50 bolesnika sa psorijatičnim spondilitisom. *Reumatizam* 2009;56(2):52.

15. Bener A. Sex differences in bilateral asym-

metry in dermatoglyphic pattern elements on the fingerprints. *Ann Hum Genet* 1979;42:333-342.

16. Sorensen JC, Meir RJ, Cambell BC. Dermatoglyphics asymmetry and testosterone levels in normal males. *Am J Phys Anthropol* 1993;90:189-192.

17. Schmutzer L, Rudan P, Szivovics L. i sur. Analiza kvantitativnih svojstava digitopalmarnih dermatoglifa stanovnika Zagreba. *Act Med Iug* 1977;31:409-423.

18. Cvjetičanin M. *Kvantitativna analiza digito-palmarnih dermatoglifa u djece s kliničkim znacima oštećenja središnjeg živčanog sustava*. MS Thesis, Zagreb: School of Science, University of Zagreb. 1990:39.

19. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Differential diagnostics between Psoriatic and Ankylosing spondylitis in men using quantitative dermatoglyphic analysis of digitopalmar complex. *Reumatizam* 2007;54(2):97-98.

20. Cvjetičanin M, Jajić Z, Jajić I. Differential diagnostics etween Reiter's disease and Psoriatic spondylitis in men using quantitative dermatoglyphic analysis of digitopalmar complex. *Reumatizam* 2008;55(2):103.

¹Zavod za stomatološku protetiku ♦ Stomatološki fakultet
Sveučilište u Zagrebu ♦ Gundulićeva 5 ♦ 10000 Zagreb

²Zavod za dentalnu antropologiju ♦ Stomatološki fakultet
Sveučilište u Zagrebu ♦ Gundulićeva 5 ♦ 10000 Zagreb

³Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju

Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

⁴Poliklinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju ♦ Matice hrvatske bb ♦ 10410 Velika Gorica

⁵Katedra za medicinsku statistiku, epidemiologiju i medicinsku informatiku

Škola narodnog zdravlja "Andrija Štampar" ♦ Medicinski fakultet

Sveučilište u Zagrebu ♦ Rockefellerova 4 ♦ 10000 Zagreb

OSTEOARTHRITIC TEMPOROMANDIBULAR JOINT CHANGES CONFIRMED BY MAGNETIC RESONANCE IMAGING

OSTEOARTRITIČNE PROMJENE TEMPOROMANDIBULARNOG ZGLOBA POTVRĐENE MAGNETSKOM REZONANCIJOM

Tomislav Badel¹ ♦ Ivana Savić Pavičin² ♦ Dijana Zdravec³ ♦ Ladislav Krapac⁴ ♦ Josipa Kern⁵

Summary

Clinical and radiological findings were compared between the patients with osteoarthritis (OA) of temporomandibular joint (TMJ) with or without disc displacement (DD), and asymptomatic volunteers. This study included 30 patients with OA of TMJs (mean age 52.6). All the patients were examined clinically by manual functional analysis and using magnetic resonance imaging. The inclusion criteria for patients comprised: pain referred to the TMJ and/or crepitation in the TMJ. A second group consisted of 20 asymptomatic dental school students (mean age 23.5). There is a statistically significant difference between degenerative changes of the condyle of TMJs with and without clinical signs of OA of patients

($p=0.009$). In 28% of osteoarthritic joints, flattening of condylar joint surfaces was observed and 17.4% of the joints were without clinical signs of OA. Osteophyte formations were found in 8% of asymptomatic and 25.7% of osteoarthritic patients' joints. There is a statistically significant difference between patients' TMJs with and without OA ($p=0.0003$): pronounced shape loss and severe sclerosis of the articular eminence were found in 12% of the joints without OA, and 42.9% of joints with OA. There is no difference between students' joints and patients' TMJs without OA ($p=0.804$). The most common imaging findings of osteoarthritic TMJs were sclerosis of the condyle and osteophyte formation.

Keywords

osteoarthritis, temporomandibular joint, magnetic resonance imaging

Sažetak

Uspoređeni su klinički i radiološki nalazi bolesnika s osteoartritisom temporomandibularnog zgloba s ili bez pomaka diska te asimptomatskih dobrovoljaca. Istraživanje je obuhvatilo 30 bolesnika s osteoartritisom temporomandibularnog zgloba (prosječne dobi 52,6 godina). Svi bolesnici pregledani su klinički manualnom funkcijom analizom i uporabom magnetske rezonancije. Kriterij kojim su obuhvaćeni bolesnici bili su: bol vezan za temporomandibularni zglob i/ili krepitacija u istom zglo-

bu. Drugu skupinu činilo je 20 asimptomatskih studenata dentalne medicine (prosjeck dobi 23,5 godina). Postojala je statistički značajna razlika između degenerativnih promjena kondila zglobova bolesnika s i bez znakova osteoartritisa ($p=0,009$). U 28% osteoartritičnih zglobova bila je deplanacije zglobnih površina kondila, kao i u 17,4% zglobova bez kliničkih znakova osteoartritisa. Osteofitične tvorbe pronađene su u 8% asimptomatskih i 25,7% osteoartritičnih zglobova bolesnika. Postojala je

doc.dr.sc. Tomislav Badel

Zavod za stomatološku protetiku ♦ Stomatološki fakultet ♦ Sveučilište u Zagrebu ♦ Gundulićeva 5 ♦ 10000 Zagreb

e-mail: badel@sfzg.hr

statistički značajna razlika među zglobovima bolesnika s i bez osteoartritisa ($p=0,0003$): izraženi gubitak kontura i izražena sklerozacija zglobne kvržice nađeni su u 12% zglobova bez osteoartritisa i 42,9% zglobova s osteo-

artritisom. Nije bilo razlike između zglobova studenata i zglobova bolesnika bez osteoartritisa ($p=0,804$). Najčešći nalaz na snimkama osteoartritičnih zglobova bile su skleroza kondila i osteofitične tvorbe.

Ključne riječi

osteoarthritis, temporomandibularni zglob, magnetska rezonancija

Introduction

Osteoarthritis (OA) and disc displacement (DD) of temporomandibular joint (TMJ) belong to the arthrogenic group of temporomandibular disorders (TMD), which are the most common cause of orofacial musculoskeletal pain. Multifactorial etiologic theory of TMD was described under various physical and psychological factors, which could be potentially significant in development of TMD forms (1,2).

Osteoarthritis is a low-inflammatory arthritic condition that results in various degenerative joint changes clinically manifested as joint noises (crepitation), arthralgia, and limited opening of the mouth (3).

Radiologically supported studies emphasized a controversy with respect to the relationship with: DD without reduction (4-8), clinically and radiologically confirmed signs of OA of TMJ (6,7,9,10), degenerative changes of TMJs in asymptomatic volunteers (10-

13), and relation to the younger patients part of population (14).

Manual functional analysis (MFA) according Bu-mann and Groot Landeweer (15) is a collection of manual techniques for clinical diagnostics of origin of pain related to TMD, and includes differentiation between myogenic and arthrogenic (for example, DD and OA) subgroups of TMD. In the TMJ diagnostics magnetic resonance imaging (MRI) is a gold standard compared to clinical diagnostics or other radiological methods (panoramic radiography). MRI is predominant in soft tissue diagnostics and computed tomography (CT) can be additionally useful in detecting hard tissue changes (16).

The aim of this study was to compare clinical and radiological findings in patients with unilateral or bilateral OA of TMJ with or without DD, and asymptomatic volunteers without DD.

Materials and methods

This study included 30 patients with OA of TMJs (median age 53, mean age 52.57 ± 17.10 with range: 19-82; 83% women) from a group of 140 TMD patients (17). All the patients were consecutively examined between January 2001 and December 2008 during clinical examination using MFA (15) and Research Diagnostic Criteria (RDC) for TMD (18) at the Department of Prosthodontics. Definite selection was performed on the basis of diagnostics by MRI for all subjects of this study. The patients' joints with OA or without OA were compared with a group of asymptomatic volunteers consisting of 20 selected dental school students (median age 23, mean age 23.45 ± 1.47 with range: 21-27; 70% women) without any clinical signs or history of DD or any kind of degenerative joint disease confirmed by MRI (19). Asymptomatic volunteers were not undergoing orthodontic or prosthodontic treatments at the time and there were no prior data on orofacial trauma or rheumatoid disease.

The inclusion criteria for patients comprised two conditions: pain referred to the TMJ and/or crepitation- 'gravel'-like or 'cracking' effect in the TMJ. Clinical diagnostics using MFA (15) included the dynamic compressions in cranial direction during which the patient performed protrusive movements and mouth opening. Pain, pathologic noise and additional limited mouth

opening were noticed upon dynamic compressions. Passive compressions were used by the therapist to move the condyles and in such a way to examine the painful sensation in the retrodiscal tissue. Pain intensity was rated on a visual-analogue scale (VAS 0-10, 0 means no pain, 10 means the strongest pain) (20).

Active movement of the maximal mouth opening was measured by a gauge in millimeters, between markings on the labial surface of the lower central incisor in the plane of the upper central incisor overbite.

All participants of this research were personally informed about the aims and examination methods and gave their written consent to participate according to the protocol approved by the Ethics Committee of the School of Dental Medicine, University of Zagreb. Apart from the gathering of personal data, the consent referred to the use of MRI as the gold standard as well as other techniques of radiologic examinations of TMJs. The patients underwent conventional radiography of TMJ prior to visiting the Department of Prosthodontics, which was used as an additional confirmation of OA diagnosis within this study, whereas CT, with the patients' consent, was used as a comparative diagnostic method with respect to the positive MRI finding.

MRI and panoramic imaging were used for all subjects in this study. CT and conventional radiography

of TMJ were also used on 56.6% of the patients' sample. The scans were interpreted using the criteria for OA diagnosis on every selected parasagittal slice of TMJ; with presence or absence of the following degenerative bone changes. For articular eminence: no osteoarthritic signs (normal shape and density), moderate shape loss/severe sclerosis, pronounced shape loss/severe sclerosis. For condyle bone: no osteoarthritic signs (normal shape and density), deplaned shape, moderately sclerosed areas, pronounced sclerosed areas, and osteophyte formation and pronounced sclerosed areas (subchondral pseudocyst). Degenerative bone changes were also observed in TMJs of asymptomatic patients (that is, patients without clinical signs of OA).

Physiological disc position was confirmed in patients' TMJs with OA using the following criteria: the intermedial part of the disc was positioned within the shortest span of the osseous contours of the ventrocranial part of the condyle and the articular eminence.

The MRI diagnostics of both TMJs of all the subjects was performed by T1 weighted (TR 450/TE 12; matrix 256 x 192; 160 x 160 field of view) and T2 weighted images (TR 3000/TE 66; matrix 389 x 512; 190 x 190 field of view), and seven slices of images with a 3 mm thickness) using the magnet on a "Harmony" (Siemens, Erlangen, Germany), at magnetic field magnitude of 1T. Bilateral MR images of the TMJs were obtained simultaneously on the individually established coronal

and parasagittal planes of the images on the basis of a previously performed axial scout.

The statistical data analysis was performed with the STATISTICA and SAS programs. The left and the right TMJs of each person were presented as two separate entities within the data analysis. Three subgroups of joints were formed with respect to the finding of degenerative changes: patients' joints with clinical signs of OA, patients' joints without clinical signs of OA, and asymptomatic volunteers' joints. Data were analyzed by t-test (mouth opening measurement), chi-squared test (comparison of all subgroups of joints and patients regarding degenerative changes of articular eminence; comparison within the subgroups of patients' TMJs with and without OA and asymptomatic volunteers for degenerative changes of articular eminence) or Fischer's exact test (subgroups of patients' joints with and without clinical signs of OA for degenerative changes of condyle; subgroups of asymptomatic volunteers' joints and patients' TMJs without OA for degenerative changes of articular eminence). The reliability of MRI interpretation was tested for all subjects on the basis of two researchers' (a radiologist D. Z. and a dentist T. B.) inspection, which was conducted independently of each other and of the patient's clinical signs in TMJs, and it was evaluated by Cohen kappa index ($\kappa=0.80-1.0$). Cohen kappa index for matching of the clinical diagnosis of OA and definitive diagnosis based on a radiological finding was 0.72.

Results

OA was diagnosed in 35 (58.3%) of all TMJs, and it was present bilaterally in 5 patients (16.6%). Anterior DD was an additional finding which was determined in 13 patients (43.33%) whereas the other 17 patients (56.67%) had physiological disc position. Out of all patients with DD, only one had DD with reduction, while the others had DD without reduction.

The most frequent symptoms reported by the patients were pain (95%) and crepitation (80%) in TMJ. Average value of temporomandibular pain intensity rated on VAS was 6.56 ± 2.03 (range 3.0-10.0). Average pain duration from the onset of pain until the examination within this study was 13.72 ± 17.95 months (range 1-84 month). 18% of the patients had acute pain (duration ≤ 3 months), 38% had subacute pain (≥ 4 months ≤ 12 months) and 44% of the patients experienced chronic pain (> 12 months). This symptomatology, particularly of pain, did not include numerous previous symptoms (pathological noise) which were not considered relevant by the patients and therefore, only the recent symptoms for which the patients sought help at our Department were included. There was a significant difference (t-test 3.549318 ($df=48$), $p=0.00088$) between active opening of patients (average 42.57 ± 9.87 mm with range: 15-62

mm) and students (average 52.13 ± 5.52 mm with range: 42-62 mm).

There were no degenerative changes of the condyle in TMJs of asymptomatic volunteers, including flattening of condylar head. Various degenerative changes of condyle in both subgroups of patients' joints (with and without clinical signs of OA) were found (table 1) with a statistically significant difference between them (Fischer's exact test, $p=0.009$). In 28% of osteoarthritic joints, flattening of condylar joint surfaces was observed (figures 1 and 2) and 17.4% of the joints were without clinical signs of OA. Moderate sclerosis of the condyle was found in 12% of patients' joints without OA. Moderate sclerosis was found in 11.4% of osteoarthritic patients' joints and in 22.9%, pronounced sclerosis was found. Osteophyte formations in were found in 8% of asymptomatic joints and osteophyte formations with subchondral cysts were found in 25.7% of patients' joints with OA.

Changes of the articular eminence were found in all subgroups of joints, including the asymptomatic volunteers (table 2). Moderate shape loss and severe sclerosis of the articular eminence were observed in two students' TMJs bilaterally. A comparison of the patients' and asymptomatic volunteers' joints showed a sta-

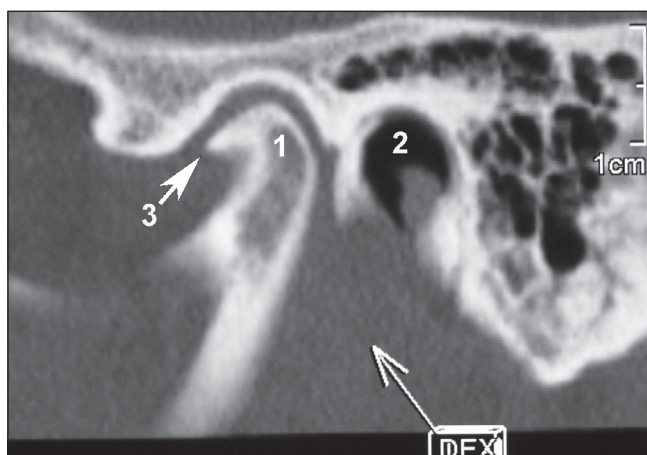
Table 1. Comparison between the subgroups of patients' temporomandibular joints with and without OA diagnosis
 Tablica 1. Usporedba između podgrupa temporomandibularnih zglobova bolesnika s i bez dijagnoze OA

Condyle (number of joints)	No osteoarthritic signs	Deplained shape	Moderate sclerosis	Pronounced sclerosis	Osteophyte and subchondral cyst	Total
Patients - without OA	13 (52.00%)	7 (28.00%)	3 (12.00%)		2 (8.00%)	25 (100%)
Patients - with OA	8 (22.86%)	6 (17.14%)	4 (11.43%)	8 (22.86%)	9 (25.71%)	35 (100%)

Table 2. Comparison between the subgroups of patients' temporomandibular joints with and without OA diagnosis and the asymptomatic volunteers (physiological joints without OA)
 Tablica 2. Usporedba između podgrupa temporomandibularnih zglobova bolesnika s i bez dijagnoze OA te asimptomatskih dobrovoljaca (fiziološki zglobovi bez OA)

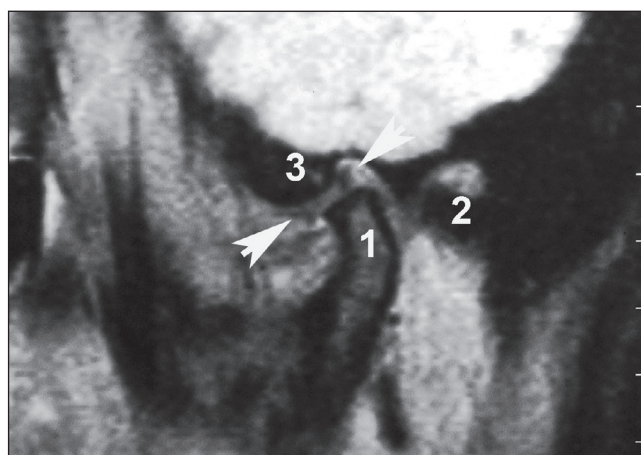
Articular tuberculum (number of joints)	No osteoarthritic signs	Moderate sclerosis	Pronounced sclerosis	Total
Patients - without OA	12 (48.0%)	10 (40.0%)	3 (12.0%)	25 (100%)
Patients - with OA	2 (5.7%)	18 (51.4%)	15 (42.9%)	35 (100%)
Asymptomatic volunteers	24 (60.0%)	12 (30.0%)	4 (10.0%)	40 (100%)

Figure 1. Osteoarthritic TMJ in sagittal plane by CT of a 68-year-old female patient
 Slika 1. Osteoartritički TMZ u sagitalnoj ravnini prikazan pomoću CT-a u 68-godišnje bolesnice



1 - flattening with sclerosis of condylar joint surfaces
 2 - external auditory meatus
 3 - osteophyte formation

Figure 2. Osteoarthritic TMJ in sagittal plane by MRI of a 54-year-old female patient
 Slika 2. Osteoartritički TMZ u sagitalnoj ravnini prikazan pomoću MR-a u 54-godišnje bolesnice



1 - deplained condyle 2 - external auditory meatus
 3 - sclerosis of the articular eminence
 arrows - physiological position of articular disc

tistically significant difference (chi-square test 28.1716 (df=4), $p < 0.0001$). Differences between the subgroups of asymptomatic volunteers' joints and patients' TMJs without OA were specially analyzed and they did not reveal any statistically significant data (Fisher's exact test, $p = 0.8038$). However, a comparison between the

subgroups of patients' joints (patients' TMJs with and without OA) revealed a statistically significant difference (chi-square test 16.2122 (df=2), $p = 0.0003$): pronounced shape loss and severe sclerosis of the articular eminence were found in 12% of joints without OA, and 42.9% of joints with OA.

Discussion

Osteoarthritis a major public-health issue and has been especially prominent in the recent decade which the World Health Organization (WHO) dedicated to musculoskeletal diseases. Symptomatology, clinical and radiological diagnostics as well as cre-

ating the most effective treatment methods and rehabilitation of other joints in the body have been researched more and given a lot of attention compared to the specialized field of the stomatognathic system and TMDs (21-24).

In the general sample, TMD patients are mostly women of reproductive age (according to Mafredini et al. (83.4%) between 20 and 40 years old (25). The average age is somewhat lower in patients with DD of TMJ and it is about 35 years (4,26). Although, in general, OA of TMJ is considered to be related to increase in age (3), it was only partially determined in our sample. Our study included somewhat older subjects (median age 53), but the age range was large, starting with adolescents.

In a study on the use of various treatment modalities of OA of TMJ, Machon et al. (27) examined patients of the same age (median age 52.8 years) and 76.25% of the patients' group were female. Campos et al. (9) retrospectively reviewed patients with degenerative changes of the TMJ and had a sample with mean age of 40.8 years, range of age between 15-76 and 86% females. In their retrospective study, Zhao et al. (14) showed that OA of TMJ is a common finding in individuals between 11 and 30 years of age: prevalence was 14.6% in a sample of 4883 patients, out of them, 68% of patients with OA were female. The results are limited by the dominant use of TMJ x-ray and panoramic radiography. Our study had 83% of female patients.

Long-lasting TMJ symptoms, as long as 20 years prior to seeking professional help, are related to general functioning of the stomatognathic system and to the fact that patients recognize certain symptoms, such as clicking in the TMJ, as those which require consultation and treatment (28,29). In our study, there were cases with up to 7 years from the onset of pain until the patient visited a dentist due to OA.

In their respective studies, Arslan et al. (4) and Sylvester et al. (7) collected MRIs of patients with DD and they found a significant correlation with accompanying arthritic changes. Although Rammlesberg (8) does not directly relate DD without reduction to osteoarthritic changes, Arslan et al. (4) found apparent significance (15.2% of joints), but they were also present in joints with DD with reduction (4.9%). Since the sample in our study was smaller and we were more focused on patients with clinical and radiological findings of OA, it can be argued that there is a connection to DD without reduction, but in our study, OA was also found in joints with physiological DD.

Similarly, Campos et al. (9) principally demonstrated the relationship of osteoarthritic TMJs with DD without reduction. In comparison with our study, Cam-

pos et al. (9) found absence of degenerative bone changes in 36% of joints, and osteophytes with or without erosions in 50% of joints, including 0.5% of joints additionally with subchondral cyst. In our study, 25.71% of joints had osteophytes with subchondral cyst formations. Absence of degenerative bone changes in TMJs without OA was 80% with including flattening of condyle, and in 88% with including moderate sclerosation of articular tuberculum.

In an MRI study of the correlation of osteoarthritic changes and DD of TMJs with mean 7 years of follow-up, Kurita et al. (5) found that after the initial examination, osteoarthritic changes predominantly occurred in joints with DD without reduction. In our study, patients with OA were collected from the total sample which also included patients with clinically and radiologically diagnosed DD. In our sample of patients, OA of TMJ was found in 43.33% of joints. However, during a follow-up period, Kurita et al. (6) concluded that further development of radiological signs of OA did not correspond to the state of resolved or reduced TMJ clinical symptoms and signs.

Bernhardt et al. (13) showed that in the epidemiological study by MRI, on the basis of several good definite criteria of functional disturbances addressed to TMJs, such as pain during palpation of the TMJs and at limitation of mouth opening less than 40 mm, OA changes were found in 25% of all subjects, unilaterally or bilaterally. However, Alkhader et al. (30) concluded that the value of MRI for the detection of TMJ osseous abnormalities is considered to be limited.

Brooks et al. (11) and Wiberg and Wänman (12) found high prevalence of radiographic signs of OA in asymptomatic TMJs in the case of 50 to 90%. Campos et al. (9) reported that flattening of the condyle is not related to degenerative bone changes; they came to that conclusion after examining the patients' sample with degenerative changes of TMJs. Our study shows that there is no statistically significant difference between changes of articular eminence between patients' TMJ without OA and non-patients' joints.

In the validation of MRI finding of OA it is possible to explain mild degenerative bone changes as false positive results (31). However, there is some limitation in using various radiological techniques - invasive and/or x-ray techniques are unacceptable for non-patient subjects. We may assume it is the reason why in 30% of joints of asymptomatic volunteers from our study moderate sclerosation was found.

Conclusion

In conclusion, OA of TMJ was associated with DD without reduction (in our study 43.33% of patients' joints had OA in comorbidity with DD without reduction), but OA may develop in joints with physiological

disc position. In the patients' sample, 41.7% of joints were without OA diagnosis.

Absence of degenerative changes on articular tuberculum was established in 48% of joints and on con-

dyle in 52% of joints. In the group of healthy, asymptomatic volunteers only minimal deplaned condyle and/

or articular eminence was found, which was considered physiological.

References

1. Manfredini D, Bucci MB, Montagna F, Guarda-Nardini L. Temporomandibular disorders assessment: medicolegal considerations in the evidence-based era. *J Oral Rehabil* 2011;38:101-19.
2. Durham J. Temporomandibular disorders (TMD): an overview. *Oral Surgery* 2008;1:60-8.
3. Tanaka E, Detamore MS, Mercuri LG. Degenerative disorders of the temporomandibular joint; etiology, diagnosis, and treatment. *J Dent Res* 2008;87:296-307.
4. Arslan A, Orhan K, Semra Paksoy C, Ucok O, Ozbek M, Dural S, Kanli A. MRI evaluation of the classification, frequency, and disc morphology of temporomandibular joint disc displacements: a multicenter retrospective study in a Turkish population. *Oral Radiol* 2009;25:14-21.
5. Kurita H, Uehara S, Sakai H, Kamata T, Kurashina K. Radiographic follow-up of diseased temporomandibular joints. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100:427-32.
6. Kurita H, Uehara S, Yokochi M, Nakatsuka A, Kobayashi H, Kurashina K. A long-term follow-up study of radiographically evident degenerative changes in the temporomandibular joint with different conditions of disk displacement. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35:49-54.
7. Sylvester DC, Exss E, Marholz C, Millas R, Moncada G. Association between disk position and degenerative bone changes of the temporomandibular joints: an imaging study in subjects with TMD. *Cranio* 2011;29:117-26.
8. Rammlesberg P. *Untersuchungen über Ätiologie, Diagnose und Therapie von Diskopathien des Kiefergelenkes*. Berlin: Quintessenz. 1998.
9. Campos MI, Campos PS, Cangussu MC, Guimarães RC, Line SR. Analysis of magnetic resonance imaging characteristics and pain in temporomandibular joints with and without degenerative changes of the condyle. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008;37:529-34.
10. Badel T, Marotti M, Keros J, Kern J, Krolo I. Magnetic Resonance Imaging Study on Temporomandibular Joint Morphology. *Coll Anthropol* 2009;33:455-60.
11. Brooks SL, Westesson P-L, Eriksson L, Hansson LG, Barsotti JB. Prevalence of osseous changes in the temporomandibular joint of asymptomatic persons without internal derangement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73:122-6.
12. Wiberg B, Wänman A. Signs of osteoarthritis of the temporomandibular joints in young patients. A clinical and radiographic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86:158-64.
13. Bernhardt O, Biffar R, Kocher T, Meyer G. Prevalence and clinical signs of degenerative temporomandibular joint changes validated by magnetic resonance imaging in a non-patient group. *Ann Anat* 2007;189:342-6.
14. Zhao YP, Zhang ZY, Wu YT, Zhang WL, Ma XC. Investigation of the clinical and radiographic features of osteoarthritis of the temporomandibular joints in adolescents and young adults. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;111:e27-34.
15. Bumann A, Lotzmann, U. *TMJ Disorders and Orofacial Pain - The Role of Dentistry in a Multidisciplinary Diagnostic Approach*. Thieme, Stuttgart-New York. 2002.
16. Ahmad M, Hollender L, Anderson Q, Kartha K, Ohrbach R, Truelove EL, John MT, Schiffman E. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders (RDC/TMD): development of image analysis criteria and examiner reliability for image analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107:844-60.
17. Badel T, Podoreški D, Marotti M., Kern J, Savić Pavičin I. Osteoarthritic temporomandibular joint changes validated by magnetic resonance imaging. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:738.
18. Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: Review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Cranio-mandib Disord Facial Oral Pain* 1992;6:301-355.
19. Badel T, Pandurić J, Marotti M, Kern J, Krolo I. Metrička analiza temporomandibularnog zgloba magnetskom rezonancijom u asimptomatskih ispitanika. *Acta Med Croat* 2008;62:455-60.
20. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs* 2005;14:798-804.
21. Grazio S. Međunarodna klasifikacija funkcioniranja, neposobnosti i zdravlja (ICF) u najznačajnijim bolestima i stanjima reumatološke prakse. *Reumatizam* 2011;58:27-43.
22. Badel T, Savić Pavičin I, Krapac L, Podoreški D, Marotti M, Kern J. Bone mineral density in groups of patients with temporomandibular joint disorders. *Osteoporosis Int* 2011;22 (Supp 1):396-7.
23. Krapac L, Badel T. Disorder of temporomandibular joint - a rheumatological and psychiatric approach. *Rad HAZU Medicinske znanosti* 2010;34:97-109.
24. Badel T, Pandurić J, Marotti M, Kocijan Lovko S, Krolo I. Inicijalna terapija osteoartritisa čeljusnoga zgloba. *Reumatizam* 2006;53:29-32.

