

REUMATIZAM

Volumen 60

Broj 1

Godina 2013.

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

ISSN 0374-1338

REUMATIZAM

Volumen 60

Broj 1

Godina 2013.

Impresum
Impressum

REUMATIZAM

Glasilo Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a

Šubićeva 9 ♦ 10000 Zagreb

Izdavač
Publisher

HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO HLZ-a ♦ Zagreb

Urednici
Editors

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

Glavni i odgovorni urednik
Editor-in-Chief

Goran Ivanišević

Urednički odbor
Editorial Board

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

Urednički savjet
Editorial Council

Theodor Dürriegl, Andrija Kaštelan, Irena Pučar

Adresa uredništva
Editorial address

REUMATIZAM ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

Grafički dizajn
Graphic design

RUKUBA d.o.o. ♦ Zagreb

Tisak
Print

INTERPRINT ♦ Zagreb

Naklada
Circulation

400

Uvodnik
Editorial

Goran Ivanišević

- Šezdeset godina "Reumatizma"** 5
Sixty years of "Reumatizam"

Izvorni znanstveni radovi
Original scientific papers

Nadica Laktašić-Žerjavić, Krešimir Rukavina, Đurđica Babić-Naglić,
Božidar Ćurković, Branimir Anić, Dragica Soldo-Jureša

- Povezanost statusa vitamina D** 8
s mineralnom gustoćom kosti u hrvatskih žena u postmenopauzi
Relationship between vitamin D status
and bone mineral density in Croatian postmenopausal women

Dušanka Martinović Kaliterna, Daniela Marasović Krstulović,
Katarina Matić, Dijana Perković, Mislav Radić, Ivanka Marinović

- Postojanje zemljopisnih klastera reumatoidnog artritisa** 14
na osnovu podrijetla prema podacima tercijarnog centra
The existence of geographical clusters of rheumatoid arthritis
according to their origin in a tertiary care based register

Vjollca Sahatçiu-Meka, Sylejman Rexhepi, Anton Kukeli, Suzana Manxhuka-Kërliu,
Kelmend Pallaska, Ardiana Murtezani, Mjellma Rexhepi, Blerta Rexhepi

- Course and prognosis in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis** 19
Tijek i prognoza seropozitivnog i seronegativnog reumatoidnog artritisa

Prikazi bolesnika
Case reports

Višnja Prus, Dražen Bedeković, Jasminka Milas-Ahić,
Roberta Višević, Branko Šegec, Zlatica Jukić, Ljiljana Perić

- Antisintetaza sindrom - prikaz bolesnice** 25
Antisynthetase syndrome - a case report

Dijana Perković, Sandra Mihaljević, Daniela Marasović Krstulović,
Katarina Borić, Dušanka Martinović Kaliterna

- Paraneoplastična hipertrofična osteoartropatija** 29
Paraneoplastic hypertrophic osteoarthropathy

Ivan Marković, Melanie Ivana Čulo, Ana Gudelj-Gračanin, Jadranka Morović-Vergles

- Mislimo li dovoljno na glutensku enteropatiju? - prikaz bolesnice** 32
Gluten-sensitive enteropathy: a disease to take into consideration - a case report

Vesna Budišin, Dragica Vrabec-Matković, Višnja Milavac-Puretić

- Eozinofilni fasciitis udružen s Parkinsonovim sindromom - prikaz bolesnika** 37
Eosinophilic fasciitis associated with Parkinson's syndrome - a case report

Stručni radovi Professional papers

Nedima Kapidžić-Bašić, Šahza Kikanović, Asja Hotić-Hadžiefendić, Dževad Džananović

- 42 **Promjene u socijalnim odnosima kao posljedica reumatoidnog artritisa i osteoartritisa**
Changes in social relations as a consequence of rheumatoid arthritis and osteoarthritis

Đurđica Babić-Naglić, Branimir Anić, Nada Čikeš, Srđan Novak, Simeon Grazio, Jadranka Morović-Vergles, Tatjana Kehler, Daniela Marasović-Krstulović, Sonja Milanović, Marino Hanih, Porin Perić, Tonko Vlák, Kristina Potočki, Božidar Ćurković

- 47 **Prijedlog Hrvatskog reumatološkog društva HLZ-a za liječenje reumatoidnog artritisa odraslih bolesnika biološkim lijekovima, 2013.**
The Proposal of the Croatian Society for Rheumatology for the treatment of adult rheumatoid arthritis patients with biologics, 2013

Đurđica Babić-Naglić, Simeon Grazio, Branimir Anić, Nada Čikeš, Srđan Novak, Jadranka Morović-Vergles, Tatjana Kehler, Daniela Marasović-Krstulović, Sonja Milanović, Marino Hanih, Porin Perić, Tonko Vlák, Kristina Potočki, Božidar Ćurković

- 52 **Prijedlog Hrvatskog reumatološkog društva HLZ-a za primjenu inhibitora TNF- α u odraslih bolesnika sa spondiloartritisima, 2013.**
The Proposal of Croatian Society for Rheumatology for anti-TNF- α therapy in adult patients with spondyloarthritis, 2013.

Lana Tambić Bukovac, Mandica Vidović, Lovro Lamot, Marija Perica, Miroslav Harjaček

- 57 **Smjernice za primjenu biološke terapije u djece s juvenilnim idiopatskim artritismom (JIA)**
Guidelines on biologic drugs for the treatment of children with juvenile idiopathic arthritis (JIA)

Iz medicinske prošlosti From medical history

Theodor Dürriegl, Mladen Ćuljak

- 67 **Uz 85. obljetnicu "Terapije" i 75. obljetnicu "Centralne reuma-stanice" u Zagrebu**
On the occasion of 85th anniversary of "Therapy" and 75th anniversary of "Central rheuma-station" in Zagreb

- 72 **Hrvatsko reumatološko društvo**
Croatian Society for Rheumatology

- 75 **Osvrti**
Reviews

- 89 **Prikazi knjiga**
Book reviews

- 91 **Vijesti**
News

- 92 **In memoriam**
In memoriam

Goran Ivanišević

Zagreb

Šezdeset godina "Reumatizma"

Sixty years of "Reumatizam"

Došavši do 60. godišta reumatološkoga časopisa "Reumatizam", glasila Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a, zamolili smo njegova dugogodišnjega glavnog urednika profesora Theodora Dürriгла, doajena hrvatske

R: Gospodine profesore, često se među fizijatrima i reumatolozima u Hrvatskoj pri spomenu reumatologije spominje Vaše ime. Reumatologija=Theodor Dürriгла. Kako bi to mogli protumačiti?

Prof. Dürriгла: Ja takvu izjavu ne dopuštam, niti bih je ikada upotrijebio. Naime, opetovano sam pisao i isticao kako je reumatologiju kao struku u nas osnovao Drago Čop. To je i dokazano, jer je osnovao zavod za liječenje reumatskih bolesti, osnovao je odgovarajuću sekciju u HLZ-u i utemeljio ovaj časopis koji je bio široko prihvaćen i od liječnika opće medicine, a što je bila Čopova intencija. Danas je to vrijedan znanstveno-stručni časopis. I još nešto bitno: gotovo niti u jednoj struci (premda ima iznimaka, npr. Božidar Špišić u počecima ortopedije južno od Alpa) nitko nije samo jedan i nitko nije sam - uvijek se opiremo o nečija ramena i saznanja na kojima gradimo vlastite spoznaje, uvijek s nekim surađujemo. Unatoč tomu što znanost danas radi velike i brze korake unaprijed, ipak je sve to nastavak onoga što je začeto u prošlosti i čega se valja povremeno prisjetiti. Parafrazirat ću velikoga simfoničara Gustava Mahlera koji reče kako tradicija nije klanjanje pepelu, nego održavanje plamena.

R: Razvitak reumatologije na prostoru Republike Hrvatske, je li započeo ranije i bio brži, nego na ostalim prostorima bivše Jugoslavije?

Prof. Dürriгла: Razvitak reumatologije na ovim prostorima započeo je nedvojbeno u Hrvatskoj. O tome sam opširno i dokumentirano pisao u knjizi "Reumatologija u Hrvatskoj". Prvi prikazi bolesnika s bolešću koju danas svrstavamo među reumatske nalaze se na stranicama "Liječničkog vjesnika" već početkom 20. stoljeća. Glavna tema Trećega sveslavenskog liječničkog kongre-

ske reumatologije, za razgovor. Prigoda je to zahvaliti gospodinu profesoru za sve što je učinio za razvitak i organizaciju reumatologije u Hrvatskoj i prostorima bivše Jugoslavije.

sa u Splitu 1930. godine bila je reumatizam, a glavni je referat iznio Drago Čop. U Hrvatskoj je osnovan i prvi Odbor za reumatske bolesti, kojim je tadašnja Jugoslavija učlanjena u Ligu za suzbijanje reumatizma. Držim, dakle, da se može tvrditi kako se reumatologija postupno, sve do Drugoga svjetskog rata, razvijala pretežito u Hrvatskoj, osim rijetkih iznimaka vezanih uz osobne stručne interese nekih prominentnih internista, kao npr. profesora Branislava Stanojevića u Beogradu i profesora Igora Tavčara u Ljubljani.