25. Manfredini D, Piccotti F, Ferronato G, Guarda-Nardini L. Age peaks of different RDC/TMD diagnoses in a patients population. *J Dent* 2010;38:392-9.
26. Badel T. *Temporomandibularni poremećaji i stomatološka protetika*. Zagreb: Medicinska naklada. 2007.
27. Machon V, Hirjak D, Lukas J. Therapy of the osteoarthritis of the temporomandibular joint. *J Craniomaxillofac Surg* 2011;39:127-30.
28. Badel T, Kraljević S, Pandurić J, Marotti M. Preprosthetic therapy utilizing a temporary occlusal acrylic splint: A case report. *Quintessence Int* 2004;35:401-5.
29. Duan X, Junzheng WU, Mao Y, Wang H, Wang M. A retrospective study on the relationship between aging and tomographic findings in 174 patients with TMD. *Oral Radiol* 1999;15:9-17.
30. Alkhader M, Ohbayashi N, Tetsumura A, Nakamura S, Okochi K, Momin MA, Kurabayashi T. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging for detecting osseous abnormalities of the temporomandibular joint and its correlation with cone beam computed tomography. *Dentomaxillofac Radiol* 2010;39:270-6.
31. von Lindern JJ, Niederhagen B, Bergé S, Conrad R, Reich RH. Magnetresonanztomographie versus Arthroskopie in der Diagnostik von Kiefergelenkerkrankungen - unter Berücksichtigung der schnellen EPI-FFE-Sequenzen. *Dtsch Zahnärztl Z* 2001;56:99-103.

¹Gastroenterološko odjeljenje ♦ Interna klinika ♦ Univerzitetski klinički centar
Trnovac bb ♦ 75000 Tuzla ♦ Bosna i Hercegovina

²Reumatološko odjeljenje ♦ Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju ♦ Univerzitetski klinički centar
Trnovac bb ♦ 75000 Tuzla ♦ Bosna i Hercegovina

UTICAJ KORTIKOSTEROIDNE TERAPIJE NA NASTANAK OSTEOPOROZE U KRONOVOJ BOLESTI

THE INFLUENCE OF CORTICOSTEROID THERAPY ON DEVELOPMENT OF OSTEOPOROSIS IN CROHN'S DISEASE

Mirela Bašić Denjagić¹ ♦ Nada Pavlović-Čalić¹ ♦ Nedima Kapidžić-Bašić² ♦ Nermin Salkić¹

Sažetak

Sistemske kortikosteroidi (KS) koji se često koriste u terapiji Kronove bolesti smatraju se glavnim krivcem za nastanak osteoporoze kod tih bolesnika. Cilj rada je bio utvrditi uticaj KS na nastanak osteoporoze u Kronovoj bolesti. U ovoj studiji analizirana je gustina kostiju (BMD) u 43 bolesnika oboljela od Kronove bolesti. Najveći broj ispitanika (72,1%) je koristio KS više od 3 mjeseca. Osteoporoza je dijagnostikovana u 30,2%, a osteopenija u 44,2% bolesnika. Nije nađena signifikantna razlika u učestalosti poremećaja gustine kosti između ispitanika koji su

uzimali KS i koji nisu. U grupi novootkrivenih bolesnika 60% ispitanika je imalo smanjenu gustinu kosti nasuprot 61,6% ispitanika sa prethodno otkrivenom bolešću. Nije bilo signifikantne razlike u postotku ispitanika sa smanjenom gustinom kosti između novootkrivenih i ranije verificiranih bolesnika. Riziko faktori poput kortikosteroida nisu neovisni faktori rizika za sniženje BMD. Novootkriveni bolesnici imaju visoku prevalencu sniženog BMD, a nisu bili na terapiji KS, što ukazuje da je sama inflamatorna priroda bolesti mogući faktor rizika za BMD.

Ključne riječi

Kronova bolest, osteoporoza, kortikosteroidna terapija

Summary

Systemic corticosteroids (CS) are often used in treatment of Crohn's disease and are usually considered the main cause of osteoporosis in patients with Crohn's disease. The aim of this paper was to assess the influence of CS on development of osteoporosis in Crohn's disease. In this study bone mass density (BMD) was analyzed in 43 patients with Crohn's disease. Most of the examined patients (72.1%) used CS for more than 3 months. Osteoporosis was diagnosed in 30.2% of patients, and osteopenia in 44.2% of patients. There were no statistically significant difference in BMD among patients who

were on CS and the ones who were not. In the group of newly diagnosed patients 60% had reduced bone density, opposing 61.6% of patients with previously diagnosed disease. There was no statistically significant difference among those two groups of patients. Risk factor such as corticosteroid therapy is not independent risk factor for reduced BMD. Newly diagnosed patients have high prevalence of reduced BMD and they were not on CS therapy, which suggest that possible inflammatory nature of the disease is a possible risk factor for reduced BMD in Crohn's disease.

Keywords

Crohn's disease, osteoporosis, corticosteroid therapy

Uvod

Osteoporoza i osteopenija su česte ekstraintestinalne komplikacije kod osoba oboljelih od inflamatornih

bolesti crijeva, pa time i Kronove bolesti. Ova asimptomatska metabolička bolest koštanog tkiva vrlo često

Mirela Bašić-Denjagić
Slavinovići E/D/20 ♦ 75000 Tuzla ♦ Bosna i Hercegovina
e-mail: mabasic@hotmail.com

ostaje neprepoznata. Patogeneza osteoporoze u inflamatornim bolestima crijeva (IBD) je multifaktorijalna, te još uvijek nije u potpunosti jasna. U različitim studijama prevalenca osteoporoze odnosno osteopenije se kreće od 22-55% i 3-58% retrospektivno (1), dok se u ulceroznom kolitisu prevalenca kreće 4-50% za osteoporozu i 32-67% za osteopeniju (1).

Patogeneza osteoporoze u inflamatornim bolestima crijeva nije u potpunosti razjašnjena. Snižena gustoća kostiju i povišen rizik od nastanka fraktura ovisi o više faktora. Važnu ulogu ima genetika, ali i drugi faktori, kao što su pothranjenost, sistemska inflamacija osnovne bolesti, kortikosteroidna terapija, hipogonadizam, pušenje, malapsorpcija, godine starosti, nedostatak unos vitamina D i kalcija (2). Osteoporoza koja je rezultat hronične inflamacije, prati tok "visokog turn-overa", dok kortikosteroidima inducirana osteoporoza prati tok "niskog turn-overa" (3,4).

U terapiji Kronove bolesti se često koriste sistemski kortikosteroidi. Oni dovode do osteoporoze, utičući kako na smanjenu formaciju kostiju, tako i na povećanu resorpciju. Kortikosteroidi inhibiraju produkciju osteoprotegerina, dovode do povećane ekspresije sRANKL, osteoklasne diferencijacije i koštane resorpcije. Također smanjuju resorpciju kalcija iz crijeva, a povećavaju urinarnu ekskreciju. Dokazano je da terapija kortikosteroidima dovodi do smanjenja produkcije estrogena i testosterona. Kortikosteroidna terapija aficira više trabekularni dio kosti u odnosu na kortikalni dio. Gubitak koštane mase je najveći u prvih 6-12 mjeseci nakon započinjanja kortikosteroidne terapije, potom se gubitak koštane mase usporava. Također postoji bliska veza između postotka gubitka koštane gustoće i doze kortikosteroida. Značajan gubitak trabekularne kosti se dešava kod doze pronizona od 7,5 mg i više (5). Međutim, ne može se sa sigurnošću reći da postoji "sigurna" doza (6).

Mlađi bolesnici na kortikosteroidnoj terapiji gube koštanu gustoću brže od starijih (7), dok su stariji bolesnici i postmenopausalne žene ipak u većem riziku od nastanka fraktura (8). Muškarci su također podložni gubitku koštane mase, ako su na terapiji kortikosteroidima.

U udžbenicima o osteologiji, osteoporoza u inflamatornim bolestima crijeva, reumatoidnom artritisu i hroničnoj obstruktivnoj bolesti pluća, spada u kortikosteroidima induciranu osteoporozu. Međutim, postoje studije u kojima je verifikovano postojanje osteopenije i osteoporoze u bolesnika u kojih je tek dijagnostikovana Kronova bolest ili ulcerozni kolitis i koji stoga nikada nisu bili na kortikosteroidnoj terapiji (9). Slično, Boubaker sa saradnicima je 2003. godine objavio da osteoporoza u bolesnika sa Kro-

novom bolesti i ulceroznim kolitisom u Tunisu nije vezana za prethodno uzimanje kortikosteroidne terapije (10). Ipak, terapija kortikosteroidima, naročito kumulativna steroidna doza i dugogodišnja upotreba kortikosteroida, još uvijek važi za najvažniji patogenetski faktor u nastajanju osteoporoze u inflamatornim bolestima crijeva.

Neke studije su verifikovale veću prevalencu osteoporoze i osteopenije među starijim bolesnicima oboljelih od Kronove bolesti, dok je studija Haugberga iz 2001. godine pokazala da je grupa bolesnika s reduciranim BMD-om bila mlađa u odnosu na one sa urednim BMD-om, mada su ti bolesnici primali veću kumulativnu dozu kortikosteroida u odnosu na starije bolesnike (11). Slično je Kusima 2002. godine zaključio da su bolesnici sa nižim BMD-om bili mlađi u odnosu na one sa urednim BMD-om, te iako nije bilo značajne razlike vezano za uzimanje kortikosteroida, bolesnici sa nižim BMD su imali veći broj egzacerbacija godišnje (12,3). Schoon je verifikovao značajnu redukciju BMD kod bolesnika kojima je Kronova bolest dijagnostikovana prije njihove 18 godine (3).

Lamb i autori 2002. godine su poredili BMD novo dijagnostikovanih bolesnika sa IBD sa kontrolnom skupinom bolesnika oboljelih od iritabilnog kolona te primjetili da je BMD snižen i na početku bolesti, prije uključivanja kortikosteroidne terapije (9).

U vodičima Britanskog gastroenterološkog društva napravljen je poseban osvrt prema bolesnicima koji su trenutno na kortikosteroidnoj terapiji. Britansko gastroenterološko društvo preporučuje denzitometriju (DEX-u) svima bolesnicima koji su mlađi od 65 godina, koji imaju visok rizik za osteoporozu (starija dob, nizak BMI, izražena aktivnost bolesti) u momentu kada im se propiše terapija kortikosteroidima, a koja će vjerovatno trajati duže od tri mjeseca. To je potrebno da bi se odlučilo da li bi tim bolesnicima bilo potrebno uključiti i bisfosfonate zajedno sa kortikosteroidnom terapijom. Bisfosfonate treba uključiti svim bolesnicima čiji je T score niži od -1,5, a DEX-u treba ponavljati svake godine dok se ne podigne vrijednost T scorea na željene vrijednosti (13).

S obzirom da naše Gastroenterološko i Reumatološko društvo nema svoje preporuke za upućivanje bolesnika sa Kronovom bolešću na DEX-u postoji potreba za stvaranje vodiča za menadžment osteoporoze i osteopenije bolesnika oboljelih od inflamatornih bolesti crijeva. To uključuje prije svega pravljenje vodiča za upućivanje na DEX-u, a potom i za dalji tretman osteoporoze.

Cilj rada je bio odrediti prevalencu osteopenije i osteoporoze u oboljelih od Kronove bolesti u Tuzlanskom kantonu i analizirati uzimanje kortikosteroida kao riziko faktore za nastanak osteoporoze i osteopenije u oboljelih.

Ispitanici i metode istraživanja

Ispitanici

U ovoj retrospektivno-prospektivnoj studiji anali-

zirana je gusotoća kostiju (BMD) u 43 bolesnika oboljelih od Kronove bolesti, koji su hospitalizirani u Klinici

za interne bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Tuzla u periodu od septembra 2007. godine do decembra 2009 godine i koji su dali svoj pristanak na ovo ispitivanje. Uključujući kriteriji za učešće u studiji su sljedeći: potvrđena dijagnoza Kronove bolesti, uredan nalaz kalcija (Ca) i alkalne fosfataze (ALP). Isključujući kriteriji: osobe mlađe od 18 godine, trudnice i osobe koje planiraju trudnoću, snižene vrijednosti Ca i povišene vrijednosti ALP, osobe koje su prethodno bile na supstitucionoj ili specifičnoj terapiji za osteoporozu ili oštećenju (preparati Ca, vitamina D, bisfosfonati).

Metode

U intervjuu sa bolesnikom dobiveni su podaci o trajanju bolesti, prethodnim resekcijama crijeva, pušenju, uzimanju kortikosteroidne terapije (definisanu kao "users" - bolesnici koji su bili na kontinuiranoj ili diskontinuiranoj kortikosteroidnoj terapiji u trajanju duže od 3 mjeseca i "non users" kao osobe koji nisu bili na kortikosteroidnoj terapiji ili su bili kraće od 3 mjeseca), menstrualnim ciklusima kod premenopausalnih žena

Rezultati

Ukupno je analizirano 43 bolesnika, od čega je njih 22 (51,2%) bilo ženskog spola. Prosječna dob (SD) u uzorku je iznosila 42 godine sa rasponom od 21 do 72 godine. U dobi do 50 godina bilo je 76,8% ispitanika. Najveći postotak ispitanika je bio u dobi od 40-50 godina (37,2%).

S obzirom na prethodnu kortikosteroidnu (KS) terapiju, najveći broj ispitanika (31/43; 72,1%) je spadao u kategoriju "users" što je bilo signifikantno u odnosu na one "non-users" ($\chi^2=15,1$; $df=1$; $p=0,0001$).

Medijan trajanja bolesti prije denzitometrije je iznosio 1 godinu sa interkvartilnim rasponom od 1 do 10 godina i minimumom od 0 do 30 godina. U uzorku je bilo 10 (23,3%) ispitanika koji su imali novootkrivenu bolest.

U ispitivanom uzorku, osteoporozu je dijagnostikovana u 13/43 (30,2%) a 19 (44,2%) bolesnika je imalo osteopeniju (slika 1).

Nije nađena signifikantna razlika u učestalosti poremećaja gustine kosti (Fisherov test; $p=0,74$) između ispitanika koji su definisani kao "users" s

(amenoreja, produženi ciklusi, skraćeni ili uredni menstrualni ciklusi) i o početku menopauze u postmenopausalnih žena.

Na osnovu zadnjeg kolonoskopskog nalaza definisana je lokalizacija bolesti, a prema Bečkoj klasifikaciji na ilealnu, ileokoloničnu i koloničnu.

Denzitometrija je urađena na aparatu Lunar DPX Pro™ General Electric Healthcare. Mjerenje BMD je izvršeno na lumbalnoj kičmi i na kuku. Rezultati su izmjereni kao absolutne vrijednosti (g/cm^2), Z score i T score. Osteopenija i osteoporozu je dijagnostikovana po prethodno opisanim kriterijima SZO.

Statistička analiza

Varijable među grupama bolesnika sa normalnim i sniženim BMD-om su komparirane na osnovu Two tailed Mann-Whitney testa i Chi kvadrat testa. Prediktivni faktori za nizak BMD su određeni na osnovu univarijante logističke regresije. Svi podaci su analizirani statističkim programom SPSS 15.0 (SPSS inc, Chicago, IL, USA).

obzirom na uzimanje kortikosteroidne terapije (20/31; 64,5%) i onih koji su definisani kao "non-users" (7/12; 58,3%) (slika 2).

Napravljeno je poređenje stepena poremećaja gustine kosti na lumbalnoj kičmi između grupa ispitanika s obzirom na korištenje kortikosteroida (tabela 1). Nije nađena statistički signifikantna razlika ($\chi^2=0,70$; $df=2$; $p=0,71$).

Tabela 1. Upotreba kortikosteroida i vrijednosti T skora za lumbalnu kičmu
Table 1. Corticosteroid therapy and T score values for lumbar spine

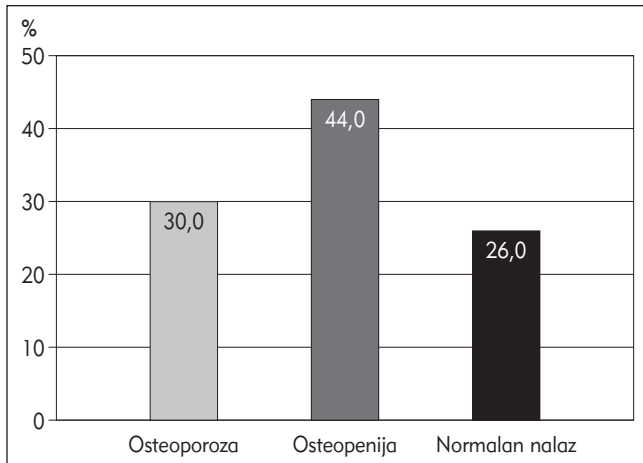
T-skor za lumbalnu kičmu		Normalno	Osteopenija	Osteoporozu	
KS terapija	Non-users	N	5	5	2
		%	31,3%	31,3%	18,2%
	Users	N	11	11	9
		%	68,8%	68,8%	81,8%
Ukupno	N	16	16	11	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabela 2. Upotreba kortikosteroida i vrijednosti T i Z skora na lumbalnoj kičmi i vratu femura
Table 2. Corticosteroid therapy and values of T and Z score on lumbar spine and femoral neck

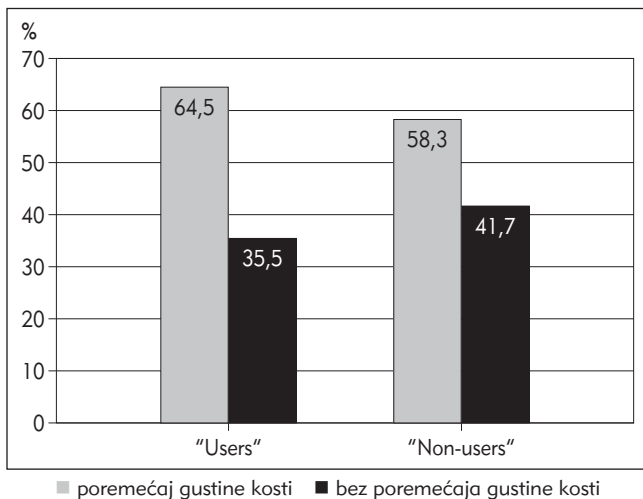
Parametar	Kortikosteroidi	Aritmetička sredina	SD	p-vrijednost
T_score_L	"Users"	-1,3167	1,17151	0,959
	"Non-users"	-1,3387	1,28677	
Z_score_L	"Users"	-1,0333	1,10481	0,964
	"Non-users"	-1,0516	1,20937	
T_score_F	"Users"	-0,7083	1,02110	0,523
	"Non-users"	-0,9290	1,00206	
Z_score_F	"Users"	-0,4917	0,68418	0,794
	"Non-users"	-0,5742	0,99431	

L=lumbalna kičma, F=femur

Slika 1. Prevalenca osteoporoze i osteopenije kod ispitanika
Figure 1. Prevalence of osteoporosis and osteopenia in examined patients



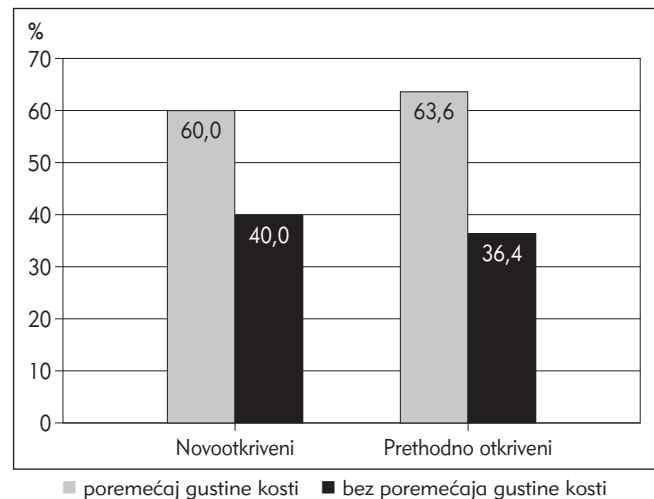
Slika 2. Kortikosteroidna terapija i gustina kostiju
Figure 2. Corticosteroid therapy and bone density



Komparirane su apsolutne vrijednosti sva 4 relevantna skora za gustinu kosti između grupa ispitanika s obzirom na korištenje kortikosteroida (tabela 2). Nisu nađene statistički signifikantne razlike između ove dvije grupe ispitanika.

U cjelokupnom uzorku je bilo 10/43 (23,3%) ispitanika koji su imali novootkrivenu bolest i nisu bili na terapiji KS. Poređena je učestalost prisustva poremećaja gustine kosti između novotkrivenih i ispitanika kojima je bolest od ranije verificirana. U grupi novootkrivenih bolesnika 6/10 (60%) ispitanika je imalo smanjenu gustinu kosti nasuprot 21/33 (61,6%) ispitanika sa prethodno otkrivenom bolešću. Nije bilo signifikantne razlike u postotku ispitanika sa smanjenom gustinom kosti između novootkrivenih i ranije verificiranih bolesnika (Fisherov test; $p=1,0$) (slika 3).

Slika 3. Poremećaj gustine kosti kod novootkrivenih bolesnika i prethodno otkrivenih bolesnika
Figure 3. Bone mass disorder in newly diagnosed patients and previously diagnosed patients



Diskusija

U ovoj studiji je testirano 43 bolesnika koja su oboljela od Kronove bolesti i potvrdila je visoku prevalencu snižene gustoće kostiju kod ispitivanih bolesnika. Oko 2/3 bolesnika imali su sniženu gustoću kostiju što predstavlja jednu od najčešćih komplikacija u Kronovoj bolesti. Većina bolesnika (44%) ima osteopeniju, trećina (30%) ima osteoporozu, a samo 26% bolesnika sa Kronovom bolešću ima normalnu gustinu kosti. Podaci dobiveni za našu populaciju ispitanika su slični podacima do sada objavljenim.

Velika većina bolesnika (72%) je nekada u toku svoje bolesti koristila kortikosteroidnu terapiju duže od tri mjeseca, što je bilo i statistički značajno. To se zapravo i očekuje obzirom da su kortikosteoridi uz 5-amino-salicilate već dugo vremena prva linija u tretmanu egzacerbacije inflamatorne bolesti crijeva. U studiji Robinsona i sar. iz 1998. godine na kortikosteroidnoj terapiji

bilo je 86% bolesnika (14). Nešto niži procenat korištenja kortikosteoridne terapije među ispitivanom populacijom imali su iranski autori, koji su tretirali kortikosteoridima 69% bolesnika sa Kronovom bolešću (15). Studija de Jonga iz 2002. god. imala je 93% bolesnika na kortikosteroidnoj terapiji, ali to ne čudi obzirom da su ti bolesnici liječeni u tercijsnoj ustanovi (16).

Osteoporoza i osteopenija u ovom istraživanju je bila više zastupljena na lumbalnoj kičmi u odnosu na onu izmjerenu na vratu femura. U do sada objavljenim studijama postoje različiti rezultati o tome koja su od ova dva mjesta mjerenja više ugrožena sniženom gustoćom kosti. U studiji de Jonga iz 2002. godine češća osteopenija i osteoporoza su bili izmjereni na vratu femura (47% i 25% respektivno) u odnosu na lumbalni dio kičme koja iznosi 40% i 20% respektivno, što je bilo i statistički značajno ($p < 0,05$) (16). U istoj studiji jedan od razloga zbog če-

ga kortikosteroidi, iako češće u upotrebi kod bolesnika sa osteoporozom, nisu smatrani nezavisnim riziko faktorom za nastanak osteoporoze, je i činjenica da je u toj studiji više "oštećen" vrat femora, a ne lumbalni dio kičme kod kojeg se očekuje veći uticaj kortikosteroida obzirom da se sastoji od trabekularne kosti.

Izraelska studija iz 1998 godine je također pokazala veće sniženje BMD u području vrata femura u odnosu na kičmu (17). Slično je objavio i Zali i sar. iz 2006., te Bjarnson i sar. iz 1997 godine (15,18).

U ovoj studiji iako je osteopenija i osteoporoza izraženija na lumbalnom dijelu kičme, ne može se reći da su za taj dio odgovorni kortikosteroidi, jer ni u ovoj studiji nije dokazano da oni predstavljaju nezavistan faktor rizika za reduciranu gustoću kostiju.

Robinson i autori 1998. godine su demonstrirali u svojoj studiji veću prevalencu osteoporoze kod bolesnika sa inflamatornim bolestima crijeva koji su bili na oralnim KS, u odnosu na one koji nisu bili (14). Slično u studiji njemačkih autora (von Triptitza i sar.; 2003) dokazana je redukcija BMD tri mjeseca nakon uvođenja KS terapije u 25 bolesnika u egzacerbaciji Kronove bolesti, što naglašava kratkotrajni i brzi efekat KS na metabolizam kosti (19). Međutim, Habtezion i autori u 2002. god. su pronašli da je kumulativna doza kortikosteroida predstavlja slab prediktor gubitka koštane mase (20). Bjarnson i autori 1997. godine nisu pronašli vezu između sniženog BMD-a i prethodnog ili trenutnog uzimanja kortikosteroida (18). De Jong i saradnici u 2002. godini su testirali bolesnike oboljele od Kronove bolesti koji su hospitalizirani u tercijernoj ustanovi od kojih je 85% bilo na KS terapiji sa vrlo visokom kumulativnom dozom od 18,7 g (21). Ta studija predstavljala je i dobar model za određivanje efekata KS na BMD. Iako je većina bolesnika koji su imali osteoporozu u toj studiji koristila KS u većem broju nego oni koji su imali

uređan BMD, ipak su ti isti bolesnici istovremeno imali i veći broj resekcija crijeva, niži BMI, duže trajanje bolesti. Stoga, stepenastom logističkom regresijom kumulativna doza KS nije bila nezavistan riziko faktor za snižen BMD u lumbalnoj kičmi i vratu femura.

U ovoj studiji nije pronađena signifikantna razlika za snižen BMD među bolesnicima koji su nekada bili na KS terapiji ili nisu nikada koristili KS. U ovoj studiji nije uzeta u obzir kumulativna doza KS, jer su podaci uglavnom uzimani na osnovu intervjua bolesnika koji nisu mogli sa sigurnošću reći koliko dugo i u kojoj dozi su uzimali KS, obzirom na činjenicu da su KS bili administrirani u više navrata u različitim dozama.

Uloga KS u gubitku koštane mase je već ranije bila dokazana. Jedan od predloženih mehanizama uticaja kortikosteroida na koštani metabolizam je kroz supresiju sekrecije spolnih hormona i posljedičnog otklanjanja inhibitronog efekta estrogena i testosterona na IL6, za koje se zna da stimuliše osteoklasnu aktivnost (22). Uloga steroida u nastanku osteoporoze može biti i prikrivena činjenicom, da povećana aktivnost bolesti dovodi do povećane upotrebe KS, a također dovodi i do povećanja IL6 (23). Zbog toga je teško odvojiti efekte steroida od same aktivnosti bolesti.

Upotreba KS u akutnoj egzacerbaciji ne mora biti određujući faktor na metabolizam kosti, jer kontrola aktivnosti može napraviti kontra ravnotežu negativnih efekata steroida na metabolizam kosti. Međutim, vrijeme koje bolesnik provede na KS, varijabilna doza KS, broj egzacerbacija, upotreba imunomodulatora, razlike u adekvatnoj kontroli aktivnosti bolesti, onemogućuju da se pravilno razlikuje uticaj same aktivnosti bolesti, hronična inflamacija i efekat steroida. Svi ovi faktori moraju se uzeti u obzir kod rasprave o nekonzistentnim zaključcima koji se mogu izvući iz postojeće literature o efektima KS na gustoću kosti.

Zaključak

Uticaj kortikosteroida kao riziko faktora na nastanak Kronove bolesti nije dokazan kao neovisni faktor rizika za snižen BMD. Novootkriveni bolesnici koji nisu bili na kortikosteroidnoj terapiji imaju visoku prevalencu sniženog BMD. Postojanje osteoporoze i oste-

openije u ovih bolesnika u momentu dijagnostikovanja bolesti ukazuje da je sama inflamatorna priroda bolesti faktor rizika za nastajanje sniženog BMD. Svi bolesnici po dijagnostikovanju Kronove bolesti trebaju uraditi denzitometriju.

Literatura

1. Tilg H, Moschen AR, Kaser A, Pines A, Dotan I. Gout, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gout* 2008;57:684-694.
2. Vucelić B. Upalne bolesti crijeva U: *Gastroenterologija i hepatologija*. Zagreb: Medicinska naklada. 2002:729-730.
3. Schoon EJ, Blok BM, Geerling BJ. Bone mineral density in patients with recently diagnosed inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;119:1202-1208.

4. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005;115:3318-3325.
5. Genari C. Corticosteroids and bone In: Peck WA, ed. *Bone and Mineral Research 3*. Amsterdam; Elsevier. 1985:213-232.
6. Saito JK, Bensen WG, Wasnich RD, Ross PD. Users of low dose glucocorticoids have increased bone loss rates. A longitudinal study. *Calcif Tissue Int* 1995;57:115-119.

7. Ruegsegger P, Medici TC, Anliker M. Corticosteroid-induced bone loss. A longitudinal study of alternate day therapy in patients with bronchial asthma using quantitative computed tomography. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25:615-620.
8. Adachi JD, Bensen WG, Bell MJ. et al. Corticosteroid induced osteoporosis. Follow up over 3 years. In: Christiansen C, Overgaard K, eds. *Osteoporosis* 1990. Copenhagen, Denmark: Osteopress. 1990;1745-1747.
9. Lamb EJ, Wong T, Simth DJ, Simpson DE, Cockley AJ, Moniz C, Muller AF. Metabolic bone disease is present at diagnosis in patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2002;16:1895-1899.
10. Boubaker J, Feki M, Hsairi M, Fekhi M, Kabachi N, Filali A, Mebazaa A. Osteoporosis and inflammatory bowel disease: prevalence and risk factors in Tunisian patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:901-907.
11. Haugeberg G, Vetvik K, Stallemo A, Bitter H, Mikelsen B, Stokkeland M. Bone density reduction in patients with Crohn's disease and associations with demographic and disease variables: cross-sectional data from a population-based study. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:759-765.
12. Kusima J, Luukkonen P, Jarvinen H. et al. Risk of osteopenia after proctocolectomy and ileal pouch - anal anastomosis for ulcerative colitis. *Scand Gastroenterol* 2002;37:171-176.
13. Lewis NR, Scott BB. *Guidelines for osteoporosis in inflammatory bowel disease and coeliac disease*. London: British Society of Gastroenterology. 2007.
14. Robinson RJ, Alazzawi F, Iqbal SJ, Kryswcki T, Almond L, Abrams K. et al. Osteoporosis and determinant of bone density in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1998;43:2500-2506.
15. Zali M, Bahari A, Firouzi F. et al. Bone mineral density in Iranian patients with inflammatory bowel disease. *Int. J Colorectal Dis* 2006;21:758-766.
16. De Jong DJ, Corstens FHM, Mannaerts L. et al. Corticosteroid induced Osteoporosis: Does it occur in Patients with Crohn's disease? *Am J Gastroenterol* 2002;97:2011-2015.
17. Pollak RD, Karmeli F, Eliakim R. et al. Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1483-1490.
18. Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C. et al. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease *Gout* 1997;40:228-233.
19. Tirpitz C, Pischulti G, Klaus J, Rieber A, Bruckel J, Böhm BO, Adler G, Reinshagen M. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease - prevalence and risk factors. *Z Gastroenterol* 1999;37:759-765.
20. Habtezion A, Silverberg MS, Parkes R, Miko-lainis S, Steinhart A. Risk factors for low bone density in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:87-92.
21. De Jong, Mannaerts L, Van Rossum LGM. et al. Longitudinal study of bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2003;48:1355-1359.
22. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;332:305-11.
23. Reinisch W, Gasche C, Tillinger W. et al. Clinical relevance of serum interleukin-6 in Crohn's disease: single point measurements, therapy monitoring, and prediction of clinical relapse. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2156-64.

Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split

CIJEPLJENJE U KRONIČNIM AUTOIMUNIM I UPALNIM REUMATSKIM BOLESTIMA

VACCINATION IN CHRONIC AUTOIMMUNE AND INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Daniela Marasović Krstulović ♦ Dušanka Martinović Kaliterna

Sažetak

Infekcije koje se mogu prevenirati cijepljenjem značajno se češće javljaju u bolesnika s kroničnim autoimunim i upalnim reumatskim bolestima u odnosu na opću populaciju. Većina je cjepiva imunogenična, učinkovita i sigurna u ovih bolesnika, čak i uz primjenu imunosuprimirajućih lijekova, izuzevši rituksimab. Živa atenuirana cjepiva ne treba primjenjivati u bolesnika koji se dugotrajno liječe imunosupresivnim lijekovima. Pojavnost neželjenih reakcija te autoimunih fenomena ne razli-

kuje se bitno između cijepljenih bolesnika s reumatskim bolestima i cijepljenih zdravih pojedinaca. Potrebna su iscrpnija istraživanja sigurnosti cjepiva i utjecaja novih imunomodulirajućih lijekova na učinkovitost cjepiva jer su dosadašnja uglavnom retrospektivna i provedena na malim uzorcima bolesnika. Preporuke o cijepljenju temeljene na dokazima koje je donijela Europska liga protiv reumatizma (EULAR-a) značajno će pomoći reumatolozima u odluci o cijepljenju svojih bolesnika.

Ključne riječi

cijepljenje, prevencija, reumatske bolesti, imunomodulirajući lijekovi

Summary

Vaccine preventable infections occur more often in patients with autoimmune and chronic rheumatic diseases when compared to the general population. Most vaccines are immunogenic, efficacious and safe in those patients, even with immunosuppressive treatment, excluding rituximab. Live attenuated vaccines should be avoided in patients receiving long-term immunosuppressive therapy. The occurrence of adverse events and autoimmune phenomena is almost the same in vaccinated patients with rheumatic diseases and in vaccinat-

ed healthy individuals. A deeper research is needed regarding safety of vaccination and the influence of new immunomodulating drugs on efficacy of vaccination since the studies that were undertaken so far are retrospective or performed on small cohorts of patients. Evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases developed by European League Against Rheumatism (EULAR) will help rheumatologists in making a decision about vaccinating their patients.

Keywords

vaccination, prevention, rheumatic diseases, immunomodulating drugs

Uvod

Bolesnici s kroničnim autoimunim i upalnim reumatskim bolestima, poput reumatoidnog artritisa (RA), sistemskog lupusa (SLE), psorijatičnog artritisa (PsA), ankilozantnog spondilitisa (AS) ili vaskulitisa, imaju barem dvostruko veći rizik od infekcija u odnosu na zdravu populaciju. U podlozi tog povišenog rizika je poremeće-

na imunološka reaktivnost zbog same bolesti te primjena imunosuprimirajućih lijekova u njenom liječenju (1). Cijepljenje predstavlja jedan od mogućih načina zaštite protiv većeg broja infektivnih bolesti. Među najbolje istraženim cjepivima u ovih bolesnika su cjepiva protiv gripe i pneumokoka koja su već dio smjernica za cije-

Daniela Marasović Krstulović

Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti ♦ Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split
e-mail: daniela.marasovic.krstulovic@st.t-com.hr

pljenje u zemljama srednje i zapadne Europe. Pojedine studije otkrile su blago smanjen imunološki odgovor na cjepiva u bolesnika koji su primali imunosupresivnu terapiju, ali titrovi protutijela nakon cijepjenja obično su

osiguravali zadovoljavajuću zaštitu u cijepjenih osoba (2). Više saznanja o sigurnosti i učinkovitosti cjepiva zasigurno bi pridonijela boljoj njihovoj implementaciji u protokole cijepjenja.

Rizik od infekcija u bolesnika s dugotrajnom imunosupresivnom terapijom

Uz konvencionalne lijekove koji mijenjaju tijek bolesti (DMARD) kao što su metotreksat (MTX), leflunomid (LEF), sulfasalazin (SZA), klorokin (HCQ) i azatioprin (AZA), ciklosporin (CsA), danas se primjenjuju i tzv. "biološki" lijekovi među koje se ubrajaju antagonisti tumorskog čimbenika α (antiTNF- α), monoklonska tijela na intereukin-6 (tocilizumab), inhibitori kostimulacijskih molekula (abatacept), monoklonska protutijela na CD-20 (rituksimab). Ovi lijekovi, osim što su nepobitno učinkoviti u liječenju osnovne bolesti, značajno umanjuju imunološki odgovor zbog čega udvostručuju rizik od ozbiljnih infekcija (1). U bolesnika s RA najčešće su infekcije zglobova, kostiju, kože mekih tkiva i dišnog sustava, dok su u drugih kroničnih autoimunih bolesti bez artritisa najčešće dišne i mokraćne infekcije (3). Rizik od infekcije razmjernan je stupnju imunospresije bez obzira je li ona ostvarena konvencionalnim, "biološkim" lijekovima ili pak njihovim kombinacijama. Kako se danas u reumatologiji često rabe kombinacije DMARD-a,

međusobno ili s glukokortikoidima, ili pak njihove kombinacije s "biološkim" lijekovima, imunosupresivni učinak se amplificira (4). Primjena antagonista TNF- α povezana je s povećanim rizikom od tuberkuloze i drugih infekcija vezanih uz poremećeni Th1 upalni odgovor te s povišenim mortalitetom u bolesnika s pneumokoknim infekcijama. Pojedina istraživanja sugeriraju da je terapijski inducirana limfopenija (<600 limfocita/ μ l) značajniji rizični čimbenik za infekciju od pojedine terapijske kombinacije lijekova. Ukupni broj CD4+ limfocita T u bolesnika koji primaju agresivnu imunospresiju snižen je koliko i u bolesnika s uznapredovanom HIV infekcijom. Takvi su bolesnici na najvećem riziku od infekcija, ne samo oportunističkih nego i onih uobičajenih u općoj populaciji (5). Cjepiva koja su dostupna za neke od tih infekcija predstavljaju mogućnost za profilaksu. Ipak, imajući na umu jatrogeno oštećenje imunosti, niz je pitanja vezanih uz imunogeničnost cjepiva, učinkovitost i sigurnost standardnih cjepiva u ovih bolesnika.

Cjepivo protiv pneumokoka

Na tržištu su dostupne dvije vrste pneumokoknog cjepiva. Polisaharidno cjepivo (Pneumo 23) sadrži 23 najčešća pneumokokna antigena koji su odgovorni za oko 88% svih pneumokoknih infekcija. U Europi je cijepljenje preporučeno osobama u dobi >65 godina, bolesnika s asplenijom, osobama s kroničnim bolestima neovisno o dobi.

Heptavalentno konjugirano cjepivo protiv pneumokoka (Prevenar 7) sadržava polisaharidne antigene sedam najčešćih invazivnih sojeva, vezane za proteinski nosač, koji ih čini prepoznatljivim imunološkom sustavu djeteta mlađem od 2 godine. Koristi se za cijepljenje dojenčadi i male djece u dobi od 2 mjeseca do 2 godine i u prethodno necijepjene djece u dobi od 2 do 5 godina.

Imunogeničnost

Imunološki odgovor bolesnika s upalnim reumatskim i kroničnim autoimunim bolestima na polisaharidne antigene testiran je u nekoliko malih studija (6). Ukupni prosječni titar protutijela od jednog mjeseca do godine dana nakon cijepjenja bio je isti ili blago snižen u bolesnika koji su dobivali konvencionalne imunospresive u odnosu na kontrolne ispitanike. Najiscrpnije istraživanje proveli su Elkayam i sur. u RA i SLE bolesnika, prema kojem su srednje vrijednosti post-vakcinacijskog titra protutijela bile slične u svih bolesnika, neovisno o primijenjenim lijekovima, ali je 33% RA bolesnika te 21% SLE bolesnika imalo nisku i vjerojatno nedovoljnu razinu zaštitnih protutijela (7). Utjecaj glukokortikoida u terapiji na imuno-

loški odgovor na cjepivo nije evaluiran u ovih bolesnika. Međutim, u studijama s bolesnicima s KOPB-om ili astmom glukokortikoidna terapija nije kompromitirala imunološki odgovor na polisaharidno cjepivo protiv pneumokoka (8). Utjecaj CsA na imunološki odgovor na antipneumokokno cjepivo, također nije istražen u ovih bolesnika. Saznanja proizašla iz studija u bolesnika koji su primali CsA nakon transplantacije srca upućuju da on nije umanjivao odgovor na cjepivo (9). Utjecaj anti-TNF- α na učinkovitost ovog cjepiva ispitan je u pet kontroliranih i jednoj randomiziranoj kontroliranoj studiji. U četiri studije anti-TNF nisu utjecali na post-vakcinacijski titar protutijela (10-13) dok dvije izvješćuju o sniženom titru zaštitnih protutijela u primatelja anti-TNF- α (14,15). Kombinacija anti-TNF/MTX značajno je snizila razinu zaštitnih protutijela u dvije studije s RA bolesnicima kao i monoterapija s MTX (12,13) te u jednoj studiji u bolesnika s PsA (16). Jedina studija provedena u 69 RA bolesnika na rituksimabu (RTX) koji su cijepljeni 28 tjedana po aplikaciji RTX, ukazala je na smanjenu imunogeničnost ovog cjepiva (17). Važno pitanje je i koliko se dugo zadržava zaštitni titar protutijela u serumu bolesnika koji primaju imunospresivne lijekove te kada je potrebno docjepijavanje. McDonald i sur. su tijekom trogodišnjeg praćenja cijepjenih SLE bolesnika utvrdili nedovoljnu razinu protutijela u 8 od 19 praćenih ispitanika, ali je i sličan udio zdravih dobrovoljaca imao titar protutijela ispod zaštitne razine (18).

Učinkovitost

U literaturi nema dostupnih podataka o učinkovitosti antipneumokoknog cjepiva u bolesnika s kroničnim reumatskim i autoimunim bolestima. U drugim populacijama, međutim, ono je dokazalo svoju učinkovitost. U djece dobi do 5 godina, primjena ovog cjepiva značajno je smanjila stopu invazivnih pneumokoknih infekcija, naročito onih čije su seroskupine zastupljene u heptavalentnom konjugiranom cjepivu. Njegov značajan zaštitni efekt dokazan je i u osoba starije životne dobi (1).

Cjepivo protiv sezonske gripe

Godišnje cijepljenje protiv sezonske gripe preporučuje se diljem Europe osobama starijim od 60 godina, oboljelima od kroničnih bolesti te bolesnicima s oštećenim imunološkim odgovorom. Dvije retrospektivne studije ukazale su na povećan rizik od komplikacija u obolijevanja od gripe osoba starijih od 65 godina, osoba s kroničnim reumatskim i autoimunim bolestima, kroničnim bubrežnim zatajenjem, moždanim udarom i

Sigurnost

Istraživanja koja bi utvrdila aktivnost bolesti nakon cijepljenja protiv pneumokoka nisu provedena. Međutim nekontrolirane pre-post studije u RA ne ukazuju na pogoršanje osnovne bolesti (10,11,13,17). U manjim istraživanjima koja uspoređuju cijepljene i necijepljene SLE bolesnike, aktivnost bolesti po cijepljenju nije pokazivala značajnih promjena (19). Serije slučajeva s PsA također ne upućuju na promjenu aktivnosti bolesti u cijepljenih bolesnika (16).

demencijama. Relativni rizik prema starijima niskog rizika za hospitalizaciju radi upale pluća ili gripe iznosio je 1,56 (95% interval pouzdanosti (CI) 1,23-2,02), a za smrtnost 2,67 (CI 2,26-3,16). Podaci su dobiveni mjerenjima kroz šest sezona. Drugo je istraživanje otkrilo da je 4,5-7% necijepljenih osoba s reumatskim bolestima, vaskulitisom, moždanim udarom ili demencijom bilo hospitalizirano radi upale pluća, gripe ili smr-

Tablica 1. Sigurnost i imunogeničnost cjepiva protiv sezonske gripe u bolesnika s RA
Table 1. Safety and immunogenicity of seasonal flu vaccine in patients with RA

Autori	Tip studije	Ispitanici	Praćenje	Sigurnost	Imunogeničnost
Herron i sur.	kontrolirana	17 RApac 32 ZK	16 tj.	6 relapsa	prilično slična
Chalmers i sur.	randomizirana kontrolirana	126 RA pac 64 ZK	4 tj.	bez razlike	slična
Kapetanovic i sur.	kontrolirana	50 RA anti-TNF+MTX 62 RA anti-TNF+DMARD 37 RA-MTX	-	-	smanjena kod RA-anti-TNF+MTX i anti-TNF
Cimmino i sur.	retrospektivna	30 RA pac	4 tj.	6 relapsa	nije naznačena
Fomin i sur.	kontrolirana	82 RA pac 30 ZK	6 tj.	bez većih relapsa	blago snižena
Del Porto i sur.	kontrolirana	10 RA pac 10 RA kontrola 10 ZK	24 tj.	2 kod RA pac 3 kod RA kontrola	prilično slična
Kaine i sur.	randomizirana adalimumab vs. placebo	99 RA pac 109 RA kontrola	4 tj.	bez razlike	prilično slična
Kubota i sur.	kontrolirana	27 RA-anti-TNF 36 RA kontrola 52 ZK	4-6 tj.	-	slična
Gelinck i sur.	kontrolirana	4 RA-RTX 19 RA-anti-TNF 20 ZK	4 tj.	-	smanjena kod RA-RTX
Oren i sur.	kontrolirana	14 RA-RTX 29 RA-DMARD 21 ZK	4 tj.	bez razlike	smanjena kod RA-RTX
Van Assen i sur.	kontrolirana	23 RA-RTX 20 RA kontrola 29 ZK	-	bez relapsa	smanjena kod RA-RTX

RA pac - cijepljeni bolesnici s reumatoidnim artritismom RA kontrole - necijepljeni bolesnici s reumatoidnim artritismom
RA-anti-TNF - bolesnici s reumatoidnim artritismom liječeni s anti-TNF RA-RTX - bolesnici s reumatoidnim artritismom liječeni rituksimabom
ZK - zdrave kontrole

Tablica 2. Sigurnost i imunogeničnost cjepiva protiv sezonske gripe u bolesnika s SLE-om (33)
Table 2. Safety and immunogenicity of seasonal flu vaccine in patients with SLE (33)

Autori	Tip studije	Ispitanici	Praćenje	Sigurnost	Imunogeničnost
Williams i sur.	randomizirana placebo-kontrolirana dvostruko-slijepa	19 SLE pac. 21 SLE kontrole 36 ZK	20 tj.	1 relaps u svakoj skupini	smanjena
Brodman i sur.	kontrolirana	46 SLE pac 58 ZK	8 tj.	bez većih relapsa	slična
Louie i sur.	kontrolirana	11 SLE pac 8 ZK	12 tj.	1 difuzni proliferativni GN	slična
Ristow i sur.	kontrolirana	29 SLE pac 29 ZK	8 tj.	1 fokalni GN	prilično slična
Herron i sur.	kontrolirana	20 SLE pac 32 ZK	16 tj.	1 veći relaps	slična
Turner-Stokes i sur.	retrospektivna kontrolirana in vitro	28 SLE pac 35 ZK	-	-	smanjena
Abu-Shakra i sur.	kontrolirana	24 SLE pac 24 SLE kontrole	12 tj.	smanjen srednji SLEDAI kod SLE pac i SLE kontrola	smanjena smanjena uz AZA
Mercado i sur.	kontrolirana	18 SLE pac 18 ZK	8 tj.	snižen srednji Mex-SLEDAI	smanjena
Holvast i sur.	kontrolirana	56 SLE pac 18 ZK	4 tj.	bez porasta SLEDAI-a	smanjena smanjena uz AZA
Del Porto i sur.	kontrolirana	14 SLE pac 14 SLE kontrole 10 ZK	24 tj.	2 kod SLE pac 1 kod SLE kontrola bez porasta SLEDAI-a	prilično slična
Wiesik-Szewczyk	kontrolirana	67 SLE pac 47 ZK	-	-	smanjena smanjena uz HCQ

SLE pac - cijepljeni SLE bolesnici SLE kontrole - necijepljeni SLE bolesnici ZK - zdrave kontrole
GN - glomerulonefritis SLEDAI - SLE disease activity index AZA - azatioprin HCQ - hidroksiklorokin

ti u usporedbi sa 0,8% necijepljenih zdravih kontrolnih ispitanika (20).

Nizom studija istraživani su različiti aspekti ovog cjepiva u bolesnika s kroničnim autoimunim i upalnim reumatskim bolestima koji se liječe nekim od DMARD-a, "biološkim" lijekovima te njihovom kombinacijom. Sva istraživanja su provedena s inaktiviranim influenza-cjepivima, dok atenuirano intranazalno cjepivo do sada nije ispitivano. Ori i sur. izvijestili su o jedinom istraživanju provedenom s virusom pandemijske gripe H1N1 u ovih bolesnika (21).

Imunogeničnost

Većina studija kojima je ispitivana imunogeničnost ovog cjepiva u RA ukazala je na sličan odgovor u RA bolesnika i zdravih kontrola (≥ 40 u testu inhibicije hemaglutinacije) (tablica 1). Ni DMARD, ni anti-TNF- α nisu značajno umanjivali humoralni odgovor u RA bolesnika (22-29). Samo dva izvješća ukazuju na nešto slabiji imuni odgovor u liječenih anti-TNF- α (24,26), dok RTX značajno narušava odgovor na cjepivo (30-32). U prvih 8 tjedana po aplikaciji RTX uopće nije bilo humoralnog odgovora, a parcijalni odgovor na cjepivo postignut je 6-10 mjeseci nakon primjene RTX (32). Odgovor na H1N1 cjepivo bio je zadovoljavajući u RA, SLE, PsA i AS bolesnika (21).

Objavljene studije o influenza-vakcinaciji u SLE rezimirane su u radu Contija i sur. te nedavno od van Assena i sur. (33,19). Od ukupno 11 studija kojima su analizirana svojstva influenza-cjepiva u SLE bolesnika u 6 je utvrđen umjereno snižen imuni odgovor, a u 5 je imunogeničnost bila slična kao u zdravih kontrola (tablica 2). Imunosuprimirajući lijekovi nisu bitno umanjivali odgovor na cjepivo. Prediktori slabijeg imunog odgovora na cjepivo su dob ≥ 50 godina, liječenje prednizonom u dnevnoj dozi > 10 mg, liječenje AZA te u jednoj studiji HCQ. MTX nije pokazao negativan učinak na razinu zaštitnih protutijela nakon cijepljenja.

Učinkovitost

Samo jedna studija izvješćuje o smanjenoj pojavnosti gripe nakon cijepljenja bolesnika sa SLE i RA te posebno o manjem pobolu od pneumonitisa i bronhitisa u cijepljenih bolesnika (34). Veća istraživanja provedena u bolesnika nakon transplantacije koštane srži procjenjuju učinkovitost ovog cjepiva od oko 80% u redukciji broja oboljelih od gripe u odnosu na necijepljene bolesnike. U nizu meta-analiza evaluirana je učinkovitost influenza-cjepiva u starijoj populaciji. Desetogodišnje longitudinalno praćenje koje je uključivo

valo 713,872 osoba-sezona utvrdilo je visoko značajnu redukciju smrtnosti od 48% te broja hospitalizacija

od 27% tijekom opservacijskog perioda u osoba cijepljenih protiv gripe (1).

Cjepivo protiv hepatitisa B (HBV)

Cijepljenje protiv hepatitisa B dio je standardnog protokola cijepljenja u većini europskih zemalja. O osobitostima ovog cjepiva objavljena je jedna kontrolirana studija u RA bolesnika i SLE bolesnika, jedna u SpA, te jedna u bolesnika s Behçetovom bolešću. U većine bolesnika, neovisno o bolesti koja je u podlozi, postignuta je dobra imunizacija, ali zbog premalog uzorka ispitanika ne može se donijeti jasne zaključke o učinkovitosti. Ipak, primjena anti-TNF- α ozbiljno je umanjivala imuni odgovor u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom (19). Oko dvije trećine bolesnika u studiji s RA imalo je dobar imunološki odgovor na cjepivo s razinom protutijela protiv HBsAg od 10IU/l nakon sedam mjeseci. Loš odgovor povezuje se sa starijom životnom dobi i većim stupnjem na ljestvici boli (35).

Imunost prema virusu hepatitisa B posebno je važna za osobe u kojih se započinje s imunosupresivnim li-

ječanjem. Prilikom liječenja malignih bolesti ili tijekom dugotrajne imunosupresije može doći do fulminantne reaktivacije latentnog virusa kroničnog hepatitisa B što u takvim stanjima predstavlja životno ugrožavajuću komplikaciju (1).

S primjenom cjepiva protiv HBV povezuje se niz kontroverznih nuspojava poput RA, demijelinizacijskih bolesti poput multiple skleroze, sindroma kroničnog umora, trombocitopenije, a od nedavno limfoblastične leukemije (36). Pregledom literature nijedna od ovih povezanosti do sada nije jasno potvrđena. Nasuprot tome, smatra se da je rizik od cijepljenja protiv HBV samo teoretski u usporedbi s jasnom koristi u prevenciji ciroze i karcinoma jetre, a cjepivo protiv HBV ima izvrstan sigurnosni profil u usporedbi s drugim cjepivima.