R: Kakvu su ulogu u tome imali Hrvatski liječnički zbor i njegova Sekcija za balneologiju, reumatologiju i fizikalnu medicinu?

Prof. Dürriгла: Uloga te udruge bila je, napose s današnjeg zrenika, doista nemjerljiva, jer su se tu - u redovitim vremenskim razmacima - sastajali gotovo svi liječnici zainteresirani za reumatske bolesti. Raspravljalo se o vlastitim iskustvima i iznosili su se izvještaji iz svijeta. Time je značajno aktiviran i ubrzan razvoj reumatologije i porast zanimanja za tu tada novu granu medicine u razdoblju nakon Drugoga svjetskog rata. Drago Čop upravo je kroz Sekciju organizirao prva tri reumatološka kongresa u tadašnjoj Jugoslaviji, gdje su na prvome referirali gotovo isključivo hrvatski liječnici, a već na drugome - na Čopov poziv - i kolege iz drugih jugoslavenskih republika.

R: Časopis "Reumatizam" je pratio razvitak reumatologije. Kako je bio prihvaćen u svijetu i koje su zasluge u tome njegova prvoga glavnog urednika primarijusa dr. Drage Čopa?

Prof. Dürriгла: Da, razvoju jedne nove struke u svojoj sredini značajno pridonosi i pisana riječ. Čop je mudro pred-

vidio da časopis "Reumatizam" isprva bude namijenjen svim liječnicima opće i interne medicine, pa je i stručna razina u prvim godištim časopisa bila prvenstveno usmjerena na buđenje zanimanja i edukaciju o reumatskim bolestima. Današnji mladi liječnici i ne znaju od kolike je vrijednosti bilo dopuštenje koje je Čop zamolio od Europskog reumatološkog društva da se u časopisu "Reumatizam", u hrvatskom prijevodu, otisne "Vademecum", tj. tadašnje službene smjernice za dijagnostiku i liječenje reumatskih bolesti. Napredak struke i osobito sve novije i novije znanstvene spoznaje neminovno su dovele do toga da se i kakvoća i razina našega časopisa postupno podižu, te se primjerak kojega današnjeg broja "Reumatizma" gotovo i ne može usporediti s nekim iz kasnih 1950-ih godina, kad je Čop u želji za širenjem časopisa među liječnike primarne zdravstvene zaštite dodao podnaslov "Praxis medici". Unatoč skromnu početku, "Reumatizam" je bio prihvaćen i izvan granica tadašnje Jugoslavije, jer je Čop često molio vodeće svjetske reumatologe da napišu članak za "Reumatizam" i jer je od početka gotovo svaki objavljen članak imao i sažetak na kojem od svjetskih jezika.

R: Vi ste, gospodine Profesore, preuzeli uređivanje "Reumatizma" u dramatičnim okolnostima? Tijekom Vašega uredničkog rada uveli ste mnoge zanimljive rubrike. Časopis je u više navrata bio i zbornik radova različitih reumatoloških sastanaka?

Prof. Dürrigl: Da, jer je primarius Čop smrtno stradao u prometnoj nesreći. Ono što mi je olakšalo dalje voditi časopis bila je činjenica da mi je prim. Čop već prije bio povjerio dužnost tajnika uredništva. Stoga sam, slikovito rečeno, poznao "Reumatizam" iznutra i izvana. U želji da časopis i dalje bude atraktivan, uveo sam neke nove rubrike, dopuštanjem odgovarajućih časopisa pokrenuli smo testove za provjeru znanja liječnika, referate s intersekcijских sastanaka objavljivali smo kao "zbornike" u izvanrednim brojevima itd. U svemu tome imao sam dragocjenu pomoć kolegice dr. Mirjane Miko, koja je na moju zamolbu preuzela dužnost tajnice uredništva. Uopće mogu kazati kako sam cijelo vrijeme svoga "urednikovanja" imao vrlo ugodnu suradnju s članovima uredništva. Za jezičnu se pak lekturu brinuo dr. Milan Oklobđžija. Kako je Udruženje liječnika opće medicine nekako u to vrijeme pokrenulo svoj vlastiti časopis, dogovorno su preuzeli naš podnaslov "Praxis medici", a to je odgovaralo mojoj namjeri da "Reumatizam" sačuva svoj prvobitni profil, i to u svim razinama stručnosti - od kliničke reumatologije u praksi, do znanstvenih istraživanja koja će ovisiti o našim mogućnostima.

R: Moj prvi pisani prilog za "Reumatizam" bio je prikaz ruske knjige "Artroze". Sjećam se da ste me u svojem pismu usmjerili da mladi liječnici trebaju čitati reumatološke časopise i zatim ih sažeto prikazati. Knjige prikazuju iskusni liječnici, a ne početnici. Kako ste mlade liječnike poticali da počnu pisati za "Reumatizam"?

Prof. Dürrigl: U načelu, recenzije i ocjene trebaju pisati iskusni stručnjaci, a prikaze (referate iz literature) neka pišu mladi, jer im je od toga dvostruka korist: prate novosti u struci i vježbaju kratko i jasno izražavanje. Mlade sam uvijek poticao u čitanju stranih reumatoloških časopisa na onim jezicima kojima vladaju. Tada je, naime, bilo vrijednih kliničkih i laboratorijskih zapažanja na francuskom i njemačkom, a ne samo na engleskom jeziku. Jedan od načina stimulacije bio je da sam uvijek potpisao ime i prezime referenta. No, tada je bodovanje i ocjenjivanje objavljenih radova bilo drukčije.

R: Kao liječnik fizijatar i reumatolog, kako ste educirali mlade liječnike na specijalizaciji u Vašoj Klinici na Rebru?

Prof. Dürrigl: Na ovome mjestu ne bih ponovo - po ne znam koji puta - ulazio u raspravu o razgraničenju reumatologije između interne medicine i fizijatrije. Specijalizacija koja se provodila dok sam ja vodio kliniku zvala se "Fizikalna medicina i rehabilitacija". Kako sam i sám pripadao tzv. "staroj medicinskoj školi", tako sam i mlade liječnike podrobno upućivao u strpljivo uzimanje anamneze i potanko "fizikalno" pregledavanje čitavoga tijela prema načelima interne medicine, s podrobnom nadgradnjom pregleda lokomotornoga sustava - u čemu sam pridonio neke sitne vlastite priloge.

R: Zagreb su, prije pedesetak godina i kasnije, posjećivali mnogi europski i svjetski ugledni reumatolozi. Vaše izvanredno poznavanje engleskoga i njemačkoga jezika, pomoglo je liječnicima u razumijevanju održanih predavanja i u raspravama. S nekima ste se susretali i na europskim i svjetskim reumatološkim skupovima?

Prof. Dürrigl: Kad sam započeo specijalizaciju, bio je još uvijek običaj da uvaženi gosti drže predavanja na svom materinjem jeziku, a engleski se tek postupno uvlačio kao *lingua franca* u međunarodnu komunikaciju. Tako se, primjerice, dogodilo da sam predavanja znamenitoga kirurga de Bakeya i reumatologa Roberta Stechera prevodio s engleskoga, Jacquesa Lièvrea s francuskoga, a Hans Georga Fassbendera s njemačkoga jezika. Nije to uvijek bilo lako, jer su ti velikani obično govorili napamet i nisu imali napisan tekst referata, pa sam jedino prije njihova nastupa mogao "ušćariti" desetak minuta da mi priopće sažetak onoga što će reći. To je danas gotovo jedva vjerojatno, kad svi - i izlagači i slušatelji - govore engleski.

R: Laureat ste Akademije medicinskih znanosti Hrvatske. To ste najveće odličje primili za Vaš predani rad, među koji pripada i uređivanje Akademijina "Biltena".

Prof. Dürrigl: Član sam Akademije medicinskih znanosti od njezina osnutka. Njezin tadašnji predsjednik profesor Nikola Peršić odlučio je da Akademija treba izdavati "Bilten" iz kojega će svi članovi, ali i ostali zainteresirani, moći pratiti što se u Akademiji radi i zbiva. Neki brojevi "Biltena" osobito su dragocjeni jer donose *in*

extenso referate s raznih održanih simpozija. Kako sam već imao praktičnih iskustava iz "Reumatizma" i "Liječničkog vjesnika", izabran sam za urednika toga "Biltena". Mislim da je to bio koristan rad i osobito me dirnulo što sam nakon toliko godina izabran za laureata, što mi je jedno od najmilijih priznanja.

R: Priznat je Vaš dugogodišnji leksikografski rad. Počeo je s "Medicinskom enciklopedijom", nastavio "Medicinskim leksikonom" i kapitalnim djelom "Enciklopedijski rječnik humanog i veterinarskog medicinskog nazivlja". Jeste li se zasitili nakon toliko napisanih stranica i čitajući gotovo stotinu tisuća medicinskih stranica?

Prof. Dürrigl: Pa i nisam. Točno ste naveli sve edicije u koje su ugrađene tisuće sati mogega leksikografskog rada, ali me je on uvijek nanovo privlačio jer se odvijao u ugodnoj atmosferi. A da se nisam baš posve zasitio dokaz je knjiga "Klinička reumatološka radiologija" koju sam 2011. objavio s kolegicom profesoricom Kristinom Potocki, koja je inicirala cijeli taj projekt. S bratom Pavlom napisao sam, na poziv profesora Dubravka Orlića, rad o životu i djelu našega djeda Božidara Špišića, kao pogovor njegovoj autobiografskoj knjizi "Moj životni put" što ju je 2012. godine izdalo Hrvatsko ortopedsko društvo.

R: Kako je djelovao Odbor za leksikografiju Medicinskoga razreda HAZU, čiji ste bili dugogodišnji član suradnik?

Prof. Dürrigl: Kada je dogovoreno da će Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti u suradnji s Leksikografskim zavodom "Miroslav Krleža" pristupiti izradi "Enciklopedijskoga rječnika humanog i veterinarskog medicinskog nazivlja", u Medicinskom sam razredu HAZU imenovan voditeljem Odbora za medicinsku leksikografiju. Članovi su bili akademici Ivo Padovan, Sergej Forenbacher i Slavko Cvetnić, profesori Hrvoje Gomerčić i Nada Čikeš i ja, a tajnica je bila gospođa Nebesna Kravčić. Rad na Rječniku bio je vrlo zahtjevan, odbor je u punom sastavu radio dva puta tjedno kroz desetak go-

dina, a ja vrlo često i povrh toga. Nakon izlaska Rječnika iz tiska, nastavili smo, svaki napose, prikupljati građu za moguće drugo izdanje. U međuvremenu smo nažalost izgubili kolege Padovana, Forenbachera i Gomerčića, a Razred je u Odbor kooptirao profesore Josipa Madića, Miloša Judaša i Amira Muzura, primarijuse Vladimira Dugačkog i Gorana Ivaniševića, te doktora Željka Ferenčića.

R: Godinama ste pisali, uređivali i objavljivali priloge u "Hrvatskoj enciklopediji" i drugim izdanjima Leksikografskoga zavoda "Miroslav Krleža". Tristota obljetnica rođenja Rugjera Boškovića obilježena je i njemu posvećenom "Leksikonu" u kojemu nalazimo i Vaš prilog!

Prof. Dürrigl: U Leksikografskom zavodu "Miroslav Krleža" surađivao sam od ranih 60-ih godina prošloga stoljeća, i to ne samo na izdanjima s medicinskom tematikom. U "Hrvatskoj općoj enciklopediji" bio sam urednik za područje medicine i okupio dvadesetak prominentnih medicinskih specijalista, jer sam želio da svaka natuknica s područja medicine bude obrađena na suvremenoj znanstvenoj i stručnoj razini. To nikako ne može učiniti samo jedan čovjek. U "Leksikonu Ruđera Boškovića" koji je objavljen 2011. godine, pomogao sam obraditi jednu natuknicu prvenstveno zato što nisam zaboravio starogrčki jezik što sam ga naučio u Klasičnoj gimnaziji.

R: Zahvaljujući Vam na sudjelovanju u ovom razgovoru, gospodine profesore, što bi poručili mladim liječnicima, reumatolozima i čitateljima "Reumatizma"?

Prof. Dürrigl: Poručio bih mladim kolegama da ne zaborave kako, usprkos znatnom razvoju znanja s područja imunologije, biokemije, genetike itd., klinička reumatologija još uvijek ima i imat će specifičnu *hermeneutičku* dimenziju. Liječnik mora znati interpretirati i prosuditi skup objektivnih nalaza i subjektivnih iskaza bolesnika. A tu humanizam i holistički pogled na čovjeka kao jedinstvo tijela, psihe i duha imaju važno mjesto.

Nadica Laktašić-Žerjavić¹
Krešimir Rukavina²
Đurđica Babić-Naglić¹
Božidar Ćurković¹
Branimir Anić³
Dragica Soldo-Jureša⁴

¹Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

³Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb

⁴Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju
i bolesti metabolizma "Vuk Vrhovac"
Klinička bolnica "Mercur"

Povezanost statusa vitamina D s mineralnom gustoćom kosti u hrvatskih žena u postmenopauzi

Relationship between vitamin D status and bone mineral density in Croatian postmenopausal women

Adresa za dopisivanje:
prim.dr.sc. Nadica Laktašić-Žerjavić
Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb
nadica_laktasic@yahoo.com

Sažetak

Cilj istraživanja bio je utvrditi povezanost statusa vitamina D, izraženog kroz koncentraciju 25-hidroksivitamina D (25(OH)D), s mineralnom gustoćom kosti (BMD) u hrvatskih žena u postmenopauzi. Istraživanjem su obuhvaćene 194 ispitanice u postmenopauzi dobi 50 i više godina kojima je određena serumska koncentracija 25(OH)D i izmjerena BMD uz pomoć X-zraka dvostruke prodornosti (DXA) na kuku i slabinskoj kralježnici. Prosječna dob ispitanica iznosila je 60,6 godina, prosječno trajanje menopauze iznosilo je 11,4 godine. U 13,9 %

ispitanica utvrđena je osteoporoza. Prosječna koncentracija 25(OH)D iznosila je 49,1 nmol/L ($\pm 17,1$ SD). Prevalencija teškog deficita 25(OH)D bila je veća u ispitanica s osteoporozom u odnosu na ispitanice s urednom BMD (< 30 nmol/L; 29,6 % vs. 9,8 %). Koncentracija 25(OH)D bila je statistički značajno i pozitivno povezana s BMD izmjerenom ukupno na kuku ($r=0,18$; $p=0,026$) i vratu bedrene kosti ($r=0,15$; $p<0,001$). Rezultati ukazuju na značajnu i pozitivnu povezanost koncentracije vitamina D i BMD na kuku u hrvatskih žena u postmenopauzi.

Ključne riječi

kalcidiol, 25-hidroksi vitamin D3, mineralna koštana gustoća, osteoporoza, postmenopauzalna

Summary

The aim of the study was to investigate correlation of vitamin D status measured as 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) concentration with bone mineral density (BMD) in Croatian postmenopausal women. This study was based on the sample of 194 adult, postmenopausal women aged 50 years or over from Croatia. Assessment of 25(OH)D concentration and BMD by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) was performed to all participants. The average age of the participants in this study was 60.6 years. The average menopause duration was 11.4 years. Among the included participants only 13.9% of women complied with diagnostic criteria for osteoporosis.

Mean serum concentration of 25(OH)D was 49.1 nmol/L (± 17.1 SD). The prevalence of severe vitamin D deficiency was significantly higher in participants with osteoporosis compared with participants with normal BMD (< 30 nmol/L; 29.6% vs. 9.8%). Correlation between serum 25(OH)D concentration and BMD was significant and positive at the proximal femur ($r=0.18$; $p=0.026$), and at the femoral neck ($r=0.15$; $p<0.001$). The results of this study indicate significant and positive correlation between serum 25(OH)D concentration and BMD measured at the proximal femur and at the femoral neck in Croatian postmenopausal women.