Cjepivo protiv varicella-zoster virusa

Cjepivo protiv varicella-zoster virusa preporuča se starijim bolesnicima koji imaju povišen rizik obolijevanja od herpes zoster (HZ) radi prevencije postherpetične neuralgije. U SLE bolesnika HZ predstavlja gotovo uobičajenu infektivnu komplikaciju vezanu za imunosupresivno liječenje. RA predstavlja neovisni čimbenik rizika za HZ (RR 1,65-1,91 u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima), a dodatnom riziku pridonose primjena glukokortikoida (RR 1,41-2,52), primjena anti-TNF- α , posebno infliksimaba i adalimumaba (RR 1,38-2,44) te kombinacija anti-TNF- α i glukokortikoida (RR 2,44). Konvencionalni DMARD također povećavaju rizik za HZ; LEF za 1,4 put, AZA za 2,1 put, dok ciklofosamid učestvostručuje

rizik od HZ (37). Etanercept i MTX, prema dosadašnjim saznanjima, ne povećavaju rizik od HZ (38). Primjena živog atenuiranog cjepiva za sada se ne preporuča u imunosuprimiranih bolesnika. Rizik primjene živih cjepiva čini se da najviše ovisi o stupnju imunodeficijencije. Tako je, na primjer, cjepivo protiv HZ pokazalo dobru imunogeničnost, učinkovitost i sigurnost u prevenciji epizoda HZ u djece inficirane HIV-om te u bolesnika nakon transplantacije bubrega i koštane srži. U cijepljenih bolesnika pronađen je značajan porast specifičnih T limfocita i značajno manji broj klinički evidentnih epizoda HZ tijekom jednogodišnjeg praćenja nakon transplantacije u usporedbi s necijepljenim bolesnicima (1).

Cjepivo protiv ospica, rubeole i zaušnjaka (Mo-Ru-Pa)

Cijepljenje protiv ospica, rubeole i zaušnjaka preporuča se djeci u dobi >1 godine života. Obzirom da cjepivo sadrži žive atenuirane viruse, za njega vrijede ista ograničenja kao i za cjepivo protiv varicella-zoster virusa te je i ono zabranjeno u imunokompromitiranih osoba.

U retrospektivnoj studiji s 314 djece s juvenilnim idiopatskim artritismom nisu nađene razlike u nuspojavama ili promjene u aktivnosti bolesti između cijepljene

i necijepljene djece liječene metotreksatom (39). Slični sigurnosni rezultati dobiveni su iz studija u djece s DiGeorgeovim sindromom, HIV infekcijom te djecom s transplantiranom koštanom srži ili drugim organom koja su cijepljena ovim cjepivom. Zaštitni titar protutijela postignut je u 70-90% cijepljene djece. U HIV-pozitivne djece s težim stupnjem imunodeficijencije zabilježeni su slučajevi ospica, zaušnjaka te rubeole nakon cijepljenja (40).

Cijepljenje toksoidom tetanusa

Dvije kontrolirane prospektivne studije čiji su rezultati sabrani od van Assena i sur. svjedoče o učinkovitosti ovog cjepiva u RA bolesnika (19). Primjena DMARD-a i glukokortikoida nije umanjivala imunogeničnost. Zanimljivo je da ni RTX nije djelovao na imunogeničnost, ako je cijepljenje provedeno poslije 24 tjedna od aplikacije

RTX (17). U većini studija s SLE bolesnicima postignuti su slični odgovori na cjepivo toksoidom tetanusa kao u zdravih kontrola, dok je imuni odgovor bio umanjen u tek jednoj manjoj studiji. Glukokortikoidi i DMARD nisu utjecali na imunogeničnost, kao ni u RA bolesnika, niti je aktivnost bolesti mijenjala odgovor na cjepivo.

Sigurnost cjepiva u bolesnika s kroničnim autoimunim i upalnim reumatskim bolestima

Brojni prikazi slučajeva upućuju na cijepljenje kao okidač koji može potaknuti ili pogoršati autoimunu ili upalnu reumatsku bolest. Na to ukazuje vremenska povezanost između cijepjenja i pojave bolesti. Prou-

palni citokini otpušteni tijekom imunološkog odgovora na antigene u cjepivu te molekularna mimikrija smatraju se odgovornim za pokretanje autoimunog procesa. Među autoimunim očitovanjima nakon cijepjenja

Tablica 3. EULAR-ove preporuke za cijepljenje odraslih osoba s autoimunim upalnim reumatskim bolestima (AIIRD = autoimmune inflammatory rheumatic diseases) s razinom dokaza, snagom preporuke i stupnjem suglasnosti s preporukom *Ann Rheum Dis* 2011;70:414-422.

Table 3. EULAR recommendations for vaccination of adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD = autoimmune inflammatory rheumatic diseases) with the level of proof, strength of recommendation, and degree of concurrence with the recommendation *Ann Rheum Dis* 2011;70:414-422.

Preporuke	Razina dokaza				Snaga preporuke	Stupanj suglasnosti (VAS) ¹
	Incidencija infekcija koje se može prevenirati cijepljenjem	Učinkovitost cjepiva	Štetnost cjepiva			
1. Status procijepjenosti potrebno je utvrditi prilikom početne evaluacije bolesnika s AIIRD	-				D	9,50 (0,97)
2. Cijepljenje bolesnika s AIIRD treba provoditi za vrijeme stabilne faze bolesti	-				D	8,88 (1,26)
3. Živa atenuirana cjepiva treba izbjegavati kad god je to moguće u imunosuprimiranih bolesnika s AIIRD	IV				D	9,25 (1,13)
4. Cijepljenje bolesnika s AIIRD može se provoditi za vrijeme primjene DMARDa i inhibitora TNF- α , ali bi ga idealno trebalo primijeniti prije započinjanja B-deplecijske biološke terapije	II				B	9,13 (1,02)
5. Inaktivirano cjepivo protiv gripe svakako se preporuča u bolesnika s AIIRD	III	Ib	Ib		B-C	9,00 (1,10)
6. 23-valentno polisaharidno anti-pneumokokno cjepivo preporuča se za bolesnike s AIIRD	III	Ib	Ib		B-C	8,19 (1,38)
7. Bolesnici s AIIRD trebaju se cijepiti toksoidom tetanusa u skladu sa smjernicama za opću populaciju; u slučaju većih i/ili kontaminiranih rana, bolesnici koji su primili rituximab unatrag 24 tj., trebaju primiti pasivnu imunizaciju tetanus-imunoglobulinom	-	II	II		B-D	9,19 (1,11)
8. Herpes zoster cjepivo dolazi u obzir u bolesnika s AIIRD	III	-	IV		C-D	8,00 (1,59)
9. Cijepljenje protiv humanog papilloma virusa (HPV) treba razmotriti u selekcioniranih bolesnika s AIIRD	III	-	-		C-D	8,44 (1,41)
10. Asplenične bolesnika s AIIRD preporuča se cijepiti protiv influence, pneumokoka, hemofilusa influence tipa b i meningokoka	IV				D	9,50 (0,82)
11. Hepatitis A i/ili B cjepivo preporuča se samo u bolesnika s AIIRD s povišenim rizikom	-	II ²	III ²		D	9,13 (0,89)
12. Bolesnicima s AIIRD koji planiraju putovanje preporuča se cijepljenje prema važećim pravilima za određenu zemlju, isključujući živa atenuirana cjepiva koja treba izbjegavati kad god je moguće u imunosuprimiranih bolesnika s AIIRD	-				D	9,25 (1,24)
13. BCG cjepivo se ne preporuča bolesnicima s AIIRD	III	-	-		D	9,38 (1,09)

¹suglasnost s preporukom izglasana metodom Delphi na VAS 0-10, srednja vrijednost i standardna devijacija ²vrijedi samo za hepatitis B

BCG - Bacillus Calmette-Guérin DMARD - disease-modifying antirheumatic drug

HPV - humani papillomavirus TNF - tumorski čimbenik nekroze

spominju se: artritis, vaskulitis, encefalitis, neuropatija, multipla skleroza u hepatitis B cjeviva; akutni ili kronični reaktivni artritis u cjeviva protiv ospica, rebeole i zaušnjaka; Guillain-Barre sindrom u influenza-cjeviva; niz neuroloških poremećaja u cjeviva protiv varicelle. Te su povezanosti, ipak, uočene u vrlo malog broja cijepljenih osoba (36).

Pregledom literature još je uvijek dvojbeno povezanost cjeviva protiv HBV s povišenim rizikom obolijevanja od demijelinizacijskih poremećaja središnjeg živčanog sustava. Kontrolirane prospektivne studije za procjenu sigurnosti cjeviva provedene u bolesnika s autoimunim i upalnim reumatskim bolestima nisu utvrdile egzacerbaciju ili pogoršanje osnovne bolesti ili pojavu novog autoimunog poremećaja. Ipak, ograničen broj ispitanika u ovim studijama ne

dopušta zaključke o potpunoj sigurnosti ispitivanih cjeviva (41)

Dvojbe kliničara, te nepostojanje jasnog stava oko cijepljenja u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima, potakli su EULAR (Europsku ligu protiv reumatizma) da donese preporuke za cijepljenje ovih bolesnika. Ekspertna skupina sastavljena od stručnjaka raznih profila (8 reumatologa, 4 klinička imunologa, 1 reumatolog/imunolog, 1 epidemiolog, 1 infektolog, 1 pedijatar-reumatolog, 1 neurolog) iz 11 zemalja nakon pretraživanja baze podataka Medline (1966-2009) te sažetaka na EULAR-ovim kongresima te kongresima American College of Rheumatology (ACR) 2007. i 2008., donijela je početkom 2011. godine 13 preporuka. Svaka od preporuka ima razinu dokaza I-IV, snagu preporuke A-D i Delphi stupanj suglasnosti (VAS) 0-10 (tablica 3) (42).

Literatura

1. Glück T, Müller-Ladner U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis* 2008;46:1459-65.
2. Ravikumar R, Anolik J, Looney RJ. Vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9:407-15.
3. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002;46:2287-93.
4. Curtis JR, Patkar N, Xie A. i sur. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor α antagonists. *Arthritis Rheum* 2007;56:1125-33.
5. Glück T, Kiefmann B, Grohmann M, Falk W, Straub RH, Schölmerich J. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. *J Rheumatol* 2005;32:1473-80.
6. Elkayam O, Ablin J, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against streptococcus pneumonia in patients with rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2007;6:312-4.
7. Elkayam O, Paran D, Caspi D. i sur. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis* 2002;34:147-53.
8. De Roux, Schmidt N, Rose M, Zielen S, Pletz M, Lode H. Immunogenicity of the pneumococcal polysaccharide vaccine in COPD patients: the effect of systemic steroids. *Respir Med* 2004;98:1187-94.
9. Dengler TJ, Strnad N, Bühring I. i sur. Differential immune response to influenza and pneumococcal vaccination in immunosuppressed patients. *Transplantation* 1998;66:1340-7.
10. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol* 2007;34:272-9.
11. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, Charboneau D, Rubins JB. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:283-8.
12. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF-blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:106-11.
13. Gelinck LB, van der Bijl AE, Visser LG. i sur. Synergistic immunosuppressive effect of anti-TNF combined with methotrexate on antibody responses to the 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2008;25:3528-33.
14. Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, Levison AI, Wagner CL. Response to the pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol* 2007;34:952-7.
15. Franco Salinas G, de Rycke L, Cantaert T, Remans P, van der Burg M, Barendregt B. i sur. TNF blockade impairs T cell dependent antibody responses. *Ann Rheum Dis* 2009;68:238.
16. Mease PJ, Ritchlin CT, Martin RW. i sur. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2004;31:1356-61.
17. Bingham III CO, Looney RJ, Deodhar A. i sur. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: Results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2009;28;62:64-74.
18. McDonald E, Jarrett MP, Schiffman G, Grayzel AI. Persistence of pneumococcal antibodies after im-

munization in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1984;11:306-8.

19. van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, Cervera R, Doran MF, Dougados M. i sur. Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: A systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2010;10:341-52.

20. Nichol KL, Wuorenma J, von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med* 1998;14:158:1769-76.

21. Ori E, Sharon A, Ella M, Mitchell S, Itamar G, Jonathan W. i sur. The efficacy and safety of vaccination against pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus among patients with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res* 2011 Mar 18. doi: 10.1002/acr.20465.

22. Herron A, Dettleff G, Hixon B. i sur. Influenza vaccination in patients with rheumatic diseases. Safety and efficacy. *JAMA* 1979;242:53-6.

23. Chalmers A, Scheifele D, Patterson C, Williams D, Weber J, Shuckett R. i sur. Immunization of patients with rheumatoid arthritis against influenza: a study of vaccine safety and immunogenicity. *J Rheumatol* 1994;21:1203-6.

24. Kapetanovic MC, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:608-11.

25. Cimmino MA, Serio B, Accardo S. Influenza vaccination in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1802-3.

26. Fomin I, Caspi D, Levy V. i sur. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis* 2006;65:191-4.

27. Del Porto F, Lagana B, Biselli R. i sur. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Safety and immunogenicity. *Vaccine* 2006;24:3217-23.

28. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol* 2007;34:272-9.

29. Kubota T, Nii T, Nanki T. i sur. Anti-tumor necrosis factor therapy does not diminish the immune response to influenza vaccine in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007;17:531-3.

30. Gelinck LB, van der Bijl AE, Beyer WE. i sur. The effect of anti-tumor necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis* 2008;67:713-6.

31. Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, Paran D, Ablin J, Litinsky I. i sur. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:937-41.

32. van Assen S, Holvast A, Benne CA. i sur. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum* 2009;62:75-81.

33. Conti F, Rezai S, Valesini G. Vaccination and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2008;8: 124-8.

34. Stojanovich L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA). *Clin Dev Immunol* 2006;13: 373-5.

35. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:623-5.

36. Orbach H, Agmon-Levin N, Zandman-Goddard G. Vaccines and autoimmune diseases of the adult. *Discov Med* 2010;9:90-7.

37. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC. i sur. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2007;57:1431-8.

38. Salliot C, van der Heide D. Long term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis; a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1100-4.

39. Heijstek MW, Pileggi GC, Zonneveld-Huijssoon E. i sur. Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1384-7.

40. Aурpibul L, Puthanakit T, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Response to measles, mumps, and rubella revaccination in HIV-infected children with immune recovery after highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2007;45:637-42.

41. Salemi S, D'Amelio R. Are anti-infectious vaccinations safe and effective in patients with autoimmunity? *Int Rev Immunol* 2010;29:270-314.

42. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M. i sur. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70:414-22.

Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split

LIJEČENJE SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Dijana Perković ♦ Dušanka Martinović Kaliterna ♦ Daniela Marasović Krstulović

Sažetak

Liječenje sistemskog eritemskog lupusa (SLE) je kompleksno. Različite kliničke manifestacije bolesti zahtijevaju poseban terapijski pristup. Standardni terapijski pristup uključuje nesteroidne antireumatike, glukokortikoidne, antimalarike i citotoksične lijekove. Posljednjih godina su za liječenje SLE-a u fazi ispitivanja brojne biološke

supstance. Usmjerene su na depleciju B i T limfocita, ko-stimulatornu blokadu, inhibiciju citokina ili modulaciju komplementa. Osim bioloških supstanci ispituje se učinak lijekova kao što su sirolimus i takrolimus, zatim autologna transplantacija hematopoetskih matičnih stanica i alogenička transplantacija mezenhimalnih matičnih stanica.

Ključne riječi

sistemski eritemski lupus, liječenje, glukokortikoidi, citotoksični lijekovi, biološki lijekovi

Summary

Treatment of systemic lupus erythematosus is very difficult because of heterogeneous clinical manifestations. Standard therapy includes non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, antimalarials and cytotoxic agents. A numerous biological agents have been investigated for treatment of the systemic lupus erythematosus. They are

directed to B and T cell depletion, blockade of co-stimulatory molecules, inhibition of cytokines and complement modulation. Sirolimus, tacrolimus, autologous hematopoietic stem cell transplantation and allogenic mesenchymal stem cells transplantation have been also investigated for treatment of systemic lupus erythematosus.

Keywords

systemic lupus erythematosus, treatment, glucocorticoids, cytotoxic agents, biological agents

Uvod

Liječenje muskuloskeletnih manifestacija (artritis, artralgijske, mijalgije) sistemskog eritemskog lupusa (SLE) temelji se na primjeni protuupalnih lijekova. Najčešće se koriste aspirin, te aspirinu slične supstance i nesteroidni antireumatici. Protuupalno djelovanje je posljedica inhibicije sinteze prostaglandina (1). Uz protuupalne lijekove za kontrolu artritisa se često dodaju antimalarici (klorokin, hidroksiklorokin, quinacrine) koji dodatno reduciraju simptome umora kao i učestalost relapsa bolesti. Mehanizam djelovanja antimalarika nije potpuno poznat, zna se da reduciraju sklonost zgrušavanja krvi i serumski kolesterol, te imaju protuupalno i imunomodulacijsko djelovanje (2). Smanjuju sekreciju interleukina 1 (IL1) i interleukina 6 (IL6), te tumor nekrotizirajućeg čimbenika alfa (TNF- α) (3). Učinkoviti

su u blažoj do umjereno teškoj sistemske bolesti, kada se često kombiniraju sa steroidima i drugim imunosupresivnim lijekovima (4). Hidroksiklorokin se može primjenjivati i tijekom trudnoće (5). Dnevna doza hidroksiklorokina je 400 mg, a klorokina 250 mg. Zbog kornealne anestezije i pigmentacije retine potrebne su oftalmološke kontrole svakih 6-12 mjeseci (6). U težih oblika artritisa, uz nesteroidne antireumatike i antimalarike mogu se dodati metotreksat i leflunomid (7).

Bolesnici s kožnim manifestacijama SLE-a trebaju izbjegavati izlaganje suncu, te koristiti zaštitna sredstva (blokiranje UV-A i UV-B zračenja) (8). Dodavanje antimalarika ima dobar učinak na kožne promjene. Ponekad je potrebno uključiti i sistemske steroide (7). U liječenju težih, refraktornih kožnih oblika kao što su bulo-

Dijana Perković

Odsjek za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Šoltanska 1, 21000 Split
e-mail: dijana.perkovic@hotmail.com

zni SLE, lupus profundus te akutni osip, dobar učinak se može postići primjenom dapsona, talidomida i retinoida. Zbog teratogenosti talidomid treba izbjegavati u žena u reproduktivnoj dobi (9,10,11). Kožne promjene koje ne reagiraju na navedenu terapiju zahtijevaju primjenu ostalih immunosupresivnih lijekova kao što su metotreksat, mikofenolat mofetil i ciklofosfamid (7).

Blaži do srednje teški serozitis (pleuritis, perikarditis) sa ili bez izljeva može dobro odgovoriti na nesteroidne antireumatike. U težih oblika potrebno je uključiti sistemske steroide kao i u akutnog pneumonitisa i miokarditisa. Ukoliko se javljaju česti recidivi korisno je dodati antimalarike. Teži oblici bolesti uz steroide zahtijevaju primjenu ostalih immunosupresivnih lijekova (azatioprin, mikofenolat mofetil) (7,12).

Blaži hematološki poremećaji (limfopenija, granulocitopenija) u sistemskom lupusu ne zahtijevaju terapiju. Trombocitopenija s velikim rizikom krvarenja (trombociti ispod $10 \times 10^9/L$), te akutna hemolitička anemija liječe se visokom dozom steroida uključujući pulsnu primjenu (1 g kroz tri dana). Ukoliko nema odgovora potrebno je pokušati s intravenskim gamaglobulinima (400-1000 mg/kg/d), koji su relativno kontraindicirani su bolesnika s IgA deficijencijom. Bolesnici koji su odgovorili na imunoglobuline, a imaju česte relapse, su kandidati za splenektomiju. Ako je postignut zadovoljavajući odgovor na steroide dolazi u obzir uključiti drugi immunosupresiv (npr. azatioprin) s ciljem smanjenja doze steroida (7,13).

Neuropsihijatrijski lupus predstavlja veliki terapijski problem. Najčešći su izraženi kognitivni poremećaji za koje je dostatno praćenje. Psihoza i konvulzije se liječe antipsihoticima i antiepilepticima ukoliko se ne radi o aktivnom lupusu. No, ako je riječ o aktivnoj bolesti neophodne su visoke doze steroida i drugi immunosupresivi (npr. ciklofosfamid, azatioprin). Encefalopatija (organski moždani sindrom) i transverzalni mijelitis zahtijevaju pulsne doze steroida uz dodatak ciklofosfamida intravenski ako izostane učinak steroida. Ponekad dolazi u obzir i plazmafereza (7,8).

Cilj liječenja lupusnog nefritisa je postizanje remisije, te održavanje postignutog terapijskog odgovora ili remisije. Postiže se kombinacijom umjerene do visoke doze steroida i citotoksičkih lijekova tijekom 3-12 mjeseci (indukcijska terapija), a održavanje postignutog terapijskog odgovora ili remisije kroz 2-10 godina (terapija održavanja). Klinički terapijski odgovor se definira kao 50% redukcija proteinurije i stabilizacija bubrežne funkcije. Kompletna remisija se definira kao normalna bubrežna funkcija i odsustvo proteinurije, te uredan sediment urina (14). Odabir terapije ovisi o World Health Organisation (WHO) klasi patohistoloških promjena bubrega. Mezangioproliferativni glomerulonefritis (GN) i fokalni proliferativni GN pokazuju dobar odgovor na

steroidne, iako je u nekim slučajevima potrebno dodati azatioprin i mikofenolat mofetil. Difuzni proliferativni GN zahtijeva agresivniji terapijski pristup; primjenjuju se visoke doze steroida i ciklofosfamid u pulsnim dozama. Prema preporukama National Institute of Health (NIH) ciklofosfamid se primjenjuje pulsno u dozi 0,75-1 mg/m² mjesečno tijekom šest mjeseci, a potom svaki treći mjesec naredne dvije godine ili godinu dana nakon postizanja remisije. Toksičnost ciklofosfamida uključuje citopeniju, infekcije, mučninu, alopeciju, hemoragički cistitis (može se spriječiti primjenom mesne), ovarijalnu disfunkciju (može se smanjiti leuprolidom). Prema Euro-Lupus preporukama ciklofosfamid se primjenjuje u fiksnoj dozi 500 mg svaka dva tjedna kroz tri mjeseca nakon čega se nastavlja terapija održavanja s azatioprinom. Azatioprin nije pokazao značajnije učinke u indukcijskoj terapiji proliferativnog nefritisa (15,16). Mikofenolat mofetil je u studijama pokazao sličnu djelotvornost u usporedbi s ciklofosfamidom uz manju učestalost ozbiljnih infekcija i limfopenije. Primjenjuje se u dozi od 1-3 g/d ovisno o podnošljivosti probavnog sustava (mučnine, proljevi) i hematološkoj toksičnosti (17). U terapiji održavanja najznačajnije mjesto imaju mikofenolat mofetil i azatioprin iako podaci upućuju da azatioprin ne spriječava realps bolesti (18).

Posljednjih godina su za liječenje SLE-a u fazi ispitivanja brojne biološke supstance koje su usmjerene na depleciju B i T limfocita, ko-stimulatornu blokadu, inhibiciju citokina ili modulaciju komplementa (19). Rituksimab je kimeričko monoklonsko CD20 protutijelo koje se nalazi na pre i zrelih B limfocitima. Prve studije u manjeg broja SLE bolesnika pokazale su povoljne učinke rituksimaba, no dvije velike studije provedene u bolesnika s umjerenim i teškim oblikom bolesti (EXPLORER), te proliferativnim lupusnim nefritisom (LUNAR) nisu potvrdile očekivane rezultate (20,21,22). Epratuzumab je anti-CD22 monoklonsko protutijelo koje modulira funkciju B limfocita, pokazao je učinkovitost u smanjenju aktivnosti lupusa i smanjenju doze steroida (23). Belimumab je humano monoklonsko protutijelo koje veže B limfocitni stimulator (BlyS), te inhibira njegovu biološku aktivnost. BlyS je važan za preživljavanje B limfocita. Studije su pokazale povoljne učinke belimumaba u smanjenju aktivnosti lupusa (24). Abatacept je fuzijski protein citotoksičnog T-limfocitnog antigena (CTLA4) i imunoglobulina (CTLA4-Ig). Inhibira interakciju između B i T limfocita. Nije pokazao značajniji učinak u smanjenju aktivnosti lupusa u bolesnika s umjerenom aktivnom bolesti (25). No, u tijeku su studije u bolesnika s lupusnim nefritisom. Pored spomenutih, još nekoliko bioloških supstanci je u fazi ispitivanja, uključujući ataccept (TACI-Ig), abetimus (LJP 394;20-mer dsDNA), TRU-015 (CD20 SMIP), rontalizumab (humano anti IFN- α protutijelo), anti IL 10, edratide (hC-

DR1), eculizumab (anti-C5b), tocilizumab (anti-IL6R) i sirolimus (rapamycin) (19,26-32).

Inhibitori tumorskog nekrotizirajućeg čimbenika- α (anti TNF- α) mogu potaknuti stvaranje auto-protutijela. Opisano je i nekoliko slučajeva SLE-a nakon primjene TNF- α inhibitora u liječenju artritisa, stoga se ne očekuje njihova rutinska primjena u SLE-u (33). Ciklosporin (Cys) je inhibitor kalcineurina koji prekida aktivaciju T limfocita inhibicijom IL-2. Manje studije su pokazale po-

zitivnan učinak u bolesnika s proliferativnim lupus nefritisom, posebice na smanjenje proteinurije (34). Takrolimus je drugi inhibitor kalcineurina koji se pokazao uspješnim u bolesnika s lupusnim nefritisom (35).

Obećavajuće rezultate daje autologna transplantacija matičnih stanica, kao i transplantacija mezenhimskih matičnih stanica u bolesnika s refraktornim, životno ugrožavajućim oblikom sistemskog eritemskog lupusa (36,37).