Keywords

bone density, mineral; calcifediol, 25-hydroxyvitamin D₃; osteoporosis, postmenopausal

Uvod

Određivanje koncentracije 25(OH)D u krvi smatra se dobrim pokazateljem statusa vitamina D u tijelu (1). Širom svijeta pa tako i u Hrvatskoj zabilježena je visoka prevalencija nedostatka vitamina D (2-5). Nedostatak vitamina D negativno djeluje na BMD. Utvrđena je jasna i obrnuta povezanost između serumske koncentracije 25(OH)D i paratiroidnog hormona (PTH) (1). Koncentracija serumskog PTH stabilizira se kada je koncentracija 25(OH)D suficijentna ili dostatna, odnosno kada iznosi oko 75 nmol/L (30 ng/ml) jer pri toj koncentraciji vitamina D omogućena je učinkovita apsorpcija kalcija u crijevu (1,6-10). Učinkovitost apsorpcije kalcija u crijevu raste sve do postignute koncentracije 25(OH)D od 80 nmol/L (1,9,10). Koncentracije 25(OH)D između 75 i 50 nmol/L (30 do 20 ng/ml) smatraju se nedostatkom (insuficijencijom) vitamina D i imaju negativan učinak

na BMD. Vrijednosti 25(OH)D manje od 50 nmol/L smatraju se deficitom vitamina D. Ukoliko kroz duže vrijeme perzistira teži deficit vitamina D (25(OH)D $< 25-20$ nmol/L) on uzrokuje ozbiljan poremećaj metabolizma kosti, odnosno ovisno o dobi rahitis ili osteomalaciju (1,6-8). Negativan utjecaj neadekvatne koncentracije 25(OH)D (insuficijencije ili deficita vitamina D) na kost objašnjava se time što dolazi do pojačane sekrecije PTH radi niske koncentracije serumskog kalcija uzrokovane neadekvatnom apsorpcijom kalcija u crijevu. Posljedično tomu dolazi do porasta PTH što uzrokuje aktivaciju osteoklasta i ubranu resorpciju i pregradnju kosti kako bi se spriječila hipokalcemija, a pri smanjenoj raspoloživosti kalcija i fosfora u hipovitaminozi D ometena je i mineralizacija novostvorenog koštanog matriksa što sve zajedno doprinosi patogenezi osteoporoze (11-14).

Cilj, materijal i metode rada

Cilj istraživanja bio je utvrditi povezanost statusa vitamina D s mineralnom gustoćom kosti (BMD) u hrvatskih žena u postmenopauzi. U istraživanje su konsektivno uključene 194 ispitanice u postmenopauzi dobi 50 i više godina koje su upućene na inicijalnu denzitometriju kosti. Postmenopauza je definirana kao prestanak menstrualnih ciklusa u trajanju od najmanje godinu dana kao rezultat prirodnog procesa ili kirurškog postupka obostrane ovariektomije. Iz ispitivanja su isključene žene koje su unutar prethodnih 5 godina bile liječene od malignih bolesti, žene koje su liječene lijekovima za osteoporozu (bisfosfonati, selektivni modulatori estrogenskih receptora - raloksifen, parathormon - teriparatid, stroncij ranelat te hormonsko

nadomjesno liječenje) i glukokortikoidima u dozi od 5 ili više mg prednizolona kroz 3 ili više mjeseca. Studija je deskriptivna pa je ispitivana samo jedna skupina ispitanica (tj. nije oformljena kontrolna skupina). Prije uključivanja u istraživanje sve ispitanice su potpisale informirani pristanak. Svim ispitanicama izmjerena je serumska koncentracija 25(OH)D kvantitativno imunoenzimskom metodom - ELISA metodom (engl. enzyme-linked immunosorbent assay - ELISA). Također svim ispitanicama DXA metodom utvrđena je BMD na slabinskoj kralježnici i kuku (kuk ukupno i vrat bedrene kosti) koristeći se denzitometrijskim aparatom HOLOGIC i denzitometrijskim aparatom LUNAR. Rutinski je određena BMD na lijevom kuku, a iznimno na

Tablica 1. **Metoda standardizacije mineralne gustoće kosti**
(sBMD = 1000 (a + b x BMD))

Aparat	Kuk		
	Parametar	Vrat bedrene kosti	Kuk ukupno
Hologic	A	0,019	0,006
	B	1,087	1,008
Lunar	A	-0,023	-0,031
	B	0,939	0,979
Slabinska kralježnica			
Hologic	sBMD = 1,0550 (BMD - 0,972) + 1,0436		
Lunar	sBMD = 0,9683 (BMD - 1,100) + 1,0436		

BMD - mineralna gustoća kosti

sBMD - standardizirana mineralna gustoća kosti

desnom i to u onih ispitanica u kojih nije bilo moguće mjeriti na uobičajenom mjestu (npr. radi prisutno-

sti metala kao što je endoproteza i sl.). Kako bi se osigurala usporedivost podataka dobivenih s različitim aparata (denzitometara) izmjerene vrijednosti BMD standardizirane su prema Genant-ovoj metodi (tablica 1) (15,16,17).

U analizi podataka korištene su deskriptivne i inferencijalne statističke metode. Od deskriptivnih metoda korišteni su prosjek i standardna devijacija za prikaz numeričkih varijabli te apsolutni i relativni brojevi (postoci) za kategorijske varijable. Od statističkih testova korišten je t-test za neovisne uzorke i analiza varijance (ANOVA). Nakon završene analize varijance korišten je i LSD *post-hoc* test. U analizi korelacije korišten je Pearsonov test. Analize su provedene korištenjem statističkog paketa R (18), s razinom statističke značajnosti postavljenom na $p < 0,05$.

Rezultati

Ovim istraživanjem obuhvaćene su ukupno 194 ispitanice. Osnovna obilježja ispitivanog uzorka prikazuje tablica 2. Prosječna dob ispitanica iznosila je 60,6

Tablica 2. **Osnovna obilježja istraživanog uzorka**

Obilježje	Prosjek±SD	Raspon
Dob (godine)	60,6±8,2	50-88
Trajanje menopauze (godine)	11,4±9,1	1-44
Indeks tjelesne mase (kg/m ²)	29,0±4,7	19,1-49,5
Tjelesna težina (kg)	75,2±12,2	49-121
Tjelesna visina (cm)	161,3±6,6	140-185
Vitamin D (nmol/L)	49,1±17,1	10,0-110,9
Serumski kalcij (mmol/L)	2,43±0,10	2,15-2,73
Serumski fosfor (mmol/L)	1,13±0,15	0,77-1,60
Serumska alk. fosfataza (U/L)	73,8±22,7	20,0-230,0
Mineralna gustoća kosti - BMD	Prosjek±SD	Raspon
Slabinska kralježnica (g/cm ²)	1,036±0,165	0,670-1,420
Slabinska kralježnica (T)	-0,73±1,41	-3,9-+2,6
Vrat bedrene kosti (g/cm ²)	0,935±0,143	0,600-1,460
Vrat bedrene kosti (T)	-0,61±1,18	-4,0-+3,9
Kuk ukupno (g/cm ²)	0,853±0,140	0,510-1,410
Kuk ukupno (T)	-0,16±1,18	-2,9-+4,1
Obilježje	N	%
Rana menopauza (prije 45. god.)	22	11,3
Osteoporoza (T ≤ -2,5)	27	13,9
Osteopenija (T izm. -1,0 i -2,5)	75	38,7
Norm. min. gustoća kosti (T ≥ -1)	92	47,4
Obrazovanje	N	%
Bez završene škole	1	0,5
Osnovna škola	66	34,0
Srednja škola	108	55,7
Fakultet	19	9,8
Ukupno	194	100,0

SD - standardna devijacija N - broj ispitanika vitamin D - 25-hidroksivitamin D

godina, prosječno trajanje menopauze iznosilo je 11,4 godine, a prosječan ITM iznosio je 29,0 kg/m². U samo 27 ispitanica (13,9%) denzitometrijski je utvrđena osteoporoza. Nešto manje od polovine ispitanica, njih 92 (47,4%) imalo je izmjerenu urednu BMD. Prosječna koncentracija vitamina D iznosila je 49,1 nmol/L (±17,1 SD) (tablica 2).

Usporedbu osnovnih mjerenih obilježja tj. koncentracije vitamina D i BMD između ispitanica dobi 50-64 godine s ispitanicama dobi 65 i više godina prikazuje tablica 3. Prosječna vrijednost oba osnovna mjerna obilježja bila je značajno lošija u starijoj dobnoj skupini (tablica 3). Koncentracija vitamina D smanjivala se s porastom dobi ispitanica. Negativna povezanost koncentracije vitamina D i dobi bila je statistički značajna (Pearsonov test $r = -0,25$, $p < 0,001$).

Podjela ispitanica u tri skupine prema težini nedostatka vitamina D pokazala je izrazito visoku prevalenciju insuficijencije vitamina D (koncentracija 25(OH)D < 75 nmol/L) od 90,7% (176 ispitanica) u ispitivanoj populaciji žena u postmenopazi. Prevalencija deficita vitamina D (koncentracija 25(OH)D < 50 nmol/L) iznosila je 59,3% (115 ispitanica). Prevalencija teškog deficita vitamina D (koncentracija 25(OH)D < 30 nmol/L) iznosila je 14,4% (28 ispitanica). U 9,3% (18 ispitanica) izmjerena je BMD.

Podjela ispitanica prema težini nedostatka vitamina D u tri skupine (insuficijencija, deficit, teški deficit vitamina D; koncentracija 25(OH)D < 75, < 50, < 30 nmol/L) i BMD u tri skupine (uredan nalaz, osteopenija, osteoporoza; T vrijednost ≥ -1, T vrijednost < -1,0 i > -2,5, T vrijednost ≤ -2,5) ukazala je na postojanje jasnog obrasca veće učestalosti nedostatka vitamina D kao i težeg stupnja nedostatka vitamina D u skupinama ispitanica s lošijom BMD (tablica 4). Prevalencija insu-

Tablica 3. Prikaz koncentracije vitamina D i mineralne gustoće kosti ovisno o dobnoj skupini

Dob ispitanika		50-64	65 i više	
Broj ispitanika		130	64	
Obilježje		Prosjeck±SD	Prosjeck±SD	p
Vitamin D (nmol/L)		51,5±16,9	44,1±16,6	0,004
Mineralna gustoća kosti	Slabinska kralježnica (g/cm ²)	1,062±0,170	0,986±0,149	0,014
	Kuk ukupno (g/cm ²)	0,956±0,157	0,887±0,122	<0,001
	Vrat bedrene kosti (g/cm ²)	0,889±0,152	0,824±0,117	0,038

p - usporedba dvije dobne skupine korištenjem t-testa za neovisne uzorke, statistička značajnost razlika dvije dobne skupine na razini p<0,05
SD - standardna devijacija vitamin D - 25-hidroksivitamin D

Tablica 4. Status vitamina D ovisno o mineralnoj gustoći kosti

Status vitamina D	Uredna mineralna gustoća kosti		Osteopenija		Osteoporoz	
	N	%	N	%	N	%
< 30 nmol/L	9	9,8	11	14,7	8	29,6
< 50 nmol/L	52	56,5	45	60,0	18	66,7
< 75 nmol/L	80	87,0	72	96,0	24	88,9
≥ 75 nmol/L	12	13,0	3	0,4	3	11,1
Ukupno	92	100,0	75	100,0	27	100,0
	nmol/L ± SD		nmol/L ± SD		nmol/L ± SD	
Prosječna koncentracija vitamina D	50,67 ±17,73		48,35 ±16,11		45,70 ±17,57	

N - broj bolesnika % - postotak bolesnika SD - standardna devijacija vitamin D - 25-hidroksivitamin D

Tablica 5. Korelacija koncentracije vitamina D i mineralne gustoće kosti (N=194)

Korelacija	r	p
Vitamin D (nmol/L) vs. BMD slabinska kralježnica (g/cm ²)	0,13	0,193
Vitamin D (nmol/L) vs. BMD kuk ukupno (g/cm ²)	0,18	0,026
Vitamin D (nmol/L) vs. BMD vrat bedrene kosti (g/cm ²)	0,20	<0,001

r - Pearsonov koeficijent korelacije p - značajnost korelacije (na razini p<0,05) vitamin D - 25-hidroksivitamin D BMD - mineralna gustoća kosti

Tablica 6. Korelacija dobi, trajanja menopauze i indeksa tjelesne mase s mineralnom gustoćom kosti (N=194)

Korelacija	r	p
Dob (godine) vs. BMD slabinska kralježnica (g/cm ²)	-0,18	0,036
Dob (godine) vs. BMD kuk ukupno (g/cm ²)	-0,25	<0,001
Dob (godine) vs. BMD vrat bedrene kosti (g/cm ²)	-0,20	0,006
Trajanje menopauze (godine) vs. BMD slabinska kralježnica (g/cm ²)	-0,16	0,027
Trajanje menopauze (godine) vs. BMD kuk ukupno (g/cm ²)	-0,28	<0,001
Trajanje menopauze (godine) vs. BMD vrat bedrene kosti (g/cm ²)	-0,21	0,003
ITM (kg/m ²) vs. BMD slabinska kralježnica (g/cm ²)	0,32	<0,001
ITM (kg/m ²) vs. BMD kuk ukupno (g/cm ²)	0,36	<0,001
ITM (kg/m ²) vs. BMD vrat bedrene kosti (g/cm ²)	0,23	<0,001

r - Pearsonov koeficijent korelacije p - značajnost korelacije (na razini p<0,05) BMD - mineralna gustoća kosti ITM - indeks tjelesne mase

ficijencije vitamina D u skupinama ispitanica s normalnom BMD, osteopenijom i osteoporozom bila je visoka i podjednaka, a iznosila je 87,0% vs. 96,0% vs. 88,9%. Prevalencija deficita vitamina D u skupinama ispitanica s normalnom BMD, osteopenijom i osteoporozom iznosila je 56,5% vs. 60,0% vs. 66,7%. Prevalencija teškog deficita vitamina D u skupinama ispitanica s normalnom BMD, osteopenijom i osteoporozom

iznosila je 9,8% vs. 14,7%, vs. 29,6%. Izmjerena prosječna koncentracija vitamina D (nmol/L ±SD) bila je najmanja u ispitanica s osteoporozom (45,70 ±17,57), nešto veća u ispitanica s osteopenijom (48,35 ±16,11) i najveća u ispitanica s normalnom BMD (50,67 ±17,73) (tablica 4). Iako postoji jasan obrazac smanjivanja prosječne koncentracije vitamina D s padom BMD razlike u prosječnoj koncentraciji vitamina D između skupi-

na bolesnica s osteoporozom, osteopenijom i normalnom BMD nisu bile statistički značajne (analiza varijance $p=0,373$).

Korelaciju koncentracije vitamina D i BMD na slabinskoj kralježnici i kuku pokazuje tablica 5. Koncentracija vitamina D bila je statistički značajno i pozitivno povezana s BMD izmjerenom ukupno na kuku (Pearsonov test $r=0,18$; $p=0,026$) i na vratu bedrene kosti (Pearso-

nov test $r=0,20$; $p<0,001$). Povezanost koncentracije vitamina D i BMD na slabinskoj kralježnici bila je pozitivna, ali ne i statistički značajna (Pearsonov test $r=0,13$; $p=0,193$) (tablica 5).

Korelacija dobi, trajanja menopauze i ITM s BMD pokazala je statistički značajnu povezanost sva tri navedena pokazatelja s BMD mjerenom na vratu bedrene kosti, kuku ukupno i slabinskoj kralježnici (tablica 6).

Rasprava

Prema našim spoznajama ovo je prvo istraživanje provedeno u Hrvatskoj o povezanosti statusa vitamina D i BMD u žena u postmenopauzi. Rezultati ovog istraživanja potvrđuju povezanost koncentracije vitamina D i BMD. U ovom istraživanju prosječna koncentracija vitamina D bila je manja u ispitanica s osteoporozom u odnosu na ispitanice s urednom BMD (45,7 nmol/L vs. 50,6 nmol/L). Prevalencija teškog deficita vitamina D bila je veća u ispitanica s osteoporozom u odnosu na ispitanice s urednom BMD (koncentracija 25 (OH)D <30 nmol/L; 29,6 % vs. 9,8 %). Koncentracija vitamina D bila je statistički značajno i pozitivno povezana s BMD izmjerenom ukupno na kuku (Pearsonov test $r=0,18$; $p=0,026$) i na vratu bedrene kosti (Pearsonov test $r=0,20$; $p<0,001$). Povezanost koncentracije vitamina D i BMD na slabinskoj kralježnici bila je pozitivna, ali ne i statistički značajna (Pearsonov test $r=0,13$; $p=0,193$).

U kliničkim istraživanjima koncentracija 25(OH)D pokazuje pozitivnu povezanost s BMD na kuku i/ili slabinskoj kralježnici u žena u postmenopauzi (12,19-22). Relativno nizak stupanj ove povezanosti i varijabilnost te povezanosti ovisno o mjestu na kojem je mjereno BMD može se vjerojatno objasniti činjenicom da je status vitamina D samo jedan od brojnih čimbenika koji u složenom međuodnosu utječu na BMD, a među kojima važno mjesto zauzima dob. Istraživanje provedeno u Italiji na populaciji zdravih žena u generativnoj dobi pokazalo je značajnu i pozitivnu povezanost koncentracije vitamina D i BMD izmjere na slabinskoj kralježnici dok nije ustanovljena povezanost između koncentracije vitamina D i BMD izmjerene na kuku i vratu bedrene kosti (11). Drugo istraživanje također provedeno u Italiji ali na populaciji žena u postmenopauzi utvrdilo je povezanost između koncentracije vi-

tamina D i BMD kako na slabinskoj kralježnici tako i na kuku (21).