Literatura

1. Ostensen M, Villiger PM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10:135-9.
2. Wallace DJ. The use of chloroquine and hydroxychloroquine for non-infectious conditions other than rheumatoid arthritis or lupus: a critical review. *Lupus* 1996;5(suppl):559-64.
3. Edwards MH, Pierangeli S, Liu XW. Hydroxychloroquine reverses thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice. *Circulation* 1997;96:4380-4.
4. Fessler FJ, Alarcon GS, McGwin G, Roseman J, Bastian HM, Friedman AW. i sur. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XVI Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum* 2005;52:1473-80.
5. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong du LT, Sebbough D, Wechsler B. i sur. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with the control group. *Arthritis Rheum* 2004;50:3056-7.
6. Sfikakis PP, Mavrikakis M. Ophthalmologic monitoring for antimalarial toxicity. *J Rheum* 2004;31:1011-2.
7. Imboden J, Hellman DB, Stone JK, eds. *Current Rheumatology Diagnosis & Treatment*. 1st ed. Lange medical Books/McGraw-Hill. 2004.
8. Bertsias GK, Gordon C, Ioannidis JP, Boletis J. i sur. EULAR recommendations for the management of SLE. Report of a Task Force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIIT). *Ann Rheum Dis* 2008;67:195-205.
9. Burrows NP, Bhogal BS, Black MM, Rustin MH, Ishida-Yamamoto A, Kirtschig G. i sur. Bullous eruption of systemic lupus erythematosus: a clinicopathological study of four cases. *Br J Dermatol* 1993;128:332-8.
10. Coelho A, Souto ML, Cardoso CR, Salgado DR, Schamal TR, Waddington CM. i sur. Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus: a 65 series of Brazilian patients. *Lupus* 2005;14:434-9.
11. Gergely P, Csaky L, Gonzales-Cabello P. Immunological effects of retinoids. *Tokai J Exp Clin Med* 1990;15:235-9.
12. Abransom SM, Dobro J, Eberle MA. i sur. Acute reversible hypoxemia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1991;114:941-7.
13. Tsokos GC, Gordon C, Smolen JS, eds. *Systemic Lupus Erythematosus* 1th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier. 2007.
14. Houssiau FA, Ginzler EM. Current treatment of lupus nephritis. *Lupus* 2008;17:426-30.
15. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2004;43:197-208.
16. Houssiau FA, D'Cruz D. i sur. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Trial, a randomized trial of low dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121-31.
17. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C. i sur. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219-28.
18. Contreras G, Pardo V, Leclercq B. i sur. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971-80.
19. Haubitz M. New and emerging treatment approaches to lupus. *Biologics: Targets & Therapy* 2010;4:263-71.
20. Bhat P, Radhakrishnan J. B lymphocytes and lupus nephritis: new insights into pathogenesis and targeted therapies. *Kidney Int* 2008;73:261-8.
21. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ. i sur. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010;62:222-33.
22. Furie R, Looney KJ, Rovin B. i sur. Efficacy and safety of rituximab in subjects with proliferative lupus nephritis: results from the randomized, double-blind Phase III LUNAR Study. *Arthritis Rheum* 2009;60(Suppl 10):1149.
23. Wallace DJ, Hobbs K, Houssiau F. i sur. Randomised controlled trials of epratuzumab (anti CD-22-

MAB targeting B cells) reveal clinically meaningful reductions in corticosteroid use with favorable safety profile in moderate and severe flaring SLE patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl II):212.

24. Furie R, Petri M, Zamani O. i sur: BLISS-76 Study group. A phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumat* 2011;63(12):3918-30.

25. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R. i sur. Activity of abatacept in SLE: results of a 12th month phase II exploratory study. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl 3):S70.

26. Lateef A, Petri M. Biologics in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:504-9.

27. Horowitz DM, Furie RA. Abetimus sodium: a medication for the prevention of lupus nephritis flares. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:1051-1507.

28. Stoeber ZM, Sharabi A, Molad Y. i sur. Treatment of lupus patients with a tolerogenic peptide, hC-DR1 (Edratide). Immunomodulation of gene expression. *Hum Immunol* 2009;33:77-82.

29. Furie R, Matis L, Rolins S. i sur. A single dose, placebo-controlled, double blind, phase I study of the humanized anti-C5 antibody hbG1 in patients with systemic lupus erythematosus. *American College of Rheumatology* 2004;Abstract.

30. Llorente L, Rishaud-Patin Y, Garcia-Padilla C. i sur. Clinical and biological effects of anti-IL 10 mo-

noclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000;43:1790-1800.

31. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH. i sur. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum* 2010;62:542-552.

32. Medina F, Fuentes J, Carranza I. i sur. Sirolimus: a potential treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:351.

33. Soffro E, Baumgartner M, Francis L. i sur. Induction of systemic lupus erythematosus with tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2010;37(1):204-5.

34. Moroni G, Doria A, Mosca M. i sur. A randomized pilot trial comparing cyclosporine versus azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:925-32.

35. Mok CC, Tong KH, To CH. i sur. Tacrolimus for induction therapy of diffuse proliferative lupus nephritis: an open labeled pilot study. *Kidney Int* 2005;68:813-17.

36. Farge D, Labopin M, Tyndall A. i sur. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years of experience from the European group for blood and marrow transplantation working party on autoimmune diseases. *Haematologica* 2010;95:284-95.

37. Liang J, Zhang H, Hua B. i sur. Allogeneic mesenchymal stem cells transplantation in refractory systemic lupus erythematosus: a pilot clinical study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1423-9.

Staroslavenski institut ♦ Demetrova 11 ♦ 10000 Zagreb

GLAGOLJSKA MOLITVA PROTIV "GUTE" S POČETKA 19. STOLJEĆA A GLAGOLITIC PRAYER AGAINST GOUT FROM THE EARLY 19TH CENTURY

Marija-Ana Dürrigl

Sažetak

Članak donosi osvrt na jednu hrvatskoglagoljsku molitvu protiv "guta" (gihta) s početka 19. stoljeća, koja zrcali opstanak srednjovjekovnog teurgijskog poi-

manja liječenja i baca svjetlo na slabije istražene medicinske tekstove zapisane glagoljskim pismom u hrvatskim krajevima.

Ključne riječi

giht, teurgijsko poimanje liječenja, sveci zaštitnici protiv bolesti, hrvatskoglagoljski tekstovi

Summary

In the article a prayer against gout from the early 19th century is analysed, which reflects the surviving medieval theurgical view of healing. It also sheds light

on a less known sphere of Croatian Glagolitic texts, i.e. on texts with medical content written in Glagolitic script in Croatian lands.

Keywords

gout, theurgical view of healing, patron saints against diseases, Croatian Glagolitic texts

U jednoj bilježnici iz 19. stoljeća iz mjesta Sali na Dugom otoku sačuvani su i kratki tekstovi koji se tiču medicine: riječ je o naputcima za liječenje svraba i kašlja, te o jednoj molitvi protiv "guta", odnosno uloga/gihta. Utjecanje svecima-zaštitnicima bilo je često u staro doba, jer pojedine bolesti ili tegobe nije bilo moguće (iz)liječiti, te jer se čovjek sagledavao kao jedinstvo duše i tijela; stoga se ponekada bolest povezivala s grijehom, pa je i "liječenje" bilo svedeno na utjecanje transcendentalnog (1,2). Štovan je bio onaj svetac-zaštitnik (ili svetica) koji nakon smrti, po formulaciji Hrabanusa Maurusa iz 9. stoljeća, "multa miracula fecit in sanitate infirmorum et debilorum" (3) i "Zlatna legenda" ("*Legenda aurea*") Jacobusa da Voragine iz 13. stoljeća, kao vjerojatno najpoznatija zbirka svetačkih legendi, nabraja šest razloga za štovanje svetaca, a jedan je od glavnih razloga upravo taj što sveci mogu pomoći u časovima bolesti i trpljenja.

Ponekada se pojedini sveci zazivaju jer su sami trpjeli od neke bolesti (npr. sv. Rok je zaštitnik protiv kuge od koje je sam bolovao i ozdravio), ili jer su bili mučeni na određeni način (sv. Apoloniji su pogani izbijali zube, pa je ona zaštitnica protiv bolesti zuba). No, za neke svece nije transparentno zašto ih se zaziva, primjerice sv. Makarije za zuboblju (4).

Utjecanje svecima-zaštitnicima u bolesti ili tegoba koje nazivamo *reumatskima* nije često potvrđeno u našim

pisanim spomenicima, odnosno manje je svetaca koji su "specijalisti" za tu vrstu bolesti. U starim izvorima, dakako, ne nalaze se suvremeni nozološki pojmovi; premda su u davni ljudi također bolovali od sistemske skleroze ili alkaptonurije, nije bilo mogućnosti da se te bolesti dijagnosticiraju i imenuju. Zaštitnici protiv "reume" i/ili artritisa su sveci Alphonsus Maria de Liguori, Colman, apostol Jakov, Killian, Servatus, Totnan, Ursus iz Aoste, te napose sv. Vid protiv koreje. Sv. Filip Neri također se smatra svecem zaštitnikom od reumatskih bolesti (jedan se njegov likovni prikaz nalazi u samostanu benediktinki u Trogiru). Dakako, štovanje pojedinih svetaca često je lokalno i mijenjalo se kroz povijest. Primjerice, sv. Walstan "zamijenio" je sv. Tomu Becketta kao svetac-pomoćnik protiv kostobolje, ali to se odnosi samo na Englesku. Legenda priča kako je neki plemić potrošio mnogo zlata i srebra na liječnike ali uzalud - tek ga je voda iz vrele sv. Walstana izliječila od "a bone ach", dakle od neke kostobolje (5). Je li to možda bila ljekovita termalna voda nije poznato; u vjerničkoj je svijesti ostala činjenica Walstanove povezanosti s čudotvornom vodom koja liječi od kostobolje. Zaštitnici pak protiv uloga/gihta su, između ostalih Andrija apostol, Apolinar iz Ravenne, Gerbert, Grgur Veliki, Kvirin Sisački (!), Urban I. i dr. (6).

Mnogobrojni se votivni predmeti nalaze u hodočasničkim svetištima diljem Europe i šire, koji se vje-

rojatno mogu odnositi i na kakvu reumatsku bolest (dakako, i na sakatost ili sl.) - mali predmeti u obliku ruku ili nogu, kako bi bolesniku donijeli pomoć ili zagovor za ozdravljenje (7). Zanimljivo je spomenuti kako dvije najstarije sačuvane *hrvatske* ljekaruše pisane glagoljicom ne spominju izrijeком tegobe ili bolesti kosti i/ili zglobova, dok ih u mlađim latiničnim tzv. Karlobaškim ljekarušama (iz 1603. i 1707. g.) ima, pa Poljak primjećuje kako je među receptima humane medicine mnogo onih protiv "reume" (8) - premda dakako taj termin nije precizan, jer je riječ o receptima za ublažavanje tegoba u sustavu organa za kretanje, a ne o nekom prepoznatljivom ili definiranom nozološkom entitetu. Spominje se kostobolja, a ona je mogla biti uzrokovana različitim bolestima ili stanjima.

Tekst koji se ovdje razmatra jest molitva koja potječe iz 19. stoljeća, kada znanstvena medicina već kroči velikim koracima prema novim spoznajama i metodama liječenja. Otuda i izraz "guta" kao ustaljeni termin za jednu bolest. Pa ipak, teurgijsko poimanje kao svojevrsna paralela empirijskoj, racionalnoj medicini postoji kroz stoljeća; stoga nije začudno da su se ljudi još i u 19. st. utjecali svecima zaštitnicima - osobito u ruralnim, siromašnim sredinama gdje nije bilo liječnika. Uostalom, taumaturški pogled postoji ponegdje još i danas, npr. izlječenje američkoga đakona J. Sullivana zagovorom kardinala Newmana, navedeno kao spas od nepokretnosti i strašnih bolova uzrokovanih deformacijom kralježnice (9).

"Molitve sv. Topinu" protiv guta zapisane su u komadu bilježnice seljaka Mate Puhova Šimoncina iz mjesta Sali na Dugom otoku, s početka 19. st (Arhiv HAZU IV a 80/17). Jezik je spomenika čakavsko-štokavski, s rijetkim natruhama crkvenoslavenskoga. Pisan je kasnim glagoljskim kurzivom. U bilježnici su različiti sadržaji, a nakon jednoga praznoga lista slijede molitve protiv "guta" i dva recepta protiv svraba i kašlja (10). Tekst je iznimno teško čitljiv i znatno oštećen od vlage, pa su pojedina slova gotovo sasvim isprana. Zato se ovdje donose samo oni dijelovi teksta koji se mogu pročitati, kako bi se makar okrnjeno dao uvid u teurgijsko poimanje bolesti, koje je opstalo do u 19. stoljeće.

Fol 26-26v sadrži (na fol. 27 ponovo zapisane) "Molitve pridobre na poštene prislavnoga Topina biskupa protiv bolesti od guta. Sveti Topine Isukrstov ispovedniče i biskupe koji sjaš za krst i za Boga... zagovarajući... bol ot guta... za naše grie zdravi... po molitvami tvoimi... moli za nas... sveti Topine... da bismo bili dostoini i sigurni molimo".

Tekst se molitve ne razlikuje znatno od drugih glagoljskih molitava protiv bolesti, sačuvanih u ljekarušama iz 14. i 15. stoljeća; u njoj osim spominjanja "guta" i jednoga sveca koji u nas gotovo da i nije poznat nema ničega specifičnoga ili samosvojnoga.

Blaženi je Thorphinus (Thorpinus episcopus Hamarensis, umro 1285. g.; u našoj verziji: Topin) bio biskup u Hamaru u Norveškoj, koji se od progona sklonio otplovivši u Flandriju i utočište našao u jednoj cistercijskoj opatiji blizu Brugge-a. Živio je vrlo pobožnim životom i svima služio kao primjer milosrđa i iznimne strpljivosti (11). Njegov kult u nas nije dobro ili uopće zasvjedočen (štuje ga se u sjevernim dijelovima Europe) i iz onoga što se o njegovu životu znade nije jasno zašto se baš njemu utjecati - osim možda što je on bio, kako se ističe "primjer strpljenja" a to je potrebno u podagre?

"Guta", giht ili podagra, bila je česta i neizlječiva bolest, čija je incidencija na istočnoj obali Jadrana zarana uočena; o njoj je pisao primjerice i Amatus Lusitanus za svoga boravka u Dubrovniku. Ne čudi stoga što je bolest ušla i u hrvatsko umjetničko pjesništvo renesanse (12). Primjerice, u svojoj stihovanoj poslanici personificiranoj (!) guti Petra Hektorovića, dubrovački pjesnik Nikola Nalješković sa sažaljenjem opjevava Hektorovića i njegove patnje. U ironijskom obratu, poigravajući se s pjesnikovima prezimenom (Hektorović < antički junak Hektor), piše: "budući on zlamen istočnih od gora/zvati se drag kamen jakoga Hektora" - no, savladala ga je guta, tj. posljedični urični artritis, i učinila ga nemoćnim: "od tvoje tej uze, davši mu taj muke/da mu ti priuze i noge i ruke" (13). Nalješković je personificirao i artritis, kao neku zlu silu što okovima sputava zglobove.

Može se pretpostaviti - premda ideja ostaje u sferi domišljanja - kako je težak Mate Puhov zabilježio dva *recepta* protiv tegoba (svrab, kašalj) za koje je bilo empirijskih ljekarija, dok je za neizlječivu (i mnogo težu) podagru zapisao *molitvu*, jer mu lijek nije bio dostupan ili za njega nije znao.

Ovaj dosad neobjavljeni glagoljski tekst, premda utjecajem vremena i nepovoljnih fizikalnih uvjeta sveden na isječke, "Molitve svetom Topinu", zanimljiv je s medicinskoga i kulturološkoga gledišta, jer pokazuje vezu medicine i religije tijekom dugih stoljeća, te ukazuje na prisutnost "gute" u dalmatinskim krajevima. Zrcali se tu i polifunkcionalnost glagoljskih knjiga uopće - uz apokrifne, lekcije, zaklinjanja i osobne bilješke, Mate je Puhov zapisao i recepte i molitve namijenjene liječenju određenih bolesti i tegoba. Njegova je neugledna (i danas nažalost oštećena) bilježnica specifičan kulturološki fenomen, jer pokazuje da se još početkom 19. stoljeća pisalo glagoljicom, premda je u tekst već ušlo nekoliko latiničnih slova. Odražava se tu i srednjovjekovni nazor po kojemu su milosrđe (*caritas*) i strpljenje upravo *magna medicina*, tj. vrline koje pomažu tijelu i duši. A to su bile značajke kojima se odlikovao blaženi Thorphinus. Današnjim liječnicima ovakovi teurgijski tekstovi čiji korijeni leže duboko u srednjem vijeku, djeluju strano. Pa ipak, valja i na njih upozoriti kako bi se ispričala (pri)povijest jedne reumatske bolesti u našim krajevima.

Literatura

1. Dürrigl MA, Fatović-Ferenčić S. Marginalia miscellanea medica in Croatian Glagolitic Monuments: A Model for Interdisciplinary Investigations. *Viator* 1999;30:383-396.
2. Dürrigl MA, Fatović-Ferenčić S. Hrvatske ljekaruše između medicine, vjere i književnosti. U: Pećina M, Fatović-Ferenčić S, ur. *Karlobaške ljekaruše (=Rasprave i građa za povijest znanosti sv. 9)*. Zagreb: Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti. 2009:141-148.
3. www.mun.ca/rabanus; posjećeno 16.06.2009.
4. Fatović-Ferenčić S, Dürrigl MA. Za zubi pomoć - odontološki tekstovi u hrvatskoglagoljskim rukopisima. *Acta Stomatologica Croatica* 1997;31:229-236.
5. Duffy E. *The Stripping of the Altars*. New Haven-London: Yale University Press. 1992:196.
6. www.heiligenlexikon.de/Patronate; posjećeno 17.06.2010.
7. Grdinić V, Dugac Ž, Biškupić-Bašić I. *Od vrta do neba: ljekovito bilje i zavjetni darovi za zdravlje*. Gornja Stubica: Muzej Hrvatskog zagorja. 2007.
8. Poljak Ž. Karlobaške ljekaruše iz 1603. i 1707. godine s pretiskom i transliteracijom. U: Pećina M, Fatović-Ferenčić S, ur. *Karlobaške ljekaruše (=Rasprave i građa za povijest znanosti sv. 9)*. Zagreb: Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti. 2009:21.
9. www.bbc.co.uk/uk/news/england/west.midlands/; posjećeno 10.11.2009.
10. Štefanić V. *Glagoljski rukopisi JAZU*. Sv. 2. Zagreb: Jugoslavenska akademija znanosti i umjetnosti. 1970:233-235.
11. Dimier, MA. Thorphinus, vescovo di Hamar. *Bibliotheca Sanctorum*. Sv. 12. Roma: Istituto Giovanni XXIII. 1969:460.
12. Čunović S. *Urični artitis-giht-podagra-uloz*. Zagreb: Medicinska naklada. 2000:2-6.
13. *Pjesme Nikole Domitrovića i Nikole Nalješkovića. Stari pisci hrvatski 5*. Zagreb: JAZU 1873:334.

IZ RADA HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA

Od prošloga izvješća o radu Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a, objavljenoga u 1. broju časopisa "Reumatizam" za 2011. godinu, u velikoj predavaonici Hrvatskoga liječničkoga zbora u Zagrebu održana su tri plenarna sastanka Društva.

U ponedjeljak, 16. svibnja 2011. u 18,00 sati, docentica dr.sc. Sanja Popović Grle iz Klinike za plućne bolesti "Jordanovac" u Zagrebu je u predavanju govorila o kliničkoj interpretaciji Quantiferonskog testa na tuberkulozu.

U petak, 16. prosinca 2011. u 18,00 sati profesorica dr.sc. Nada Čikeš iz Zavoda za kliničku imunologiju

i reumatologiju Klinike za unutrašnje bolesti Rebro održala je predavanje o specijalizaciji iz reumatologije.

U petak, 23. ožujka 2012. u 18,00 sati prof.dr.sc. Jasminka Milas-Ahić iz KBC Osijek održala je predavanje u kojemu je obradila temu kako i zašto nastaju sindezmofti. Profesori Simeon Grazio iz KBC "Sestre Milosrdnice" i Branimir Anić iz KBC Zagreb prikazali su inicijativu za liječenje aksijalnog spondiloartritisa MAXIMA.

Nakon održanih predavanja razvila se zanimljiva rasprava.

ČASOPIS "REUMATIZAM"

Tijekom 2011. godine tiskana su dva broja časopisa "Reumatizam", glasila Hrvatskoga reumatološkog društva. Prvi broj, tiskan na 66 stranica, objavio je radove i različite članke. U drugome su broju, na 212 strani-

ca, objavljeni svi radovi i sažeci prikazani kao usmena priopćenja i poster na Trinaestom godišnjem kongresu Hrvatskoga reumatološkog društva u Cavtatu, u hotelu Croatia, održanom od 20. do 23. listopada 2011.

13. GODIŠNJI KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA HLZ-a

Od 20. do 23 listopada 2011., u Cavtatu u prostoru Hotela Croatia, održan je Trinaesti godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a. U Organizacijskom su odboru bili predsjednica Đurđica Babić-Naglić, tajnik Goran Ivanišević, blagajnik Porin Perić i članovi Nada Čikeš, Božidar Ćurković i Simeon Grazio. U Mjesnom su organizacijskom odboru bili G. Ivanišević, Ivor Ivanišević i Kristina Kovač Durmiš.

Kongres je započeo u četvrtak, 20. listopada 2011. predavanjem u spomen Drage Čopa "Okno u reumatskim bolestima" koje je održao docent Nenad Vukojević iz Klinike za očne bolesti KBC Zagreb.

U petak, 21. listopada ujutro prikazana su usmena priopćenja prve glavne teme Kongresa "Spondiloartritis", koje su moderirale profesorice Nada Čikeš i Đurđica Babić Naglić. Održana su sljedeća predavanja: Marija Glasnović "Epidemiologija spondiloartritisa", Branimir Anić "Etiologija i patogeneza spondiloartropatija", Đurđica Babić-Naglić "Klasifikacija spondiloartritisa", Miroslav Harjaček "Klasifikacija juvenilnih spondiloartropatija", Srđan Novak "Rana dijagnoza spondiloartritisa", Dušanka Martinović Kaliterna "Klinička slika spondiloartritisa", Jadranka Morović-Vergles i Melanie Ivana Čulo "Izvanzglobna obilježja seronegativnih spondiloartritisa", Kristina Potočki "Slikovne metode u prikazu spondiloartritisa", Maja Prutki, Kristina Potočki, Đurđica Babić-Naglić, Ranka Štern Padovan, Nadica Laktašić Žerjavić "Uloga magnetske rezonancije u seronegativnim spondiloartritisima", Božidar Ćurković "Farmakoterapija spondiloartritisa", Simeon Grazio "Nefarmakološko liječenje bolesnika sa spondiloartritisima". Prikazana su i izabrana kratka usmena priopćenja kojih je bio moderator profesor Miroslav Harjaček: Davorka Rosić, Rossana Čizmić, Nadica Škreb-Rakijašić, Zdenka Barišić i Zoja Gnjidić "Funkcionalna procjena križobolje - modificiranim Oswestri upitnikom", Tatjana Kehler "Bolna križa - prikaz bolesnika", Sonja Muraja i Branko Markulinčić "Prikaz ultrazvučnih nalaza u bolesnika s bolnim ramenom", Lovro Lamot, Lana Tambić Bukovac, Fran Borovečki, Kristijan Vlahoviček, Sara Sumić, Kristina Gotovac, Filip Bingula i Miroslav Harjaček "Ekspresija gena u juvenilnim spondiloartropatijama: moguća veza s autoinflamatornim bolestima", Marija Jelušić-Dražić, Elvira Lazić Mosler, Danka Grčević, Ana Marušić i Nataša Kovačić "Smanjena osteoblastogeneza sinovijalnih prethodničkih stanica - pokazatelj sustavnog upalnog procesa u juvenilnom idiopatskom artritisu", Marija Jelušić-Dražić, Maša Vikić-Topić, Ivan Malčić, Danica Batinić, Danko Milošević,

Katarina Starčević, Mandica Vidović, Kristina Potočki i Branko Malenica "Imunološke i kliničke značajke djece oboljele od nodoznog poliarteritisa: retrospektivna studija u zadnjih 20 godina".

Slijedio je Simpozij GlaxoSmithKline d.o.o. "Denosumab: RANK ligand inhibicija - od kliničkih studija do kliničke primjene", kojeg je bila moderator profesorica Đurđica Babić Naglić. Prikazana su priopćenja: Božidar Ćurković "Pregled smjernica za liječenje postmenopuzalne osteoporoze", Simeon Grazio "Denosumab: mehanizam djelovanja - RANK ligand inhibicija", Srđan Novak "Denosumab: prikaz kliničkih studija".

Poslijepodne je prim.dr.sc. Ida Kovač prikazala sponzorirano priopćenje "Lizosomske bolesti".

Kratka usmena priopćenja moderirali su profesori Marija Glasnović i Šekib Sokolović. Bila su to priopćenja: Branko Markulinčić i Sonja Muraja "Osteomijelitis kalkaneusa kod dječaka sa apofizitisom kalkaneusa: prikaz bolesnika", Alma Hajdarović, Suada Mulić-Bačić, Drago Antić, Mario Križić i Edin Zukić "Diferencijalna dijagnoza seronegativnih spondilartritisa - prikaz slučaja", Porin Perić, Maja Prutki, Božidar Ćurković, Đurđica Babić Naglić, Marijana Pervan, Nadica Laktašić-Žerjavić, Iva Žagar i Kristina Kovač Durmiš "Promjene ramenoga zgloba u ranom reumatoidnom artritisu prikazane primjenom dijagnostičkog ultrazvuka i magnetske rezonancije", Šekib Sokolović "Rapid3 index test signifikantno korelira sa aktivnošću reumatoidnog artritisa", Nedima Kapidžić-Bašić i Šahza Kikanović "Ocjena ljekara o aktivnosti reumatoidnog artritisa - na osnovu čega se daje?", Vesna Budišin, Daria Vuger-Kovačić, Denis Kovačić, Nikša Cetinić i Bitar Zouheir "Bol kod reumatoidnog artritisa", Denis Kovačić, Daria Vuger-Kovačić, Vesna Budišin, Bitar Zouheir, Biserka Sliepčević i Nikša Cetinić "Doživljaj umora kod reumatoidnog artritisa", Daria Vuger-Kovačić, Vesna Budišin, Denis Kovačić, Bitar Zouheir i Gorka Vuletić-Mavrinac "Kvaliteta života kod reumatoidnog artritisa", Sylejman Rexhepi, Mjellma Rexhepi, Blerta Rexhepi, Vjollca Sahatçiu-Meka i Vigan Mahmutaj "Comparison in treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone and methotrexate combined with etanercept", Rajko Pavlović i Darija Granec "Prekid i ponovno uvođenje iste biološke terapije - prikaz bolesnika", Đurđica Babić-Naglić, Melani Čulo, Božidar Ćurković, Marija Glasnović, Simeon Grazio, Kristina Kovač Durmiš, Nadica Laktašić-Žerjavić, Dušanka Martinović-Kaliterna, Jadranka Morović-Vergles, Srđan Novak, Porin Perić, Dijana Perković i Iva Žagar "Provodimo li načelo liječenja RA prema zadanom cilju u rutinskom radu?".

Kao posteri prikazana su priopćenja: tri postera autorâ Miljenka Cvjetičanina i Zrinke Jajić “Kvantitativna analiza dermatoglifa digitopalmarnog kompleksa u dvadesetorice bolesnika s mutilirajućim psorijatičnim artritismom”, “Kvantitativna analiza dermatoglifa digitopalmarnog kompleksa u dvadeset žena s psorijatičnim oligoartritismom” i “Kvantitativna analiza dermatoglifa digitopalmarnog kompleksa u dvadeset muškaraca s psorijatičnim oligoartritismom”; Davorin Šakić, Dubravka Andrlon Bušić i Vjekoslava Amerl Šakić “Učestalost kožnih bolesti u fizijatrijskoj ambulanti”.

Od 16,00 do 18,00 sati održana je UZ radionica, u kojoj su moderatori održali predavanja: Nadica Laktašić-Žerjavić i Porin Perić “Ultrazvučna semiologija - usporedba anatomskog nalaza i ultrazvučnog prikaza struktura mišićno-koštanog sustava”, Porin Perić i Nadica Laktašić-Žerjavić “Vrijednost dijagnostičkog ultrazvuka i Power Dopplera u detekciji ranog artritisa”. Nazočilo je tridesetak polaznika.

Navečer je, u dubrovačkom kazalištu Marin Držić održan zanimljivo prikazan *Simpozij MSD - Simponi*.

U subotu, 21. listopada 2011. nastavljen je rad Kongresa. Ujutro su prikazana priopćenja u okviru druge glavne teme “Križobolja” koje su bili moderatori Božidar Ćurković i Srđan Novak. Prikazana su priopćenja: Tea Schnurrer-Luke Vrbanić “Križobolja - od definicije dio dijagnoze”, Ida Kovač “Nespecifična križobolja vs. radikulopatija”, Zoja Gnjidić “Pregled konzervativnog liječenja križobolje”, Tonko Vlak “Uloga rehabilitacije u liječenju križobolje, Vladimir Kovač “Što reumatolog mora znati o kirurgiji kralježnice?”

Nakon stanke prikazana su izabrana kratka usmena priopćenja koja su moderirali Dušanka Martinović Kaliterna i Višnja Prus. Prikazana su sljedeća: Višnja Prus, Jasminka Milas-Ahić, Roberta Višević i Dražen Bedeković “Epidemiološka obilježja sistemske skleroze u istočnoj Hrvatskoj”, Jasminka Milas-Ahić, Višnja Prus, Roberta Višević, Ivana Marić i Dražen Bedeković “Osobitosti koštanog metabolizma u bolesnika s miješanom kolagenozom”, Tomislav Badel, Ladislav Krapac, Miljenko Marrotti, Jadranka Keros, Rosić Davorka i Josipa Kern “Razne reumatske bolesti u bolesnika s poremećajem tempromandibularnog zgloba”, Vedrana Mužić, Endi Radović, Aida Filipčić, Dubravka Blažević-Sudarević i Mirka Jakšić “Usluga fizikalne i medicine i rehabilitacije u javnim i privatnim ustanovama”, Darija Granec, Igor Borić, Rajko Pavlović i Stanko Belina “Podvojeni živac medijanusa u mlade bolesnice sa sindromom karpalnog kanala”, Davorin Šakić, Zvonimir Lovrić, Vjekoslava Amerl Šakić i Vesna Potočki Rukavina “Liječenje osteoporoze bolesnica prije operacije prijeloma proksimalnog femura”.

Slijedio je *Simpozij Roche - RoActemra*.

Poslije podne, od 15,30-17,30 održana je sekcija “Mlada” reumatologija koju su vodili docentica Ja-

sminka Milas-Ahić, dr. Miroslav Mayer i prim. Porin Perić. Prikazana su priopćenja: Iva Žagar, Kristina Kovač Durmiš, Božidar Ćurković i Đurđica Babić-Naglić “Depresija u reumatoidnom artritisu i ankilozantnom spondilitisu”, Dubravka Bobek, Iva Žagar, Kristina Kovač Durmiš, Porin Perić, Božidar Ćurković i Đurđica Babić-Naglić “Ocjena aktivnosti ankilozantnog spondilitisa primjenom BASDAI i ASDAS instrumenta”, Daniela Marasović Krstulović, Dušanka Martinović Kaliterna, Damir Fabijanić i Jadranka Morović Vergles “Dijastolička disfunkcija u bolesnika s reumatoidnim artritismom: povezanost s aktivnošću bolesti i protutijelima na cikličke citrulirane peptide”, Kristina Kovač Durmiš, Porin Perić, Đurđica Babić-Naglić, Božidar Ćurković, Nadica Laktašić Žerjavić i Iva Žagar “Akutni flegmonozni apendicitis kao komplikacija liječenja bolesnika s reumatoidnim artritismom - prikaz bolesnika”, Roberta Višević, Jasminka Milas-Ahić i Višnja Prus “Avaskularna (aseptična) nekroza glave bedrene kosti u dvije bolesnice sa sistemnim eritemskim lupusom”, Silva Pukšić, Miroslav Tišljar, Krešimir Galešić, Borka Božić i Jadranka Morović-Vergles “Akutna bubrežna insuficijencija u bolesnice sa sklerodermijom”, Mislav Radić, Dušanka Martinović Kaliterna, Damir Bonacin, Jadranka Morović Vergles, Josipa Radić, Damir Fabijanić i Vedran Kovačić “Je li *Helicobacter pylori* infekcija čimbenik rizika za težinu kliničke slike u sustavnoj sklerozi?”, Ivan Padjen, Dubravka Bosnić, Mislav Cerovec, Marko Barešić, Marija Bakula, Ljiljana Smiljanić, Goran Šukara, Miroslav Mayer, Mirna Sentić, Nada Čikeš i Branimir Anić “PET/CT u evaluaciji vrućice nepoznatog uzroka - bolesnica s vaskulitisom velikih krvnih žila”, Nikolina Ljubičić Marković, Biserka Kovač i Biljana Bunjevac Horvatić “Dijagnostički i terapijski izazovi u bolesnice s demijelinizacijom mozga i citomegalovirusnom infekcijom - prikaz bolesnice”, Joško Mitrović i Jadranka Morović-Vergles “Idiopatski eozinofilni pleuralni izljev - prikaz bolesnika”, Goran Šukara, Dubravka Bosnić, Ljiljana Smiljanić, Marija Bakula, Ivan Padjen, Mislav Cerovec, Marko Barešić, Miroslav Mayer, Mirna Sentić, Nada Čikeš i Branimir Anić “Hemofagocitna limfocitocitoza (hemofagocitni sindrom) - prikaz bolesnika”, Hana Skala Kavanagh, Frane Grubišić, Igor Borić i Simeon Grazio “Prikaz bolesnice s izoliranom kontrakturom desnog lakatnog zgloba”.

Kao posteri, osim rada: Hana Skala Kavanagh “Termografija i infracrvena analiza slika u reumatskim bolestima”, prikazani su: Goran Šukara, Marija Bakula, Ivan Padjen, Mislav Cerovec, Marko Barešić, Ljiljana Smiljanić, Miroslav Mayer, Mirna Sentić, Dubravka Bosnić, Nada Čikeš i Branimir Anić “Prikaz bolesnika s teškim oblikom juvenilnog idiopatskog artritisa”, Iva Žagar, Đurđica Babić-Naglić, Božidar Ćurković, Nadica Laktašić-Žerjavić, Porin Perić i Kristina Kovač Durmiš “Stilova bo-

lest odrasle dobi - prikaz bolesnika”, Marija Bakula, Miroslav Mayer, Mislav Cerovec, Dubravka Bosnić, Mirna Sentić, Marko Barešić, Ljiljana Smiljanić, Goran Šukara, Ivan Padjen, Nada Čikeš i Branimir Anić “Ankilozantni spondilitis i hemangiom kralješka - prikaz bolesnika”, Iva Žagar, Đurđica Babić-Naglić, Božidar Ćurković i Kristina Kovač Durmiš “Depresija u reumatoidnom artritisu”, Marin Davidović, Ivan Padjen, Mislav Cerovec, Marko Barešić, Marija Bakula, Ljiljana Smiljanić, Goran Šukara, Miroslav Mayer, Dubravka Bosnić, Mirna Sentić, Nada Čikeš i Branimir Anić “Učestalost tumora u bolesnika sa sustavnim eritemskim lupusom”, Dubravka Bosnić, Ivan Padjen, Mislav Cerovec, Josip Biočić, Ivica Lukšić, Kristina Potočki, Marko Barešić, Marija Bakula, Ljiljana Smiljanić, Goran Šukara, Miroslav Mayer, Mirna Sentić, Nada Čikeš i Branimir Anić “Osteitis mandibule u sklopu sindroma SAPHO - prikaz bolesnika”, Iva Žagar, Đurđica Babić-Naglić, Božidar Ćurković, Nadica Laktašić-Žerjavić, Porin Perić i Diana Bešić “Charcotova neuroartropatija - prikaz bolesnika”, Marko Barešić, Dubravka Bosnić, Mislav Cerovec, Mirna Sentić, Miroslav Mayer, Ljiljana Smiljanić, Goran Šukara, Marija Bakula, Ivan Padjen, Nada Čikeš i Branimir Anić “Wegenerova granulomatoza lokalizirana u gornjem respiratornom traktu - prikaz bolesnice”. Slijedio je obilazak postera.

Na kraju radne subote održan je *Simpozij Medis-Metobject*. Slijedila je zajednička večera na kojoj su proglašeni rezultati kvizova, zabava do dugo u noć.

Rastali smo se u nedjelju s ugodnim i lijepim dojmovima, koje nam je priredio Organizacijski odbor, kao i vrlo susretljivo osoblje hotela Croatia na čelu s gospođama Marijom Šebalj i Linom Martinović, kojima ovim putem zahvaljujem na odličnom gostoljublju.

Tijekom Kongresa održani su skupovi predstavnika udruga bolesnika, kao i medicinskih sestara.

Kroz program sastanka predstavnika udruga, održan u petak poslije podne u dvorani Bobara, vodio je profesor Simeon Grazio. Sudionike je pozdravila Đurđica Babić Naglić, predsjednica Kongresa i predsjednica Hrvatskog reumatološkog društva. Nakon uvoda prof. Grazija slijedila su priopćenja: Zoja Gnjidić “Izvrješće o radu ogranka za grad Zagreb Hrvatske lige protiv reumatizma”, Jadranka Delija “Udruga oboljelih od kolagenoza”, Nenad Horvat “Udruga Remisija - aktivnosti i ciljevi”, Vlasta Urban Tripović “Aktivnosti ogranka za Istarsku županiju Hrvatske lige protiv reumatizma 2008.-2011.godine”, Tonko Vlak “Izvrješće o radu ogranka za Splitsko-dalmatinsku županiju Hrvatske lige protiv reumatizma”, Ana Šoša Kosor “Dvanaest godina djelovanja ogranka za Zadarsku županiju Hrvatske lige protiv reumatizma”, Jasna Rudec “Hrvatska liga protiv reumatizma, ogranak za Bjelovarsko-bilogorsku županiju”, Tatjana Kehler “Rad Hrvatske lige protiv reumatizma, ogranak za Primorsko-goransku županiju”, Mira

Kadoić “Aktivnosti ogranka Hrvatske lige protiv reumatizma Osječko-baranjske županije”, Antun Jović i Hrvoje Šimić “Fitnessom do zdravlja - primjer kluba ‘Reuma’ - Našice”, Zvonimir Barišić i Simeon Grazio “Od Reumatičara do Reume”, Simeon Grazio “Ciljano liječenje reumatoidnog artritisa (‘treat to target’) - što bolesnici mogu učiniti?”, Želimir Vukosav “Moja iskustva s ankilozantnim spondilitisom”, Tibor Littvay “Moja iskustva s umjetnim kukovima ili Bechterew i kako ugodno provoditi život s njim - nova iskustva”, Frane Grubišić i Simeon Grazio “Međunarodne aktivnosti Hrvatske lige protiv reumatizma”. Radovi su potakli rasprave.

Hrvatska udruga medicinskih sestara - Društvo medicinskih sestara u reumatologiji i rehabilitaciji organiziralo je dvodnevni 22. edukacijski tečaj “Križobolja”.

U petak, 21. listopada 2011. održana su predavanja: Branka Rimac “Kompetencije medicinskih sestara u reumatologiji”, Iva Žagar “Križobolja - dijagnostika i liječenje”, Suzana Ribarić i Biserka Šteko “Prevenција križobolje u srednjoškolske populacije”, Mateja Znika, i Lukrecija Jakuš “Učestalost primjene pojedinih fizioterapijskih postupaka u liječenju križobolje”, Nevenka Rihtarić “Križobolja”, Josipa Kaurić i Sandra Mileković “Proces zdravstvene njege u kronične boli u lumbalnom dijelu kralježnice”, Nadica Laktašić Žerjavić “Primjena ultrazvuka u reumatologiji”, Višnja Vičić-Hudorović, Mirjana Kozina i Biserka Šteko “Sindrom kroničnog umora”, Mateja Znika, Đurđica Mišković i Vlasta Sršek Cerkvenik “Učinak terapijskih vježbi na klinički i funkcijski status bolesnika s ankilozantnim spondilitisom”. Rad je nastavljen i poslije podne, kada su održana predavanja: Marijana Križić Erceg “Nuspojave lijekova u liječenju nesteroidnim antireumaticima”, Renata Tomić i Marica Čargonja “Osteoporoza”, Mirjana Kozina, Danica Hudin i Marica Miščančuk “Asertivnost”.

U subotu, 22. listopada 2011. prikazani su radovi: Branka Rimac, Damir Strapajević “Procjena, upravljanje, primjena i nadgledanje biološke terapije”, Vesna Barbarić, Jasna Stjepanović i Brankica Bunjački “Primjena biološke terapije u reumatoidnom artritisu”, Perinka Dabić i Ivanka Jakovac “Intravenska primjena biološke terapije u liječenju upalnih reumatskih bolesti”, Ana Obidić, Branka Rimac i Josipa Vujančić “Primjena intravenozne terapije - rituksimab (Mabthera®)”, Iva Perčin “Novosti u biološkoj terapiji (Simponi®)”, Verica Oreščanin, Biljana Kajganić i Irena Rašić “Primjena adalimumaba (Humira®) u svakodnevnoj praksi”, Ružica Ivanek, Slavica Ohnjec i Serafina Barišić “Biološka terapija reumatskih bolesti u dječjoj dobi”. Nakon predavanja održan je okrugli stol “Primjena biološke terapije u reumatskim bolestima” koji je moderirala Branka Rimac. Nakon zaključaka, održana je i skupština Hrvatske udruge medicinskih sestara.

G. Ivanišević

AKTIVNOSTI POVODOM OBILJEŽAVANJA "DESETLJEĆA KOSTIJU I ZGLOBOVA" U 2011. GODINI

Prethodno i ovo desetljeće proglašeni su od strane Svjetske zdravstvene organizacije desetljećima kostiju i zglobova. Aktivnosti Desetljeća kostiju i zglobova 2011.-2020. se provode pod motom "Keep people moving" što smo mi u slobodnom prijevodu označili sloganom "Potičimo kretanje". Svake godine pod pokroviteljstvom Desetljeća organiziraju se u rujnu i listopadu stručni sastanci, simpoziji i kongresi namijenjeni liječnicima i zdravstvenim djelatnicima, kao i prigodni edukativni programi namijenjeni bolesnicima s bolestima i stanjima sustava za kretanje te svim drugim zainteresiranima. Tradicionalno se obilježavaju Svjetski dan artritisa, kralježnice, traume i osteoporoze. Slijedi kratki pregled događanja u 2011. godini.

U Osijeku je na Medicinskom fakultetu 10. i 11. rujna održan poslijediplomski tečaj trajne izobrazbe liječnika 1. kategorije pod nazivom "Overlap sindromi u reumatologiji" u organizaciji profesorice Marije Glasnović, pročelnice Kliničkog odjela za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinike za unutarnje bolesti, KBC Osijek. Na simpoziju su sudjelovali poznati hrvatski i inozemni stručnjaci: profesori Marco Matucci-Cerinic (Italija), Laszlo Czirjak (Mađarska), Nemanja Damjanov (Srbija), Dušan Stefanović (Srbija), Šekib Sokolović (Bosna i Hercegovina), Božidar Ćurković, Đurđica Babić Naglič i Branimir Anić, prim. Goran Ivanišević, prof. Jadranka Morović-Vergles, prof. Miroslav Harjaček, doc. Asja Stipičić-Marković, prof. Jure Mirat, prim. mr. Zoja Gnjidić, prof. Simeon Grazio, prof. Srđan Novak, prof. Aleksandar Včev, prof. Jerko Barbić, prof. Marija Glasnović, prim.dr. Višnja Prus te mr.sc.dr. Tonči Mišević. Povećana učestalost, dijagnostički i terapijski problemi te prognoza sindroma preklapanja bili su glavni razlog odabira navedenih tema tečaja koji je bio namijenjen specijalistima interne medicine, reumatologima, fizijatrima, liječnicima obiteljske medicine, ortopedima, pedijatrima i svim liječnicima koji se u svakodnevnom radu susreću i s nedovoljno definiranim stanjima u reumatologiji.

U Dubrovniku (Hotel Palace) je od 2. do 5. listopada 2011. održana 11. Međunarodna konferencija o osteogenesis imperfecta, u organizaciji nekoliko stručnih društava koja se bave srodnom problematikom, pod vodstvom profesora Darka Antičevića, Ingeborg Barišić i Dragana Primorca. Na konferenciji, na kojoj je sudjelovalo više od 140 stručnjaka iz Hrvatske i inozemstva, s dva predavanja o ključnim problemima, sedam pozvanih predavanja svjetskih stručnjaka, 46 usmenih priopćenja i 64 poster-prezentacija (ukupno 110 sažetaka) multidisciplinarno je obrađena ova rijetka bolest.

Povodom Svjetskog dana kralježnice (16. listopada) dana 18. listopada u organizaciji Hrvatskog vertebralnog društva HLZ-a, a u suradnji s Klinikom za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju i s Klinikom za neurokirurgiju Kliničkog bolničkog centra "Sestre milosrdnice" u multimedijskoj dvorani KBC "Sestre milosrdnice" Zagrebu održan je već tradicionalni simpozij, ove godine s temom "Smjernice za dijagnostiku, konzervativno i invazivno/operacijsko liječenje križobolje". Više od 20 stručnjaka aktivno je sudjelovalo (s predavanjima) na simpoziju i predložili su smjernice za liječenje bolesnika s križoboljom, i to onom u odraslih bolesnika s nespecifičnom križoboljom i s križoboljom primarno mehaničkih uzroka. Simpozij je privukao oko 140 liječnika različitih specijalnosti iz svih dijelova Hrvatske.

Svjetski dan traume (17. listopada) i ove godine je bio u organizaciji Klinike za traumatologiju KBC "Sestre milosrdnice" sa simpozijem održanim 21. listopada na temu: "Smjernice za dijagnostiku, konzervativno i operacijsko liječenje šake". Suorganizator simpozija bilo je Hrvatsko traumatološko društvo HLZ-a. Simpoziju je nazočilo više od 60 učesnika. Nakon što je v.d. predstojnika Klinike za traumatologiju dr.sc. Ante Mlajić održao pozdravnu riječ uslijedila su predavanja na temu ozljede i liječenje šake. Moderator simpozija bio je doc. Roman Pavić, pročelnik zavoda za ozljede šake KBC "Sestre milosrdnice". Nakon predavanja uslijedila je živa rasprava.

Od 20. do 23. listopada u Cavtatu je održan 13. Godišnji kongres Hrvatskog reumatološkog društva s više od tristotinjak sudionika iz domovine i susjednih zemalja: Bosne i Hercegovine, Crne Gore i Kosova. Uvodno predavanje u spomen Drage Čopa pod nazivom "Oko u reumatskim bolestima" održao je doc. Ognjen Vukojević. Glavne teme Kongresa bile su spondiloartritis i križbolja. Prvi put ove godine održana je sekcija "mladih reumatologa" gdje su naši mladi kolege izuzetno lijepo i uspješno izložili svoja znanstvena istraživanja, stručne radove i prikaze bolesnika. Također, vrlo posjećena bila je i ultrazvučna radionica. Ovaj kongres prvi je put uz liječnike, okupio i medicinske sestre, fizioterapeute i predstavnike udruga bolesnika.

Kao i svake godine u organizaciji Hrvatskog društva za kalcificirana tkiva, Hrvatskog društva za osteoporozu i Hrvatskog nacionalnog odbora Desetljeća kostiju i zglobova, a povodom Svjetskog dana osteoporoze 25. listopada 2011. je u prostorijama Medicinskog fakulteta u Zagrebu održan "Simpozij o osteoporozi". Na početku simpozija prof. Jadranka Morović Vergles predstavila je novi program "Desetljeća kostiju i zglobova

2011.-2020.” pod nazivom “Potičimo kretanje”. Potom je doc. Zlatko Giljević prikazao najnovije epidemiološke podatke vezane uz osteoporozu u svijetu i u Hrvatskoj. Na simpoziju su prikazani podaci o učinkovitosti lijeka za osteoporozu koji su prisutni na hrvatskom tržištu, pa je tako prof. Dalibor Krpan govorio o stroncijevu ranelatu a doc. Darko Kaštelan o najnovijem lijeku (inače, protutijelu) u liječenju osteoporoze, denosumabu, prof. Slobodan Vukičević dao je pregled bisfosfonata i istaknuo važnost pravilnog doziranja vitamina D u prevenciji i liječenju osteoporoze. Ove godine je stavljen naglasak na ulogu pravilne prehrane u prevenciji osteoporoze, pa je doc. Donatella Verbanac prikazala podatke o utjecaju nepravilne prehrane na razvoj osteoporoze te dala smjernice za personalizirani pristup prehrani najugroženijih skupina populacije. Simpoziju je prisustvovalo oko 150 liječnika različitih specijalnosti. Važnost simpozija bio je u prikazu najnovijih saznanja i trendova u liječenju bolesti koja svake godine pogađa sve veći broj svjetskog stanovništva.

Ove godine održane su i brojne aktivnosti namijenjene pučanstvu.

Tako je u organizaciji županijskog ogranka Hrvatske lige protiv reumatizma za Zadarsku županiju (predsjednica ogranka dr. Ana Šoša Kosor) dana 21. rujna 2011. u multimedijalnog dvorani Gradske knjižnice dr. Marina Nekić, specijalist fizijatar Opće bolnice Zadar, održala predavanje pod nazivom “Križobolja”, koje su mnogobojni prisutni zainteresirano pratili.

Povodom Svjetskog dana artritisa (12. listopada) dana 5. listopada u organizaciji Društva reumatičara za djecu i odrasle u Tribini Grada Zagreba organizirana su tri predavanja. U uvodnoj riječi prim.mr.sc. Ksenija Berdnik Gortan upoznala je nazočne s ulogom i ciljevima Svjetske zdravstvene organizacije i Desetljećem kostiju i zglobova. Potom su uslijedila predavanja: “Dinamički pristup operacijskom liječenju kralježnice” - mr.sc. Robert Saftić, dr.med., dr. Vedrana Mužić održala je predavanje “Kretanjem prema zdravlju”, a vježbe je prikazala Martina Rilović, bacc.physioth. i naposljetku se dr.vet. med. Kristina Bosa obratila slušateljstvu s temom “Lioton 1000 gelom do laganog koraka”.

Dan uoči Svjetskog dana artritisa 11. listopada 2011. obilježen je u prostorijama Odvjetničke komore u Zagrebu, u organizaciji udruge Remisija. Naglašena je važnost odgovarajućeg liječenja bolesnika s reumatoidnim artritisom i srodnim bolestima, primjenom najsuvremenije terapije, a napose biološkim lijekovima, čija je pristupačnost još nedovoljna u našoj kliničkoj praksi.

Ove godine središnje događanje povodom Svjetskog dana artritisa (12. listopada) bilo je u Opatiji, na Slatini, 12. listopada, a u organizaciji doc. Tatjane Kehler, predsjednice županijskog ogranka Hrvatske lige protiv reumatizma. Program je bio posvećen važnosti

kretanja, s posebnim osvrtom na važnost stjecanja navike za kretanje i vježbanje u najranijoj životnoj dobi, tj. u djece. Sudjelovala su djeca iz opatijskog dječjeg vrtića za koju je osmišljen poseban program, a za prisutne odrasle hodanje s nordijskim štapovima uz more. U oba programa uključili su se liječnici i fizioterapeuti iz Specijalne bolnice za rehabilitaciju bolesti srca, pluća i reumatizma Thalassotherapia. Sudionici su upoznati s važnošću redovite i pravilne tjelesne aktivnost u održavanju zdravlja.

Povodom Svjetskog dana kralježnice (16. listopada) ogranak za Istarsku županiju Hrvatske lige protiv reumatizma organizirao je cjelodnevno događanje u sjedištu Lige s motom “Uspravi se”. Program je obuhvatio edukaciju o vježbama za kralježnicu (uključivo podjelu edukacijskih listića s vježbama i zaštitnim položajima), te savjetovanje specijalistice fizijatra reumatologa (dr. Vlaste Urban Tripović), ali i zabavne igre kroz koje su se sudionici ispunjavajući upitnik upoznivali s aktivnostima Lige, Desetljeća kostiju i zglobova i bolestima kralježnice. Svih pedesetak sudionika su za nagradu dobili i besplatnu masažu leđa.

Dana 17. listopada Hrvatska liga protiv reumatizma, ogranak za grad Zagreb (predsjednica ogranka prim.mr.sc. Zoja Gnjiđić) organizirala je predavanje s temom “Akutna križobolja: gibati se ili ne?”. Predavač je bio dr. Pavao Vlahek, iz Specijalne bolnice za medicinsku rehabilitaciju “Varždinske Toplice”. Predavanju je nazočilo oko 50 članova Lige. Dr. Vlahek je upoznao slušateljstvo s najnovijim smjericama o ulozi kretanja u prevenciji i liječenju križobolje, te kako iste uklopiti u svakodnevni život.

Svjetski dan osteoporoze obilježava se 20. listopada. Ovogodišnji moto je bio “Volite svoje kosti”. Hrvatsko društvo za osteoporozu je u suradnji s Gradskim uredom za zdravstvo i branitelje organiziralo niz akcija zdravstveno edukativnog i humanitarnog karaktera. Provedeno je besplatno ultrazvučno mjerenje mineralne gustoće kosti (u području pete) uz savjetovanje s liječnikom za rizičnu populaciju građana, te javna tribina na temu vitamina D i utjecaju na bolesti kostiju.

U Dubrovniku je u organizaciji ogranka Hrvatske lige protiv reumatizma u domu umirovljenika održano predavanje na temu reumatskih bolesti i osteoporoze.

U Bjelovaru su u organizaciji Hrvatske lige protiv reumatizma, ogranka za Bjelovarsko-bilogorsku županiju (predsjednica Jasna Rudec, bacc.physioth.) 17.11.2011. u Velikoj vijećnici Gradske uprave Bjelovar održana predavanja na temu bolnog ramena. Predavači su bili dr. med. Snježana Košč, specijalist fizikalne medicine i rehabilitacije, mr.sc. dr. Boris Kirin specijalist ortoped i Jasna Rudec bacc.physioth.

**Jadranka Morović Vergles
Simeon Grazio**

RANO PREPOZNAVANJE REUMATSKIH BOLESTI

Na Medicinskome fakultetu Sveučilišta u Splitu, 4. i 5. ožujka 2011., održan je poslijediplomski tečaj I. kategorije iz područja kliničke reumatologije, pod nazivom "Rano prepoznavanje reumatskih bolesti". Organizatori i voditelji tečaja su bili splitski reumatolozi prof. Tonko Vlak i doc. Dušanka Martinović Kaliterna, oboje iz KBC Split i nastavnici na Medicinskom fakultetu u Splitu, sa svojim suradnicima.

Sve veći broj reumatskih bolesnika i sve veći utjecaj reumatskih bolesti na sveukupno zdravlje stanovništva, pa tako i one u Dalmaciji, uvjetovali su potrebu za održavanjem ovakvog tečaja, s obrazovnim ciljevima da se polaznicima omogući stjecanje najosnovnijih znanja i vještine, u prepoznavanju i liječenju najčešćih reumatskih bolesti. Budući da je planirano održavanje sličnih tečajeva i ubuduće, a u sklopu trajne edukacije liječnika na Medicinskome fakultetu u Splitu, za potrebe prvog tečaja su bile odabrane najčešće i najpopularnije reumatološke teme.