Razlog zašto u ovom istraživanju nije utvrđena statistički značajna povezanost između koncentracije vitamina D i BMD na slabinskoj kralježnici vjerojatno se nalazi u veličini ispitivanog uzorka, no važno je naglasiti da je pokazan jasan trend smanjena BMD na slabinskoj kralježnici s padom koncentracije vitamina D.

Rezultati ovog istraživanja potvrdili su statistički značajnu povezanost ITM, dobi i trajanja menopauze s BMD na sva tri mjerna mjesta (slabinska kralježnica, kuk ukupno i vrat bedrene kosti). Korelacija dobi i trajanja menopauze s BMD bila je očekivano negativna, što znači da se BMD značajno smanjivala s porastom dobi i dužim trajanjem menopauze. Od navedena tri pokazatelja ITM pokazao je najčvršću i pozitivnu povezanost s izmjerenom BMD na kuku ukupno i slabinskoj kralježnici (kuk ukupno $r=0,36$ $p<0,001$; slabinska kralježnica $r=0,32$, $p<0,001$). Pozitivna povezanost tjelesne težine, odnosno ITM s BMD na kralježnici i kuku u žena i muškaraca odavno je utvrđena (23) i objašnjava se specifičnom ulogom masnog tkiva kao izvora estrogena, a ne samo mehaničkim opterećenjem na kost. Rezultati dosadašnjih istraživanja pokazuju da je povezanost ITM s BMD čvršća u žena nego u muškaraca i izraženija na kuku nego na slabinskoj kralježnici. U žena se vrijednost ITM povezuje i s BMD na podlaktici, koja nije nosiva kost, što još više ukazuje na specifičnu ulogu masnog tkiva (23,24). I u ovom istraživanju ITM bio je najčvršće povezan upravo s mineralnom gustoćom kosti izmjerenom ukupno na kuku. Dob, trajanje menopauze i ITM (tj. mala tjelesna masa) utvrđeni su kao klinički rizični čimbenici za osteoporotični prijelom od strane Svjetske zdravstvene organizacije (25).

Zaključak

Rezultati istraživanja potvrđuju povezanost mineralne gustoće kosti u žena u postmenopauzi s dobi, trajanjem menopauze i indeksom tjelesne mase te ukazuju na povezanost s mineralne gustoće kosti s koncentracijom vitamina D posebice na kuku. U žena s osteoporozom može se

očekivati tri puta veća prevalencija teškog deficita vitamina D nego žena s urednom mineralnom gustoćom kosti. Navedeni rezultati upućuju na zaključak da se mineralna gustoća kosti, a time i čvrstoća kosti, u žena u postmenopauzi može povećati poboljšanjem statusa vitamina D.

Literatura

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
2. Laktasić-Zerjavić N, Korsic M, Crncevic Orlic Z, Kovac Z, Polasek O, Soldo Juresa D. Vitamin D status, dependence on age and seasonal variations in the concentration of vitamin D in Croatian postmenopausal women initially screened for osteoporosis. *Clin Rheumatol* 2010;29:861-7.
3. Kraljević I, Kaštelan D, Goršić I. i sur. Vitamin D deficiency in postmenopausal women receiving osteoporosis therapy. *Liječ Vjesn* 2007;129:304.
4. Gaugris S, Heaney RP, Boonen S, Kurth H, Bentkover JD, Sen SS. Vitamin D inadequacy among post-menopausal women: a systematic review. *QJM* 2005;98:667-76.
5. Bruyere O, Malaise O, Neuprez A, Collette J, Reginster JY. Prevalence of vitamin D inadequacy in European postmenopausal women. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1939-44.
6. Lips P. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90:611-4.
7. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19:73-8.
8. Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging* 2007;24: 1017-29.
9. Wasserman RH. Vitamin D and the dual processes of intestinal calcium absorption. *J Nutr* 2004;134:3137-9.
10. Heaney RP. Vitamin D and calcium interactions: functional outcomes. *Am J Clin Nutr* 2008;88:541S-4S.
11. Adami S, Bertoldo F, Braga V. i sur. 25-hydroxyvitamin D levels in healthy premenopausal women: association with bone turnover markers and bone mineral density. *Bone* 2009;45:423-6.
12. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S. i sur. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess* 2007;158:1-235.
13. Koršić M, Giljević Z. Bolesti kosti. U: Vrhovac B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. *Interna medicina*. Četvrto promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak. 2008:1318-46.
14. Laktašić-Žerjavić N, Koršić M, Crnčević Orlić Ž, Anić B. Vitamin D: vitamin from the past and hormone of the future. *Liječ Vjesn* 2011;133:194-204.
15. Lu Y, Fuerst T, Hui S, Genant HK. Standardization of bone mineral density at femoral neck, trochanter and Ward's triangle. *Osteoporos Int* 2001;12:438-44.
16. Genant HK, Grampp S, Glüer CC. i sur. Universal standardization for dual X-ray absorptiometry: patient and phantom cross-calibration results. *J Bone Miner Res* 1994;9:1503-14.
17. Laktašić-Žerjavić N. *Povezanost tjelesne sposobnosti s koncentracijom vitamina D u krvi i utjecaj na koštanu mineralnu gustoću u žena u postmenopauzi*. Doktorski rad. Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. 2010:1-93.
18. Vienna University of Economics and Business, Institute for Statistics and Mathematics. *The R project for statistical computing*. Dostupno na: <http://www.r-project.org>. Pristup: 30. lipnja 2010.
19. Mezquita-Raya P, Munoz-Torres M, Luna JD. i sur. Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001;16:1408-15.
20. Rassouli A, Milanian I, Moslemi-Zadeh M. Determination of serum 25-hydroxyvitamin D(3) levels in early postmenopausal Iranian women: relationship with bone mineral density. *Bone* 2001;29:428-30.
21. Malavolta N, Pratelli L, Frigato M, Mule R, Mascia ML, Gnudi S. The relationship of vitamin D status to bone mineral density in an Italian population of postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16:1691-7.
22. Nakamura K, Tsugawa N, Saito T. i sur. Vitamin D status, bone mass, and bone metabolism in home-dwelling postmenopausal Japanese women: Yokogoshi study. *Bone* 2008;42:271-7.
23. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res* 1993;8:567-73.
24. Dogan A, Nakipoglu-Yüzer GF, Yildizgören MT, Özgirgin N. Is age or the body mass index (BMI) more determinant of the bone mineral density (BMD) in geriatric women and men? *Arch Gerontol Geriatr* 2010;51:338-41.
25. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone* 2009;44:734-43.

Dušanka Martinović Kaliterna¹
Daniela Marasović Krstulović¹
Katarina Matić
Dijana Perković¹
Mislav Radić¹
Ivanka Marinović²

¹Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinički bolnički centar Split

²Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju
Klinički bolnički centar Split

Postojanje zemljopisnih klastera reumatoidnog artritisa na osnovu podrijetla prema podacima tercijarnog centra

The existence of geographical clusters of rheumatoid arthritis according to their origin in a tertiary care based register

Adresa za dopisivanje:
dr.sc. Daniela Marasović Krstulović
Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split
Šoltanska 1 ♦ 21000 Split
daniela.marasovic.krstulovic@st.t-com.hr

Sažetak

Cilj rada je bio istražiti epidemiološka obilježja bolesnika s reumatoidnim artritismom (RA) na području srednje Dalmacije uz moguće izdvajanje zemljopisnih klastera. Anketari osposobljeni za provođenje telefonskog upitnika ispitali su podrijetlo 197 osoba oboljelih od RA koji su kontroliraju pri Odjelu za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split. Za statističku analizu pojavnosti klastera primjenjen je Poisson-ov izračun vjerojatnosti. Potvrđena su četiri klastera, od kojih je najveći zabilježen na području Sinjske kra-

jine. Omjer žena naspram muškaraca bio je 5,79:1. Najveći broj oboljelih od RA pripadao je dobnoj skupini od 50 do 59 godina starosti (30,45%). Rezultati ukazuju na varijacije unutar regije s istaknutim klasterima RA u sjevernom dijelu srednje Dalmacije, što upućuje na postojanje posebnih genetskih ili okolišnih čimbenika. Učestalost bolesti u žena naspram muškaraca bila je veća u odnosu na dosadašnja izvješća, dok je zahvaćenost dobnih skupina 50-59 bila sukladna podacima iz novije literature.