Stjecanje znanja iz područja reumatologije, prepoznavanje i liječenje reumatskih bolesti, s posebnim osvrtom na biološke lijekove i nefarmakološko liječenje najčešćih reumatskih bolesti, su bili postavljeni kao primarni zadatci Tečaja, kao i hodogrami najnužnije obrade reumatskih bolesnika, prepoznavanje problema te rješavanje najčešćih dvojbi pri svakodnevnim zdravstvenim problemima reumatskih bolesnika.

Tečaj je bio namijenjen specijalizantima i specijalistima fizikalne medicine i rehabilitacije i interne medicine. Liječnici obiteljske medicine su, također, bili pozvani i zastupljeni u manjem broju. Sljedeći se tečaj planira upravo za njih, procjenjujući da će oni imati najviše koristi od stečenog znanja. Tečaju je nazočilo 35 polaznika, iako je na početku bilo planirano da se isti radi za 30 polaznika, radi što bolje interaktivne suradnje i razvijanja nužne rasprave tijekom održavanja predavanja.

Edukacijska svrha tečaja, njegov značaj i činjenica da se po prvi put nešto slično organizira u Splitu,

motiviralo nas je da polaznici ne plaćaju nikakvu kotizaciju, iako je Tečaj bio vrednovan od Komore kao tečaj I. kategorije. Sudionicima je, nakon pismene provjere znanja, bilo zajamčeno 11 bodova tj. 2 ECTS boda, a predavačima po 16 bodova.

Najveći broj polaznika su bile kolege, specijalisti i specijalizanti, fizikalne i rehabilitacijske medicine, a nešto manje je bilo polaznika iz područja obiteljske medicine i internista. Polaznici su bili najvećim brojem iz Splita, ali i iz Makarske, Knina, Omiša, Vele Luke, Trogira, Hvara, a neki i iz susjedne nam Bosne i Hercegovine.

Svi polaznici su po završetku tečaja dobili pripremljene, kompletne pisane materijale, sa svim predavanjima, koja su slušali tijekom dva dana - materijale koji će biti dostupni i kao posebna knjiga u izdanju Medicinskog fakulteta u Splitu.

Teme i predavači, svi iz KBC Split, na Tečaju bili su: *Reumatoidni artritis* - Danijela Marasović Krstulović, Dijana Perković; *Spondiloartritis i spondiloartritis* - Ivanka Marinović, Tonko Vlak; *Psorijatični artritis* - Tonko Vlak; *Sklerodermija* - Mislav Radić, Dušanka Martinović Kaliterna; *Izvanzglobne reumatske bolesti* - Dinko Pivalica; *Sistemski lupus* - Dušanka Martinović Kaliterna, Dijana Perković; *Osteoartritis* - Tonko Vlak, Ivanka Marinović; *Najvažnije laboratorijske pretrage i njihovo tumačenje* - Danijela Šošo; *Cijepljenje bolesnika s reumatoidnim artritismom* - Danijela Marasović Krstulović; *Nesteroidni antireumatici - najpropisivaniji lijekovi kod reumatičara* - Tonko Vlak; *Biološka terapija s posebnim osvrtom na anti-TNFa terapiju* - Dušanka Martinović Kaliterna; *Viskosuplementacija* - Tonko Vlak; *Najčešće metode nefarmakološkog liječenja reumatskih bolesti* - Ivanka Marinović, Dinko Pivalica; *Rizik kardiovaskularnih incidenata kod liječenja upalnih reumatskih bolesti* - Danijela Marasović Krstulović

Tonko Vlak

TEČAJ "OVERLAP SINDROMI U REUMATOLOGIJI"

Poznati hrvatski i inozemni stručnjaci okupili su se 10. i 11. rujna 2011. na Medicinskome fakultetu u Osijeku na poslijediplomskom tečaju trajne izobrazbe liječnika I. kategorije pod nazivom "Overlap sindromi u reumatologiji". Tečaj je organizirala prof.dr.sc. Marija Glasnović, prim.dr. med. pročelnice Kliničkoga odjela za reumatologiju i kliničku imunologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC Osijek. Saznanja o dijagnostici i liječenju reumatskih bolesti se stalno razvijaju i uvijek je prisutna potreba za novim

pristupima dijagnostici i liječenju. Povećana učestalost, dijagnostički i terapijski problemi i prognoza sindroma preklapanja (overlap) glavni su motiv odabira navedenih tema za tečaj u Osijeku. Tečaj je bio namijenjen specijalistima interne medicine, reumatolozima, fizijatrima, liječnicima obiteljske medicine, ortopedima, pedijatrima i svim drugim liječnicima koji se u svakodnevnom radu susreću s nedovoljno definiranim stanjima u reumatologiji koje se u početku ne mogu uklopiti u već dogovorenu definiciju (over-

lap, sindromi preklapanja, mješane bolesti vezivnog tkiva, Sharp, nediferencirane bolesti). Reumatske bolesti imaju veliki socijalno-ekonomski značaj a rana dijagnoza i rano uvođenje moderne terapije ključ su dobrog ishoda bolesti. Prvi korak u ostvarenju toga cilja je dobra suradnju liječnika primarne zaštite i liječnika ostalih specijalnosti.

Liječnici primarne zdravstvene zaštite ne mogu otkriti iz prve da je riječ o kombinaciji bolesti. Zajedničkim prepoznavanjem mogu se napraviti dobre terapijske strategije, odnosno mogućnosti da liječnici primarne zaštite na vrijeme bolesnika upute specijalistu i da se rano počne terapija.

Kliničari i reumatolozi vrlo se često sreću s bolesnicima koji imaju sustavnu autoimunu bolest, a koja se u početku ne može dijagnostički kategorizirati i uklopiti u dogovorenu definiciju. Primjer za to može biti kombinacija lupusa i sistemske skleroze, lupusa i polimiozitisa, overlap koronarne bolesti i plućne hipertenzije (PAH) u sistemske sklerozi.

Predavači na Tečaju bili su eminentni stručnjaci iz različitih oblasti: prof. Marco Matucci-Cerinic (Italija), prof. Laszlo Czirjak (Mađarska), prof. Nemanja Damjanov (Institut za Reumatologiju Beograd), prof. Dušan Stefanović (VMA, Beograd), prof. Šekib Sokolović (KC Univerziteta Sarajevo), prof. Božidar Ćurković, prof. Đurđica Babić-Naglić, prof. Branimir Anić, prim. Goran Ivanišević - svi iz KBC Zagreb, Rebro, prof. Jadranka Morović-Vergles (KB Dubrava Zagreb), prof. Miroslav Harjaček (Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb), doc. Asja Stipić-Marković, prof. Jure Mirat iz OB "Sv Duh", Zagreb, prim.mr.sc. Zoja Gnjidić (Poliklinika za reumatologiju i fizikalnu medicinu Zagreb), prof. Simeon Grazio (KBC Sestre Milosrdnice, Zagreb), doc. Srđan Novak (KBC Rijeka), prof. Aleksandar Včev, prof. Jerko Barbić, prof. Marija Glasnović, dr.sc. Višnja Prus i mr.sc. Tonči Mišević - svi iz KBC Osijek.

Svoja saznanja o reumatskim bolestima s kolegama iz Osijeka i Hrvatske podijelili su kolege iz Italije, Mađarske i Srbije. Među njima je bio i prof. Damjanov, generalni tajnik Europskog udruženja reumatologa (EULAR), direktor Instituta za reumatologiju u Beogradu, i predsjednik Udruženja reumatologa Srbije. Na tečaju su iznesene novosti u ultrazvučnoj dijagnostici: 3D, fuzijske tehnike, kontrastne tehnike, elastografija, mjerenje tvrdoće arterija te novosti iz kapilaroskopije - indikacije, tehnika i procjena nalaza a sve to potvrđeno kroz ra-

dionice. Novosti u ultrazvučnoj dijagnostici donose nov uvid u reumatske bolesti i bolju mogućnost njihova ocjenjivanja, a i boljega liječenja. Prof. Stefanović, pročelnik Klinike za reumatologiju VMA u Beogradu, je potvrdio da su dvije bolesti u jednoj doista vrlo česte i da zapravo čine tzv. treću bolest, prikazao je vlastita iskustva bolesnice koja je imala istovremeno 2 bolesti: reumatoidni artritis i lupus. Cilj je bio senzibilizirati i bolesnike i liječnike te nastojati poraditi na podizanju svijesti o overlap sindromu, ali i o sve češćim slučajevima reumatskih tegoba. O vlastitim iskustvima o ovom sindromu govorio je i prof. Anić. Pristup bolesniku s kroničnim artritisom bila je tema uglednog reumatologa prof. Ćurkovića, a o registrima koji što prije moraju zaživjeti u praksi govorila je profesorica Babić-Naglić. O balneoterapiji i kroničnim artritisima govorio je prim. Ivanišević.

Uspješna predavanja održali su prof. Matucci-Cerinic, docentica Stipić-Marković koji su govorili o najnovijim dostignućima laboratorijskog skrininga takvih bolesnika. Zanimljivo je bilo predavanje prim.mr.sc. Gnjidić, ravnateljice Poliklinike za reumatske bolesti u Zagrebu o fibromijalgiji koja se također preklapa s autoimunim i mnogim drugim bolestima i koja može oponašati neku drugu definiranu upalnu reumatsku bolest. U fibromijalgije izostaje klinička slika, laboratorijski nalazi također, a bolesnika i dalje - boli! Upozorila je na lijekove koji nisu isključivo za liječenje boli, već jedna od komponenti djelovanja na segmente koji su prouzročili bol, odnosno promjene u percepciji boli, njezinom očitavanju u centrima mozga". Da nisu samo odrasli ti koji imaju reumatske bolesti potvrdio je i prof. Harjaček, dječji reumatolog iz Dječje bolnice Srebrnjak, koji je govorio o sindromima preklapanja i u djece.

Cijeli tečaj ne bi mogao biti održan da nije bio financijski podržan od sponzora - farmaceutskih tvrtki kojima smo se zahvalili.

Kako bi uljepšali boravak stručnjaka u Osijeku i Slavoniji drugoga dana tečaja organiziran je izlet u naš poznati Park prirode Kopački rit. Sudionici su obišli Kopački rit gdje su imali prilike vidjeti zaštićene vrste životinja koje slobodno žive u tom okruženju. Zajedno su uživali u prirodi a nakon toga posluženi su delicijama tradicionalne slavonske kuhinje. Nadamo se da je svim sudionicima tečaj ostao u lijepom sjećanju i da se vesele ponovnom susretu u Osijeku.

prof. Marija Glasnović

XI. PROLJETNI BIOETIČKI SIMPOZIJ HLZ-a "MEDICINSKA ETIČKA POVJERENSTVA U HRVATSKOJ"

Povjerenstvo za medicinsku etiku i deontologiju HLZ-a organiziralo je XI. proljetni bioetički simpozij HLZ-a s temom "Medicinska etička povjerenstva u Hr-

vatskoj". Simpozij je održan u četvrtak, 9. lipnja 2011., od 14,00 do 20,00 sati u velikoj predavaonici Liječničkoga doma u Zagrebu, Šubićeva 9. Unatoč aktualnosti

teme, skupu je nazočilo jedva tridesetak osoba, uključujući i predavače. Na Simpoziju je prikazan niz vrijednih priopćenja, koja su osvijetlila aktualnost zadane teme.

U preglednom radu "O medicinskim etičkim povjerenstvima" docentice dr.sc. Ive Sorte-Bilajac Turina, koji je prikazala dr.sc. Morana Brkljačić-Žagrović, spomenuto je da se ta povjerenstva stvaraju od 1960-ih godina u SAD. Glavna funkcija kliničkih etičkih povjerenstava u Hrvatskoj je analiza znanstveno-istraživačkih protokola, što uz činjenicu da u Hrvatskoj ne postoje timske i individualne konzultacije, otežava aktiviranje sustava kliničkih etičkih konzultacija pri rješavanju etičkih dvojbi u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Prof.dr.sc. Željko Metelko je u svom priopćenju pokušao odgovoriti na pitanje može li se etika standardizirati. Opisao je strukturu međunarodnog standardiziranog dokumentiranog postupka unapređenja kvalitete i usporedio vrijednosti procesa postizanja dobiti i etičkih načela života, ustvrdivši da u društvu praktično jedino liječnici polažu etičku zakletvu. Za druge postoje različiti kodeksi, pravilnici ili privole koji deklarativno govore o potrebi za ponašanjem u skladu sa zakonom, ali bez definiranja postupaka pri nepridržavanju.

Prof.dr.sc. Gordana Cerjan Letica je u radu "Etička povjerenstva u dentalnoj medicini" ustvrdila da su ona važna sastavnica sustava zdravstvene zaštite. Etičko povjerenstvo Stomatološkog fakulteta u Zagrebu pripada mješovitom tipu, karakterističnom za mnoge tranzicijske zemlje. Analizirala je djelokrug rada Etičkog povjerenstva i ukazala na dosadašnja dobra i loša iskustva. Obradila je pitanje etičkih povjerenstava u dentalnoj medicini u kontekstu specifičnosti stomatološke djelatnosti u Hrvatskoj t.j. činjenice da većina hrvatskih doktora dentalne medicine radi u nekom tipu "solo" privatne prakse. Zakonska obveza osnivanja institucijskih etičkih povjerenstava nedovoljno je jasna i trebalo bi tražiti neke prikladnije oblike.

Mr.sc. Ana Volarić Mršić je govorila o etičkim povjerenstvima u bolnicama kao sredstvima izobrazbe. Istaknula je da je interakcija između etičkih povjerenstava i trajnog usavršavanja općeprihvaćena. To potvrđuju statuti etičkih povjerenstava u svojim dokumentima, kao i znanstvenici i stručnjaci koji se bave ovom tematikom. Radi se o vrlo složenom odnosu, s mnogo mogućnosti, koje treba temeljito istražiti, a osobito u Hrvatskoj, gdje se o etičkim povjerenstvima može govoriti kao o nečemu što je još uvijek u fazi istraživanja i eksperimenta, kako bi se strukturirao "know how" za široku primjenu.

Mr. Ivan Žokalj, dr.med. je u radu "Bolnička etička povjerenstva u Hrvatskoj - pogled iznutra" ustvrdio da su bolnička etička povjerenstva u Republici Hrvatskoj zamišljena kao kombinacija institucijskih istraživačkih povjerenstava (*Institutional Review Board*) i kli-

ničkih etičkih povjerenstva (*Healthcare Ethics Committee*). Istaknuo je da posebnu pažnju treba posvetiti načinu izbora članova povjerenstava i suradnji bolničkih povjerenstava s etičkim povjerenstvima koja djeluju na nacionalnoj razini i ustanovama koje su referentni centri ministarstva nadležnog za zdravstvo.

Prof.dr.sc. Dušanka Martinović Kaliterna, prof. dr. M. Šimunić i mr.sc. Mislav Radić su prikazali rad Povjerenstva za etiku Medicinskoga fakulteta u Splitu u razdoblju od 2009. do 2011. Istaknuli su da se Povjerenstvo trudilo držati načela pravednosti u etičkoj prosudbi obrađivanih predmeta. Tijekom rada osjećali su nedostatak edukacije iz područja etike, nisu uvijek mogli valjano procijeniti prelaze li okvire svoje nadležnosti. Zasmotala ih je žurnoća obrade pojedinih istraživanja. Nisu bili sigurni da su bili dostatno neovisni u svojoj etičkoj prosudbi. U rješavanju međuljudskih odnosa oslonili su se na osnovne postavke Hipokratove zakletve. Postavili su i zamjerke hrvatskom liječniku etičkom kodeksu, u smislu preciznije određenosti stručnosti i odgovornosti ispitivača, te usklađenosti s kodeksima bolnica i ostalih medicinskih ustanova.

Prof.dr.sc. Jasenka Markeljević je govorila o etičkim povjerenstvima i znanstvenim istraživanjima u kliničkoj medicine 21. stoljeća. Utvrdila je da se etička povjerenstva u Hrvatskoj suočavaju s dominantnom paradigmom naše civilizacije temeljenom na subjektivnom relativizmu. "Moderno društvo" snažno promovira racionalni liberalizam i Kartezijansku filozofiju, koji uključuju iluziju neograničenih mogućnosti u znanstvenim istraživanjima. Uvažavajući Hipokratovu zakletvu, UNESCO, religijska, kulturna i biopolitička obilježja društva, kao i znanstvenu praksu kreiranu tzv "cost/benefitom" i "lingvističkim inženjeringom", bioetički principi u znanstvenim istraživanjima i svakodnevnoj kliničkoj praksi su neophodni kako bi promovirali komunikaciju na razini institucija i edukacijske programe o najvažnijim temama iz područja bioetike (istraživanja matičnih stanica, abortus, eutanazija, medicinski potpomognuta oplodnja, kloniranje ljudskih bića itd.). U perspektivi je vrlo važno promovirati autentične životne ideale sa ciljem zaštite ljudskog dostojanstva u svakom trenutku našeg života u svakodnevnoj medicinskoj praksi, edukaciji i znanosti.

Dr.sc. Morana Brkljačić Žagrović i prof.dr.sc. Božo Bota prikazali su rad o medicinskim etičkim povjerenstvima u Republici Hrvatskoj. Proveli su istraživanje o načinu rada i djelovanja medicinskih etičkih povjerenstava bolnica (Kliničkih bolničkih centara, Kliničkih bolnica i Općih bolnica) i Medicinskih fakulteta u Republici Hrvatskoj. Istraživanje je provedeno putem anonimnog upitnika koji je sadržavao šest pitanja i poslan je na adrese članova etičkih povjerenstava: 7 općih bolnica, 6 kliničkih bolnica, 2 klinička bolnička

centra, 3 medicinska fakulteta te jedan dom zdravlja i 2 kliničke ustanove.

Na kraju Simpozija prikazana je knjiga Gordane Cerjan Letica i Slavena Letice "Druga medicina. Traganje za tajnim putom do zdravlja". Zagreb: Jesen-

ski i Turk. (2010:1-174.) u kojoj su sudjelovali autori i predstavnik izdavača. U raspravi su sudjelovali svi nazočni, što je pohvalio i izdavač kao primjer koji još nije susreo.

Goran Ivanišević

XII. LOŠINJSKA ŠKOLA PRIRODNIH LJEKOVITIH ČINITELJA I LJEČILIŠNE MEDICINE "ZDRAVSTVENO-LJEČILIŠNE DESTINACIJE U HRVATSKOJ"

U Velomu je Lošinju od 2. do 4. rujna 2011. održana XII. lošinjska škola prirodnih ljekovitih činitelja i lječilišne medicine s temom "Zdravstveno-lječilišne destinacije u Hrvatskoj". Susret, s međunarodnim sudjelovanjem, su organizirali Odbor za zdravstveni turizam i lječilišnu medicinu Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, Hrvatsko društvo za balneoklimatologiju i prirodne ljekovite činitelje Hrvatskoga liječničkog zbora i Lječilište Veli Lošinj. Skup je bio posvećen 50. obljetnici osnutka Akademije i 126. obljetnici zdravstvenoga turizma otoka Lošinja. Predsjednica Organizacijskoga odbora bila je Renata Žugić, ravnateljica Lječilišta, tajnica Martina Nemeč, a voditelj Skupa prim. Goran Ivanišević. Nazočilo je 40 sudionika.

U petak, 2. rujna 2011. poslije podne, nakon otvorenja, održana su sljedeća predavanja: Slavka Topolić, Silvester Krelj, Karli Lipovec, Zmago Turk, Breda Jesenšek Papež i Jože Barovič "Psihoneuroimunologija u medicinskoj službi lječilišta Terme Laško", Mirjana Kos Nalis "Hrvatske zdravstveno-turističke destinacije kao kulturna baština", Senka Rendulić Slivar i Oto Kraml "Lipik u hrvatskom lječilišnom turizmu - potencijali i planovi razvitka", Rade Knežević i Nika Dolenc "Ekološko stanje zagrebačkih parkova i njihov utjecaj na ljudsko zdravlje", Đurđica Šimičić "Lošinj - centar za aromaterapiju", Ljubiša Postolović "Zašto doći na otok Lošinj?", Anamarija Margan Šulc, Mladen Kovačević i Dejan Jakovljević "Utjecaj prirodnih ljekovitih činitelja na plućne funkcije korisnika Kampa Čikat na otoku Lošinju", Valter Martinolić "Utjecaj lošinjskih meteoroloških parametara na zdravlje ljudi", Amir Muzur, Milena Peršić, Emil Bratović i Viktor Peršić "Okvir za pripremu pravilnika o pružanju usluga u zdravstvenom turizmu za lječilišne destinacije u Hrvatskoj", Damir Gortan i Ksenija Berdnik Gortan "Snagom prirode do zdrave sluznice nosa", Zmago Turk, Jože Barovič i Breda Jesenšek Papež "Značenje integrativne medicine i nekonvencionalnih oblika liječenja u lječilištima", Goran Ivanišević "Lječilišne destinacije u Hrvatskoj". Rasprave su vođene nakon pojedinog predavanja. Nakon predavanja i domjenka, sudionici su posjetili velološinjsku Zvezdarnicu Željka Krulića, koji nam je svojim dalekozorom pokazivao i tumačio nebeske objekte.

U subotu, 3. rujna 2011., obavljena je jutarnja tjelovježba na Lječilišnom igralištu. Sva su predavanja održana na izletničkom brodu od 10 do 18 sati, tijekom vožnji od Veloga Lošinja, do Orude, Orjula i Ilovika. Prikazana su predavanja: Vladis Vujnović, Inga Lisac "Ruđer Bošković i neki njegovi nalazi o Zemljinoj atmosferi i pojavama u njoj", Dragan Roša, Darije Maričić "Praćenje Sunčevih modulacija galaktičkog kozmičkog zračenja pomoću detektora SEVAN", Damir Milinović "Primjena koncepcije marketinga u zdravstvenom turizmu Hrvatske", Tatjana Kehler, Jasminka Smiljanić, Sandra Rusac-Kukić, Mirela Fabijanić-Bassi "Je li Opatija zadovoljava kriterije lječilišne destinacije u Hrvatskoj?", Oto Kraml, Senka Rendulić Slivar "O odabiru lječilišne destinacije Lipik", Jadranka Roša, Dubravka Tončić "Rimska šuma i perivoj grada Daruvara", Renata Žugić "Javno-privatno partnerstvo u službi razvoja lječilišne destinacije", s. Finka Tomas "Povezanost Milosrdnih sestara Sv. Križa s otokom Lošinjem", Ankica Senta Marić, Damir Andabaka, Radovan Čepelak, Nataša Janev-Holcer, Jagoda Doko Jelinić "Čabranka i potovi čabarskog kraja".

U zbronicu su objavljeni svi spomenuti radovi, kao i oni autorâ koji su bili spriječeni doći u Veli Lošinj: Eduard Kušen "Hrvatske zdravstveno-turističke destinacije", Darko Vlahović "Maritimni lječilišni aspekti hrvatskog turističkog proizvoda", Ana Mrđa "Suvremeni trendovi zdravstvenog turizma - programski i prostorno-funkcionalni parametri", Berislav Skupnjak, Spase Vulić "Akreditacija kao moćni instrument reguliranja funkcioniranja destinacija zdravstvenog turizma", Mili Razović "Splitsko-dalmatinska županija kao lječilišna destinacija", Spomenka Tomek-Roksandić, Nada Tomasović Mrčela, Nina Smolej Narančić, Mate Ljubičić, Marica Lukić, Stela Vračan, Goran Perko, Sanja Predavec "Lječilišna destinacija - hrvatski prioritet zdravstvenog turizma za europsko starije pučanstvo", Đulija Malatestinić, Jagoda Doko-Jelinić, Ksenija Zaninović, Vladimir Mićović "Informiranost turista o termičkom komforu u lječilišnim mjestima Hrvatske", Mirjana Jakčin Ivančić "Studija obnove i zaštite lječilišnog perivoja u Daruvaru", Radovan Čepelak "Mr. ph. Renata Novak-Pazmany (1919.-1993.) - hrvatska balneologinja".