Ključne riječi

reumatoidni artritis, zemljopisni klaster, Dalmacija

Summary

The objective was to analyse epidemiological tendencies of rheumatoid arthritis (RA) in Dalmatia County in order to identify possible spatial clusters of RA. Patient-interviewers were trained to administer telephone surveys. 197 RA patients controlled at Rheumatology and immunology department of Clinical hospital of Split were mapped to place of residence by telephone survey. Statistical evidence of clustering was determined by calculating Poisson probabilities in putative areas. Four clus-

ters were identified; the largest one was in the region of Sinj. The female/male ratio was 5.79:1. Majority of RA patients were among age 50 to 59 (30.45%). The results show inter-regional variations with the marked clusters in the north of Dalmatia suggesting that clusters with higher incidence of RA have specific genetic and environmental background. Prevalence of RA in female was higher than in current literature, while the age of onset 50-59 years is similar with data from recent studies.

Keywords

rheumatoid arthritis, geographical cluster, Dalmatia

Uvod

Reumatoidni artritis (RA) je česta upalna reumatska bolest prisutna u gotovo svim etničkim skupinama. Češća je u žena u odnosu na muškarce (3:1). Zanimljivo je da je u populacijama američkih indijanaca zabilježena veća pojavnost RA: u Pima-Indijanaca 5,3% te u Chippewa-Indijanaca 6,8% za razliku od jugoistočne Azije, uključujući Kinu i Japan gdje se bilježi vrlo niska pojavnost RA od 0,2-0,3% (1).

U Europi se RA javlja u 0,5%-1% stanovnika. Zadnjih desetljeća uočena je manja pojavnost u žena, što se povezuje s primjenom oralnih kontraceptiva i njihovim zaštitnim učinkom u razvoju RA (2,3). Podaci iz literature nedvojbeno ukazuju na povećan rizik RA u pušača, dok su težina bolesti i mortalitet povezani s pojedinim genima tkivne podudarnosti klase II (4). Važni podaci o incidenciji, prevalenciji i mortalitetu u RA dolaze iz populacijskih studija (5-6) provedenih u brojnim zemljopisnim područjima i u etnički različitih skupina (4,7).

Pojavnost RA povezana je s genetskom podložnosti i utjecajem okolišnih čimbenika. Genetski zapis odgovoran je za 50-60% ukupne podložnosti za RA, što se uglavnom odnosi na kompleks humanih leukocitnih antigena (HLA) (8). Uočena je visoka pojavnost RA u jednojajčanih blizanca, također je prepoznata i obiteljska sklonost bolesti (9-11).

Kočimbenik razvoja RA je svakako pušenje koje pridonosi citrulinizaciji peptida u plućima. Protutijela na citrulinirane peptide usko su vezana s razvojem RA, posebice u nosioca HLA-DRB1 gena (12).

Među RA bolesnicima s područja srednje Dalmacije koji se liječe na Odjelu za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split, uočeno je da postoji veći broj bolesnika koji prebivalištem ili porijeklom pripadaju određenom zemljopisnom uzorku, gdje se posebno ističe Sinj i područje oko Sinja.

Cilj rada

Cilj ovoga rada je ispitati pojavnost reumatoidnog artritisa u pojedinim dijelovima srednje Dalmacije, te razli-

čitosti u javljanju reumatoidnog artritisa između spolova i dobnih skupina.

Ispitanici i metode

U istraživanje su bili uključeni bolesnici s potvrđenom dijagnozom RA koji su ispunjavali kriterije Američkog reumatološkog društva iz 1987. (13), te se kontroliraju pri Odjelu za reumatologiju i kliničku imunologiju Interne klinike KBC-a Split. Rabljeni su podaci iz povijesti bolesti bolesnika. U ispitivanom razdoblju je zabilježeno 326

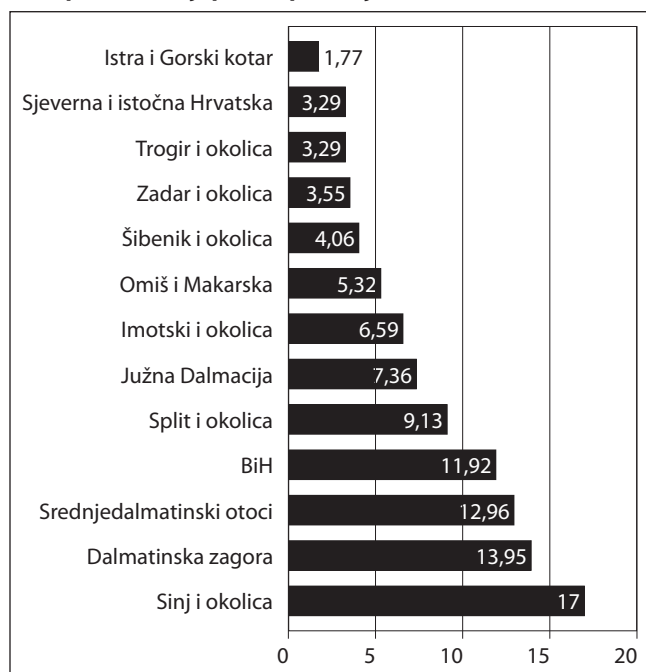
osoba oboljelih od RA, od kojih je nasumice 197 uključeno u anketu. Telefonskim upitom slučajnim odabirom prikupljeni su podaci o zemljopisnom podrijetlu bolesnika i njihovih roditelja, te podaci o dobi i spolu. Za statističku obradu prikupljenih podataka korišten je statistički paket Statistica 6.0, odnosno Poisson-ov izračun vjerojatnosti.

Rezultati

Rezultati istraživanja ukazali su na pojedina zemljopisna područja u srednjoj Dalmaciji s većom pojavnošću RA u

odnosu na ostala. Prema našim rezultatima najveći broj oboljelih od RA (17%) podrijetlom je iz Sinjske krajine

Slika. Prikaz raspodjele oboljelih od RA prema zemljopisnim područjima



(slika). Unutar Sinjske krajine najveći broj oboljelih od RA pripada upravo gradu Sinju (tablica 1). Zanimljivo je da na srednjadalmatinskim otocima najveći broj oboljelih od RA se nalazi na otoku Braču (46 %) (tablica 2).

Razvoj RA u žena u odnosu na mušku populaciju je značajno viši (5,79: 1), štoviše izraženiji u odnosu na do sada dostupne podatke iz literature.

Zanimljivo je da je najveća učestalost RA u dobnoj skupini 50-59 godina (30,45 %) zatim 60-69 godina (29,44 %),

Rasprava

Smatra se da je prevalencija RA prosječno oko 1 %. Međutim, postoji značajna razlika u prevalenciji između sjeverne Europe, Amerike i zemalja u razvoju (15). Epidemiološke studije pokazuju smanjenje incidencije RA u Sjedinjenim Državama i zapadnoj Europi, dok izvješća iz Afrike bilježe porast incidencije. Zemlje južne Europe imaju manju incidenciju od zemalja sjeverne Europe i Amerike. U bijelom stanovništvu Europe i Amerike prevalencija je oko 1 %, a incidencija je 0,03 % (7).

Tijekom polikliničkog rada zamijećena je povećana učestalost bolesnika s RA iz područja Sinjske krajine. Primjenjenom anketom željeli smo provjeriti naša zapažanja. Potvrđeno je da je najveća pojavnost bolesti upravo u Sinjskoj krajini, a posebice u samom gradu Sinju.

Bolesnici iz Sinja i okolice (Sinj, Dicmo, Hrvace i Trilj) čine 17 % u ukupnog broja bolesnika s RA s područja srednje Dalmacije, a samom gradu Sinju pripada 13,70 % ispitanika, što je značajno više u odnosu na druga ispitivana područja. Sinj je ujedno i grad s najvećim brojem RA bolesnika prema broju stanovnika.

Tablica 1. Razdioba RA bolesnika na osnovu podrijetla iz područja Sinja i okolice (17 %)

Podrijetlo	Sinj	Dicmo	Hrvace	Trilj	Ukupno
Otac	28	2	3	3	36
Majka	26	1	1	3	31
Ukupno	54	3	4	6	67

Tablica 2. Razdioba RA bolesnika na osnovu podrijetla iz područja srednjadalmatinskih otoka (12,69 %)

Podrijetlo	Brač	Hvar	Šolta	Vis	Lastovo	Ukupno
Otac	12	7	4	2	1	26
Majka	11	7	3	2	1	24
Ukupno	23	14	7	4	2	50

Tablica 3. Pojavnost RA u odnosu na dobne skupine i spol

Dob	Muškarci	Žene	Ukupno	Učestalost
0 - 29	3	1	4	2,03 %
30 - 39	1	20	21	10,65 %
40 - 49	4	21	25	12,69 %
50 - 59	8	52	60	30,45 %
60 - 69	8	50	58	29,44 %
70 - 79	5	20	25	12,69 %
> 80	0	4	4	2,03 %
Ukupno	29	168	197	100,00 %
%	14,7	85,3		

dok se najmanji broj oboljelih od RA nalazi u dobnim skupinama 0-29 godina (2,03 %) i >80 godina (2,03 %) (tablica 3).