G. Ivanišević

SEDAMDESETA OBLJETNICA KLINIKE ZA REUMATOLOGIJU, FIZIKALNU MEDICINU I REHABILITACIJU KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA "SESTRE MILOSRDNIČE"

Povijesni razvoj klinike

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju najstarija je organizacijska jedinica iz tog područja medicine koja je dio jedne bolnice u Hrvatskoj. Fizikalna terapija u nas uvodi se početkom 1920-ih godina, kada se tom problematikom počeo baviti internist dr. Lujo Thaller. Na tadašnjem Internom odjelu 1. kolovoza 1938. osnovan je Odsjek za fizikalnu terapiju i reumatizam koji se počinje intenzivnije razvijati nakon 19. ožujka 1940. kada njegov voditelj postaje dr. Jozo Budak. Odsjek je bio smješten u tadašnjoj III. kući (danas Klinika za unutarnje bolesti), a imao je 12 kreveta i kabinet za elektroterapiju. Proširenjem na tadašnju IV. kuću (danas Klinika za očne bolesti) dobiva još šest kreveta, a s radom počinje i poliklinička služba. Odsjek postaje samostalan i prerasta u Odjel za fizikalnu terapiju i reumatologiju koji je službeno počeo s radom 19. travnja (?) 1941. Bio je to prvi samostalni odjel u našoj zemlji za bolesnike s reumatskim bolestima. U svojstvu izvanrednog profesora dr. Budak počinje 1942. predavati fizikalnu terapiju na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Zbog ratnih okolnosti Odjel 1942. ostaje bez prostorije i s radom ponovno započinje 15. travnja 1946. a nakon kraćeg prekida rada, 1. rujna 1948. godine preimenovan je u Odjel za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju. Prof. Budak bio je inovativan i dalekovidan. Imao je veliku ulogu u organizaciji fizijatrijske službe u tadašnjoj državi, a najviše se zauzimao za primjenu aktivne kineziterapije, kao najvrijednijeg dijela u liječenju i rehabilitaciji bolesnika s bolestima sustava za kretanje. S pravom se može reći da se fizikalna medicina i rehabilitacija u Hrvatskoj, pa i šire počela oblikovati aktivnostima i radom profesora Joze Budaka. Još 1940. konstruirao je aparat za elektroterapiju u tadašnjem laboratoriju Odsjeka, a potom i aparat za terapiju zvukom, provodio je pokuse s elektronarkozom, primjenjivao piroterapiju, intenzivno proučavao metode fizikalne terapije za liječenje limfedema, istraživao biologiju invalidnosti i adaptacije na vanjske čimbenike (uključujući i pokuse na životinjama). Pod vodstvom prof. Budaka od 1948. do 1954. provodi se istraživanje liječenja oko 300 bolesnika s reumatoidnim artritismom svježim hipofizama mladih životinja, a terapijski odgovor pratio je i klinički i laboratorijski. Iako je još 1946. godine prof. Budak predložio Medicinskom fakultetu u Zagrebu osnivanje Katedre za fizikalnu terapiju, to na žalost tada nije realizirano. Predavao je na Medicinskom fakultetu kao honorarni nastavnik, i to u sklopu Katedre za neurologiju i psihijatriju, sve do 1958. kada je osnovana samostalna

katedra. Prof. Budak bio je jedan od utemeljitelja i prvi predsjednik Sekcije za reumatologiju, fizikalnu medicinu i balneoklimatologiju, osnovane 1947. u Hrvatskome liječničkom zboru u Zagrebu. U tom stručnom društvu uvijek je imao istaknutu ulogu, a u nekoliko mandata bio je i njezin dopredsjednik. U prosincu 1949. Sekcija je u Hrvatskome liječničkom zboru organizirala prvi znanstveni sastanak na kojem je prof. Budak bio nositelj jedne od glavnih tema. Prof. Budak bio je najvažniji pokretač Škole za fizikalnu medicinu i rendgen, koja je osnovana 1. kolovoza 1947. i predavač na njoj. Odjel 1958. prerasta u Republički zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju NR Hrvatske, čiji direktor postaje prof. Budak, a od 1. ožujka 1959. godine Zavod se odvaja od tadašnje Bolnice "Dr. Mladen Stojanović" i postaje samostalna ustanova, iako uvijek radi na istoj lokaciji unutar bolničkog kruga, te surađuje s organizacijskim jedinicama bolnice. Osnivanje i rad Zavoda bio je veliki pomak u kvaliteti rehabilitacije osoba s posebnim potrebama. U Zavodu se provodila sveobuhvatna rehabilitacija, uključujući i onu profesionalnu (više od 30 zanimanja), u rehabilitaciji i edukaciji djece ometene u razvoju počela se primjenjivati kibernetika, te je osnovana prva elektronička učionica u tadašnjoj državi. Godine 1961. godine Zavod se proširuje izgradnjom stacionara u koji su smješteni Odjel za reumatske bolesti i fizikalnu terapiju i Odsjek za rehabilitaciju djece, a u montažnu zgradu profesionalna rehabilitacija (obrada drva, obrada metala - precizna mehanika, radiomehanika i dr.). Početkom 1960-ih prvi se put u Hrvatskoj, pa i šire, počela primjenjivati elektromiografija (Franjo Gračanin), a 1962. godine prvi je put izvedeno mjerenje I/t krivulje (Ruža Sabol). Organiziraju se seminari i tečajevi iz dijagnostike neuromuskularnih bolesti. Reorganizacijom zdravstva, od 1. siječnja 1967. Zavod opet postaje radna jedinica Bolnice, kao Odjel za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, s 64 postelje i s polikliničkom službom. U prijelaznom razdoblju predstojnik Odjela bio je dr. Mijo Rudar, a od 1. svibnja 1967. prof.dr. Ferdo Licul. Odjel 1973. postaje Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, a voditelj katedre istoimenog predmeta bio je prof.dr.sc. Licul. Profesor Licul je napisao knjigu "Elektrodijagnostika i elektroterapija", prvu knjigu iz tog područja u nas. Od 1. veljače 1981. do 1. lipnja 1985. predstojnik klinike bio je prof.dr.sc. Franjo Gračanin. Profesor Gračanin je aktivnosti usmjerio na neurološku rehabilitaciju, utemeljio je jedinicu za bol i jedini je naš stručnjak iz fizikalne medicine i rehabilitacije koji je napisao poglavlje u tadašnjoj najprestižnijoj

svjetskoj knjizi "Krusen's handbook of physical medicine and rehabilitation". Od 1. kolovoza 1985. predstojnik klinike bio je prof.dr.sc. Ivo Jajić. S njegovim dolaskom Klinika postaje klinikom Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i preimenovana je u Kliniku za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju, a poslije u Kliniku za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju. Prof. Jajić je stručne i znanstvene aktivnosti usmjerio više prema reumatologiji, te je razvio opsežnu publicističku djelatnost i intenzivirao međunarodnu suradnju. U dva mandata bio je predsjednik Upravnog odbora Reumatološke sekcije Jugoslavije (1977.-1981. i 1981.-1985.), kao i predsjednik Hrvatskoga reumatološkog društva (1996.-1998.). Glavni je inicijator osnutka i prvi predsjednik Hrvatskoga vertebralnog društva, te Hrvatske lige protiv reumatizma, jedine neprofitne udruge na državnoj razini koja se bavi promicanjem važnosti reumatskih bolesti.

Utemeljio je prvi Registar reumatskih bolesti u Hrvatskoj, koji, nažalost, nije uspio zaživjeti. Profesor Ivo Jajić bio je začasni član i nekoliko europskih reumatoloških društava, redoviti član Britanskog društva reumatologa (British Society of Rheumatology), te naš predstavnik u više međunarodnih foruma i odbora. Utemeljio je časopis "Fizikalna medicina i rehabilitacija" (1984.) i bio glavni i

odgovorni urednik istoga do 1998., kao i glavni i odgovorni urednik časopisa "Reumatizam" (1991.-1998.). Godine 1999. godine klinika je postala Referentni centar za upalne reumatske bolesti Ministarstva zdravstva RH. Nakon umirovljenja prof. Jajića, 2001. god. v. d. predstojnika klinike bila je prim.dr.sc. Maja Dubravica, a od 7. listopada 2005. predstojnik klinike je prof.dr.sc. Simeon Grazio. Klinika je 2007. postala Referentni centar za spondiloartropatije, a od siječnja 2011. je Centar obuke Europskog odbora za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu (European Board for Physical and Rehabilitation Medicine). Klinika je 2009. dobila certifikat za sustav upravljanja prema EN ISO 9001:2000, čime je postala jedna od rijetkih organizacijskih jedinica u zdravstvu s tim prestižnim certifikatom. U zadnjih 15-ak godina poboljšani su prostorni uvjeti, poglavito komfor hospita-

liziranih bolesnika, savladane su arhitektonske barijere, uređena je i proširena Poliklinika za odrasle i Poliklinika za rehabilitaciju djece. Nakon formiranja Kliničkoga bolničkog centra "Sestre milosrdnice" (2010.) Klinici su pridružene fizijatrijske službe Klinike za traumatologiju (Draškovićeva 19) i Klinike za tumore (Ilica 197).

Odjel za fizikalnu medicinu, danas Klinička jedinica za rehabilitaciju traumatoloških bolesnika, osnovan je 1951., u prvim godinama rada Bolnice, poslije Klinike za traumatologiju. Prvi voditelj bio je prim.dr. Branko Haramustek. Odjelom su potom rukovodili dr. Marijan Hlavka, dr. Vladimir Vinceković i prim.dr. Ružica Nikolić, od 1984. do 2004. prim.dr. Dušanka Kostenarović Živković, a od 2004. do danas dr. Nina Bival Fak. Dogradnjom i preuređenjem starog dijela bolnice, 1964. godine fizijatrijska služba dobiva svoje prostorije. Otada raspolaže uređajima za elektroterapiju i dvo-

ranom za kineziterapiju. Odjel je dvaput temeljito preuređen i moderniziran (1987. i 2004.-2005.), nabavljena je nova oprema i uređaji za elektroterapiju i rehabilitaciju. U Domovinskom ratu imao je posebnu ulogu u rehabilitaciji ozljeđenika.

Služba, a danas Klinička jedinica za rehabilitaciju onkoloških bolesnika, osnovana je 1979. godine u sklopu Instituta za tumore u Zagrebu. Utemeljiteljica Službe, a istodobno i hr-

vatske onkološke rehabilitacije jest dr.sc. Ruža Sabol, prof. defektologije, fizikalne medicine i rehabilitacije. Odmah nakon osnivanja rad je usmjeren na medicinsku i psihosocijalnu rehabilitaciju. Osim aktivnog uključivanja zaposlenika Službe u rad različitih udruga onkoloških bolesnika, profesorica Sabol bila je glavni inicijator uvođenja i neprofitnih, humanitarnih programa u vezi s rakom dojke "Reach to Recovery" i Europa Donna Hrvatska. Nakon umirovljenja prof. Sabol voditeljica Službe postala je mr.sc. Nada Kraljević. S vremenom povećavao se broj zaposlenika i opreme, te se očekuje skoro preseljenje u nove prostorije.

Klinika danas

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Kliničkog bolničkog centra "Sestre milosrdnice" u Zagrebu centar je izvrsnosti iz navedenih

Redni broj	Dane dolaska	Prezime i ime bolesnika	Zavičaj	Doba	Bolest	Dan		Napomena
						odlaska	smrti	
1.	30. IV 47	Turman Anica	Pužina op. Brijuni	15g	Menstruacija	1/22	1941	
2.	"	Branić Barica	Križevci	30g	Ischias dor	8/10	1941	
3.	"	Trakić Miroslava	Zagreb	30g	Artritis antr. dor. - sekc.	4/12	4/25	Preminula na 115
4.	1. VI	Babec Muzda		43g	Osteomyelitis femur. dor.	5/20	6/8	Preminula na 115
5.	"	Škullec Josipa	Dugo Selo	54g	Poliartritis dor.	8/5	1941	
6.	2. VI	Štred Bara	Sv. Klara	19g	Malacia ossis lunck. lat. m.	2/18	1941	Preminula na 115
7.	"	Natašić Jirka	Lovinac	18g	Italus foot osteophr. l. d. m. Zosteriformis opst. l. d. m.	2/5	1941	Preminula na 115
8.	30. VI	Golub Antun	Krapina	31g	Poliartritis dor.	12/18	1941	
9.	"	Sporić Mirko	Tuhelj	44g	Artritis	12/10	1941	
10.	1. VII	Kram		47	Artritis	12/10	1941	

Upisna knjiga Klinike

područja. Sastoji se od Zavoda za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju s Odsjekom za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju odraslih i Odsjekom za rehabilitaciju djece, Poliklinikom, koja u svom sastavu ima Fizijatrijsku ambulantu za odrasle, Reumatološku ambulantu, Fizijatrijsku ambulantu za djecu, Ambulantu za elektrodijagnostiku i ultrazvučnu dijagnostiku, te Fizikalnu terapiju, Kliničke jedinice za rehabilitaciju onkoloških bolesnika (Ilica 197) i Kliničke jedinice za rehabilitaciju traumatoloških bolesnika (Draškovićeve 19).

U Zavodu ima 30 postelja - 18 na Odsjeku za odrasle i 12 na Odsjeku za djecu. U sklopu Odsjeka za djecu je program "Majka i dijete" za dvije majke s djecom, radi rehabilitacije i edukacije.

U klinici radi 13 specijalista fizijatara (od toga tri subspecijalista reumatologa), četiri specijalizanta, dva logopeda, dva defektologa rehabilitatora, jedan psiholog, 53 fizioterapeuta, jedan radni terapeut, 18 medicinskih sestara (od toga dvije više medicinske sestre), jedna tajnica i dva administratora.

Predstojnik klinike je prof.dr.sc. Simeon Grazio, a glavni fizioterapeut Ivan Anzulović, dipl.physioth.

Multidisciplinarni pristup temelj je dijagnostike, liječenja i rehabilitacije svih hospitaliziranih i ambulantskih bolesnika u Klinici. Osim s članovima tima (liječnik, fizioterapeut, radni terapeut, logoped, defektolog rehabilitator, psiholog, medicinska sestra i dr.) i bolesnicima (odnosno roditeljima), a po potrebi i ostalim članovima obitelji, klinika svakodnevno surađuje s gotovo svim klinikama i zavodima Kliničkoga bolničkog centra, a po potrebi i šire. Važno je naglasiti da je bolesnik aktivan član tima koji s napredovanjem liječenja i rehabilitacije postaje sve odgovorniji za ishode. Kazuistika obuhvaća različite bolesti i stanja lokomotornog sustava kao što su upalne i neupalne reumatske bolesti, bolni sindromi, ometenost djece u razvoju, neurološke bolesti i stanja, posttraumatska stanja, stanja nakon operacija i drugih oblika liječenja onkoloških bolesnika i dr. Poliklinički dio ima opće fizijatrijske ambulante, subspecijalističke reumatološke ambulante, ambulante za rehabilitaciju djece, a u posebnim kliničkim jedinicama ambulante za rehabilitaciju traumatoloških i onkoloških bolesnika. Liječnici, logopedi, defektolozi rehabilitatori, fizioterapeuti i ostali stručnjaci naše klinike konzilijarno rade na drugim klinikama, kao što su Klinika za unutarnje bolesti, Klinika za neurologiju, Klinika za kirurgiju, Klinika za neurokirurgiju itd., za neke uključujući i njihove jedinice intenzivne skrbi.

Zaposlenici Kliničke jedinice za rehabilitaciju traumatoloških bolesnika usko surađuju s kirurzima i drugim liječnicima Klinike za traumatologiju (uključujući i jedinicu intenzivne skrbi). Specifičnosti rada su rehabilitacija politraumatiziranih bolesnika, ozljede zdjeli-

ce, opekline ozljede, spinalne ozljede, ozljede šake, sportske ozljede, ortopedska rehabilitacija i sveobuhvatna rehabilitacija traumatoloških bolesnika. Uz fizijatrijske ambulante, neki od liječnika specijalista rade i u posebnoj ambulanti za osteoporozu.

Klinička jedinica za rehabilitaciju onkoloških bolesnika provodi djelatnosti kao dio kompleksnog liječenja tih bolesnika, prisutnog u svim stadijima bolesti. Obuhvaća široko psihosocijalno i somatomotoričko područje ljudskog života radi ponovnog uključivanja u obiteljsku, socijalnu i radnu sredinu. U terminalnom stadiju onkološka rehabilitacija neizostavan je dio palijativne skrbi.

Hospitalizacija odraslih radi visokodiferentne dijagnostike i terapije odnosi se ponajprije na bolesnike s reumatskim bolestima, a djece uglavnom na neurološka oštećenja, odnosno njihovu rehabilitaciju. Odsjek za djecu jedina je takva organizacijska jedinica u Hrvatskoj koja djeluje u sklopu klinike odnosno kliničkog bolničkog centra, što osigurava visoku razinu kvalitete dijagnostike i rehabilitacije. Klinika je Referentni centar za spondiloartropatije Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske. Pozornost je usmjerena na ranu dijagnostiku i intervencije čime se postižu bolji rezultati. U klinici se rade dvije dijagnostičke pretrage koje nam u tome uvelike pomažu: ultrazvuk s powercolor dopplerom i elektromioneurografiju. Uz standardnu dijagnostičku primjenu osobito u području promjena mekih tkiva (izvanzglobni reumatizam), prva metoda omogućuje rano dijagnosticiranje zglobnih promjena poglavito u upalnim reumatskim bolestima, dok se druga metoda koristi za dijagnosticiranje različitih bolesti i oštećenja neuralnih i mišićnih struktura. Primjenom različitih indeksa (BASDAI, BASFI, BASMI, DAS, HAQ, WOMAC itd.) prati se aktivnost bolesti, funkcionalnog deficita i odgovora na terapiju što bitno poboljšava pristup liječenju, prognozi i ishodu. Poseban je doprinos validacija hrvatskih inačica upitnika specifičnih za ankilozantni spondilitis (BASFI, BADSAI), kao tipičnog predstavnika spondiloartropatija.

Edukacija je neizostavan dio intervencija koja se ponajprije provodi osobnim kontaktima s bolesnicima (i roditeljima), ali i putem tiskanih i elektroničkih materijala, te predavanjima i tribinama. U liječenju se koriste svi danas poznati i dostupni lijekovi, a napredak je poglavito postignut u liječenju najvažnijih upalnih reumatskih bolesti primjenom tzv. bioloških lijekova, čime se postižu značajno bolji rezultati, uključujući poboljšanje kvalitete života i funkcionalnog statusa u bolesnika s najtežim oblicima reumatoidnog artritisa i spondiloartropatija. Time stojimo uz bok drugim vrhunskim ustanovama u zemlji i inozemstvu. Prednost je klinike mogućnost kompleksnog liječenja koje uz lijekove uključuje i fizikalnu terapiju, odnosno funkcionalno liječenje.

U klinici se provode individualni suvremeni programi terapijskih vježbi (kinezioterapija), a u terapiji se primjenjuju različiti oblici fizikalne terapije (termoterapija, krioterapija, elektroterapija, terapijski ultrazvuk, elektromagnetoterapija, svjetlosna terapija, terapija udarnim valovima - ECSWT itd.). Radna (okupaciona) terapija, psihoterapija, psihosocijalna potpora, propisivanje i edukacija korištenja rehabilitacijskih pomagala, a u nekim slučajevima i komplementarna suportivna terapija (terapija glazbom, duhovna terapija, terapijski ples i sl.) dio su intervencija koje se ponajprije primjenjuju kod kroničnih bolesti i stanja.

Uz redovite i tjedne vizite te kliničko-radiološke sastanke (u suradnji s radiolozima specijaliziranim za lokomotorni sustav) u klinici se redovito organiziraju stručna predavanja za liječnike i fizioterapeute. Računalna podrška i umreženost omogućuje kvalitetan rad.

Naši stručnjaci članovi su stručnih društava: Hrvatsko reumatološko društvo, Hrvatsko društvo za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, Hrvatsko vertebrološko društvo, Hrvatsko društvo za palijativnu medicinu, Hrvatsko društvo za sportsku medicinu, Hrvatsko društvo za neuromuskularne bolesti i kliničku elektromioneurografiju, Hrvatsko društvo za reanimatologiju, Hrvatsko logopedsko društvo, Hrvatsko udruženje za bihevioralno-kognitivne terapije, Hrvatski olimpijski odbor (Sportska sekcija) te međunarodnih udruga i organizacija (npr. EULAR, ESPRM, ISPO). Fizioterapeuti i medicinske sestre su članovi svojih stručnih udruga. Neki od zaposlenika obavljali su ili obavljaju dužnosti u stručnim društvima. Tako je, na primjer, prof.dr.sc. Simeon Grazio član Upravnog odbora Hrvatskoga reumatološkog društva, Hrvatskog društva za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu i drugi dopredsjednik Hrvatskoga vertebrološkog društva. Od 2008. do 2011. bio je predstavnik Hrvatskoga reumatološkog društva u Europskom znanstvenom odboru istraživanja u reumatologiji (EULAR Scientific Committee on Investigative Rheumatology - ESCIR), Europskoga reumatološkog društva (EULAR), a od 2011. član je Stalnog odbora za epidemiologiju i istraživanje zdravstvenih servisa (The Standing Committee of Epidemiology and Health Services Research - EULAR). Naši zaposlenici dobitnici su diploma i zahvalnica stručnih društava, institucija i neprofitnih udruga.

Klinika ima jednu od vodećih uloga u znanstveno-istraživačkom radu iz područja reumatologije i fizijatrije. Tako je, na primjer, samo od 2008. do 2010. u klinici provedeno ili završeno (u fazi analiziranja i objave rezultata) 17 neprofitnih istraživanja, među kojima su četiri projekta uz potporu Ministarstva znanosti i sporta RH, a voditelj jednoga je prof.dr.sc. Simeon Grazio (Psorijatični artritis - epidemiologija i čimbenici rizika progresije). Naši stručnjaci kontinuirano sudjeluju

u multicentričnim, međunarodnim kliničkim istraživanjima, čime se stječu nove spoznaje i iskustvo u novim mogućnostima liječenja, poglavito upalnih i neupalnih reumatskih bolesti, osteoporoze i traumatologije.

U klinici radi troje primarijusa, četvero doktora znanosti i troje magistara znanosti, dok prof. Grazio ima naslov "Fellow of the European Board of Physical and Rehabilitation Medicine". Naša znanstvena i stručna aktivnost rezultirala je objavljivanjem 259 radova, od kojih 68 u časopisima koji se citiraju u najprestižnijim bazama podataka (CC i SCI-Expanded), a s 359 radova sudjelovali smo na domaćim i međunarodnim skupovima. Kao autori i koautori naši su stručnjaci objavili više od 80 knjiga i poglavlja u knjigama iz područja reumatologije, fizikalne medicine i rehabilitacije. Osim toga, bili su članovi organizacijskih odbora, pozvani predavači i moderatori sekcija na više znanstvenih i stručnih skupova.

Klinika ima dugogodišnju tradiciju kao edukacijska ustanova u kojoj se provodi velik dio specijalizacije iz fizikalne medicine i rehabilitacije, subspecijalizacije iz reumatologije, te manji dio u sklopu obveznog staža drugih specijalizacija (npr. ortopedija, obiteljska medicina, medicina rada i športska medicina). Tijekom boravka u klinici specijalizanti se educiraju u teorijskim i praktičnim znanjima i vještinama. U tom smislu sustavom kolokvija prati se njihov stručni napredak, a na sastancima moraju izložiti određene tematske cjeline. U Klinici se održavaju specijalistički ispiti iz fizikalne medicine i rehabilitacije te subspecijalistički ispiti iz reumatologije. Provodi se dodiplomska i poslijediplomska nastava Medicinskog fakulteta, te dodiplomska nastava Kineziološkog fakulteta, Edukacijsko-rehabilitacijskog fakulteta, Zdravstvenog veleučilišta, Filozofskog fakulteta - Odsjek lingvistike, a kontinuirana je suradnja sa Zdravstvenom školom u Zagrebu. Neki od liječnika s klinike su autori ili koautori knjiga koje su fakultet i Sveučilište odobrili kao nastavne tekstove/udžbenike. Osim nastave u sklopu fakulteta organiziraju se i tečajevi primarno namijenjeni liječnicima, kao što je tečaj I. kategorije Katedre za fizikalnu medicinu i opću rehabilitaciju Medicinskog fakulteta u Zagrebu "Izvanzglobni reumatizam i srodna stanja - novosti u dijagnostici i liječenju" (2006., 2007., 2009., 2011.). Prof. Grazio stekao je naslov europskog trenera u fizikalnoj i rehabilitacijskoj medicini, a Klinika je 2011. postala Centar obuke Europskog odbora za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu (European Board for Physical and Rehabilitation Medicine) za petogodišnje razdoblje.

Klinika je bila organizator više stručnih skupova, a u proteklih osam godina poglavito u sklopu obilježavanja aktivnosti Desetljeća kostiju i zglobova, koje je proglasila Svjetska zdravstvena organizacija. Tako su, zadnjih godina, najčešće u suradnji s drugim klini-

kama KBC-a, redovito organizirani simpoziji u povodu Svjetskog dana kralježnice, i to: "Križbolja" (2004.), "Križbolja - biopsihosocijalni aspekt" (2005.), "Dijagnostika i liječenje hernije lumbalnog diska" (2006.), "Prognoza i ishod križbolje: medicina temeljena na dokazima" (2007.), "Vratobolja: od uzroka do rehabilitacije" (2008.), "Torakalna kralježnica - zanemareni dio kralježnice" (2009.) i "Novosti i perspektive u vertebrologiji" (2010.). Najnoviji simpozij "Smjernice za dijagnostiku, konzervativno i invazivno/operacijsko liječenje bolesnika s križboljom" (2011.) prvi je takav skup u nas, koji uvelike pomaže i liječnicima u praktičnom pristupu i regulatornim tijelima glede problematike križbolje. Naši zaposlenici bili su članovi organizacijskih i znanstvenih odbora više domaćih i međunarodnih kongresa

U klinici je sjedište časopisa "Fizikalna i rehabilitacijska medicina", stručno-znanstvenog časopisa Hrvatskog društva za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu pri HLZ-u. Njegov glavni i odgovorni urednik od 2005. do 2008. bio je dr. Tomislav Nemčić, a od 2009. je prof.dr.sc. Simeon Grazio; tajnik časopisa je mr.sc. Frane Grubišić. Djelatnici klinike su članovi uredničkog odbora nekoliko časopisa (npr. Reumatizam, Fizikalna i rehabilitacijska medicina, Acta Clinica Croatica). Recenzirali su radove za domaće i međunarodne stručne medicinske časopise.

Klinika je usko povezana s Hrvatskom ligom protiv reumatizma, jedinom udrugom na državnoj razini koja okuplja bolesnike s reumatskim bolestima i stručnjake koji se bave tom problematikom. Liga ima oko 5500 članova, u 13 županijskih ogranaka. Od njezina osnutka sjedište joj je u klinici, a dosadašnji predsjednici bili su prof.dr.sc. Ivo Jajić (1992.-2001.) i dr. Tomislav Nemčić (2001.-2008.). Predsjednik Lige je prof.dr.sc. Simeon Grazio, tajnik mr.sc. Frane Grubišić, a više zaposlenika klinike članovi su Upravnog odbora Lige. Liga provodi brojne aktivnosti, među kojima su organizacija popularnih predavanja i tribina (u zadnjih osam godina i u sklopu obilježavanja Desetljeća kostiju i zglobova), na kojima su naši zaposlenici vrlo često aktivno sudjelovali. Objavila je 27 priručnika za bolesnike (u njih 20 autori ili koautori naši su zaposlenici), kao i dvije knji-

ge (koautori su također naši zaposlenici), a dva puta godišnje redovito objavljuje glasilo Reuma (glavni i odgovorni urednik je prof.dr.sc. Simeon Grazio). Liga je članica Udruge bolesnika pri EULAR-u (PARE), Međunarodne udruge za ankilozantni spondilitis (ASIF) i Međunarodne zaklade za osteoporozu (IOF), a jedna je od utemeljitelja AGORA, platforme za organizacije osoba s reumatskim bolestima južne Europe (u sklopu PARE-a). Zadnjih nekoliko godina Liga je intenzivirala međunarodne aktivnosti. Njezini predstavnici redovito sudjeluju na EULAR-ovu jesenskom sastanku za PARE, a u svibnju 2011. Organizirala je međunarodni projekt - izložbu "Working Wonders Exhibition", koja je održana pod visokim pokroviteljstvom predsjednika Republike Hrvatske prof.dr.sc. Ive Josipovića. Hrvatska liga protiv reumatizma bila je glavni inicijator održavanja tematske sjednice Odbora za zdravstvo Hrvatskog sabora posvećenog koštano-mišićnim bolestima, u listopadu 2009. god., kada je i u Hrvatskoj predstavljena i prihvaćena Europska povelja o radu bolesnika s koštano-mišićnim bolestima.

Klinička jedinica za rehabilitaciju onkoloških bolesnika aktivno je uključena u rad Udruge žena liječenih zbog raka dojke, Udruge laringektomiranih osoba, Udruge osoba s kolo-ileo-urostomom i dr., kao i u dva iznimna projekta vezana za rak dojke. To su program "Reach to Recovery", nemedicinski rehabilitacijski program u kojem rehabilitirana i stručno educirana bolesnica pruža psihosocijalnu potporu novooboljeloj, te Europa Donna Hrvatske, koja okuplja medicinske stručnjake i bolesnice radi stvaranja jedinstvene europske strategije u prevenciji i liječenju raka dojke, a u kojem neizostavnu ulogu imaju rehabilitacija i palijativna skrb. Sudjeluju u osmišljavanju nacionalne strategije sukladno europskim kriterijima, točnije Deklaraciji Europskog parlamenta od ožujka 2010. godine radi smanjenja smrtnosti i poboljšanja kvalitete života oboljelih i članova obitelji. Predsjednica udruge Europa Donna Hrvatska od 2005. je mr.sc. Nada Kraljević.

Klinika je aktivna i u radu nekih drugih udruga kao što su Hrvatska udruga za disleksiju i Udruga za prevenciju moždanog udara.

Simeon Grazio

OSOBNE VIJESTI

Višnja Prus, specijalist interne medicine u KB Osijek obranila je doktorsku disertaciju pod naslovom "Epidemiologija sistemskog eritemskog lupusa u istočnoj Hrvatskoj". Obrana je održana 4. srpnja 2011. na Medicinskom fakultetu u Osijeku pred povjerenstvom u sastavu:

doc.dr.sc. Jasminka Milas-Ahić, docentica Medicinskoga fakulteta Osijek, predsjednica, prof.dr.sc. Mate Ljubičić, redoviti profesor Medicinskoga fakulteta Osijek, član i prof.dr.sc. Branimir Anić, izvanredni profesor Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, član, mentor.