Ovi rezultati ističu područje Sinja kao moguće endemsko područje za RA.

Na dalmatinskim otocima je učestalost RA značajno manja izuzimajući otok Brač, što se može povezati sa seobama stanovništva ili starom navadom muškaraca s otoka Brača da se žene ženama iz dalmatinske Zagore.

RA je složena genetska bolest slična aterosklerozi, hipertenziji i dijabetesu. Za razliku od klasičnih genetskih bolesti u kojima se abnormalni geni naslijeđuju Mendelovim putem, ovdje imamo gene podložne genetskom poremećaju. Individualno rizični geni koji ne moraju biti mutirani ili abnormalni, normalno funkcioniraju ako nisu zahvaćeni određenom genetskom kombinacijom, koja predstavlja rizik za razvoj RA. Kombinacija multiplih gena i njihova funkcionalna netaknutost može djelomično objasniti složeni uzrok bolesti. Osoba mora naslijediti nekoliko rizičnih gena da bi dosegla određenu granicu za razvoj bolesti (16).

Sklonost razvoju RA imaju osobe kojima prvi rođaci boluju od ove bolesti, a omjer rizika iznosi 1,6. Genetska podložnost najbolje je istražena u blizanaca. Poznato je

povećano javljanje bolesti u jednojajčanih blizanaca u usporedbi s dvojajčanim. Podudarnost stope od 12 % potvrđena je za jednojajčane blizance, dok je bolest u dvojajčanih blizanaca podudarna samo 4 % (17).

Vjeruje se da individualni rizični geni ne funkcioniraju kao posebne jedinice već djeluju protiv genetske pozadine. Fenomen je opisan kao epistaza. Zajednički učinci su mogući, te neki predisponirajući geni mogu povećati važnost nekih drugih. Osobe s višestrukim rizikom genetske sklonosti mogu biti pošteđene bolesti ako doprinos individualnih genetskih komponenti nije podržan u kontekstu složene genetske pozadine (18).

Podaci o utjecaju socioekonomskog statusa na razvoj RA su nepodudarni (19). Utjecaj više razine obrazovanja i prihoda na ishod bolesti nisu specifični za RA, ali su dokazani u većine kroničnih bolesti. Povezanost određenih zanimanja s razvojem RA nije epidemiološki obrađivana. Incidencija RA je nekoliko puta veća u žena, što pokazuje utjecaj spola i spolnih hormona za razvoj bolesti (20). Erozije, reumatoidni čvorići te zahvaćenost pluća su izraže-

niji u muškaraca s RA, dok je u žena češće pridružen Sjögrenov sindrom. Zapaženo je da trudnoća može izazvati remisiju RA. Nerotkinje, te žene u postpartalnom periodu predstavljaju rizičnu skupinu, kao i žene tijekom dojenja i stanjima hiperprolaktinemije (mogući modulator bolesti) (21). Oralni kontraceptivi se smatraju zaštitnim čimbenikom, premda novije studije daju dvojbene rezultate. RA se najčešće javlja u trećem i četvrtom desetljeću života i to 2 do 3 puta češće u žena (20). Naše istraživanje pokazalo je značajno veći udio žena i to 5,79:1 u odnosu na muškarce što je sukladno istraživanju Damjanovića i sur. u susjednoj Hercegovini (22), a dijelom se razlikuje od ostalih europskih izvješća (4-7).

Zanimljivo je da je najveća učestalost RA u dobnoj skupini 50-59 godina (30,45 %) zatim 60-69 godina (29,44 %), dok se najmanji broj oboljelih od RA nalazi u dobnim skupinama 0-29 godina (2,03 %) i >80 godina (2,03 %). Možemo zaključiti da su naši podaci sukladni novijim istraživanjima o pomaku razvoja RA prema starijim dobnim skupinama (3- 4).

Zaključak

Epidemiološka analiza pojavnosti RA u srednjoj Dalmaciji je ukazala da je Sinjska krajina područje s najčešćom pojavnošću RA (17 %) a posebice grad Sinj (13,70 %) što nameće zaključak o mogućem endemskom području za razvoj RA. Potvrđen je značajan pomak incidencije RA prema starijoj životnoj dobi, te veća zahvaćenost žena

(5,79:1) u odnosu na muškarce u usporedbi s izvješćima iz literature.

Potvrda da je u pojedinim područjima srednje Dalmacije povećana učestalost oboljelih od RA (uključujući i podrijetlo oboljelih) upućuje na potrebu daljnjih genetskih analiza uz neophodnu obradu okolišnih čimbenika.

Literatura

1. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;43:S265-S72.
2. Galarza-Maldonado C, Massardo L, Pons-Estel BA, Cardiel MH. Rheumatoid arthritis. U: Shoenfeld Y. i sur. *Diagnostic criteria in autoimmune diseases*. Totowa, NJ: Humana Press. 2008:15-9.
3. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: Results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum* 2010;62:1576-82.
4. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11:229.
5. Pedersen JK, Svendsen AJ, Horslev-Petersen K. Incidence of rheumatoid arthritis in the southern part of Denmark from 1995 to 2001. *Open Rheumatol J* 2007;1:18-23.
6. Costenbader KH, Chang SC, Laden F, Puett R, Karlson EW. Geographic variation in rheumatoid arthritis incidence among women in the United States. *Arch Intern Med* 2008;168:1664-1670.
7. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:182-188.
8. Fernando MM, Stevens CR, Walsh EC. i sur. Defining the role of the MHC in autoimmunity: a review and pooled analysis. *PLoS Genet* 2008;4:e1000024.
9. van der Halm-van Mil AH, Kern M, Gregersen PK, Huizinga TW. Variation in radiologic joint destruction in rheumatoid arthritis differs between monozygotic and dizygotic twins and pairs of unrelated patients. *Arthritis Rheum* 2006;54:2028-30.
10. Gregesen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1205-13.
11. Ligeiro D, Fonseca JE, Abade O. i sur. Influence of human leucocyte antigen-DRB1 on the susceptibility to rheumatoid arthritis and on the production of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in a Portuguese population. *Ann Rheum Dis* 2007;66:246-8.
12. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K. i sur. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reac-

- tions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006;54:38-46.
13. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA. i sur. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
14. Martinović Kaliterna D, Marasović Krstulović D, Radić M, Perković D, Matic K, Pavić A. The existence of geographical clusters of rheumatoid arthritis in a tertiary care based register according to their origin. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(5):709.
15. Abdel-Nasser AM, Rasker JJ, Valkenburg HA. Epidemiological and clinical aspects relating to the variability of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27(2):123-40.
16. Clarke A, Vyse TJ. Genetics of rheumatic disease. *Arthritis Res Ther* 2009;11:248.
17. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS. i sur. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000;43:30-7.
18. Liu C, Ackerman HH, Carulli JP. A genome-wide screen of gene-gene interactions for rheumatoid arthritis susceptibility. *Hum Genet* 2011;129:473-85.
19. Bergström U, Jacobsson LT, Nilsson JÅ, Berglund G, Turesson C. Pulmonary dysfunction, smoking, socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:2005-13.
20. Walitt B, Pettinger M, Weinstein A. i sur. Effects of postmenopausal hormone therapy on rheumatoid arthritis: the women's health initiative randomized controlled trials. *Arthritis Rheum* 2008;59:299-301.
21. Weyand CM, Schmidt D, Wagner U, Goronzy JJ. The influence of sex on phenotype of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:817-22.
22. Damjanović V, Vasilj I, Vlak T, Zelenika D. Prevalence and risk factors of the rheumatoid arthritis in Herzegovina region in 2003-2005. *Coll Antropol* 2009;33 Suppl 2:73-7.

Vjollca Sahatçiu-Meka¹
Sylejman Rexhepi²
Anton Kukeli³
Suzana Manxhuka-Kërliu⁴
Kelmend Pallaska⁵
Ardiana Murtezani¹
Mjellma Rexhepi²
Blerta Rexhepi²

¹Physical Medicine and Rehabilitation Clinic
University Clinical Center of Kosova ♦ Prishtina ♦ Kosovo

²Department of Rheumatology ♦ Internal Medicine Clinic
University Clinical Center of Kosova ♦ Prishtina ♦ Kosovo

³Private internal and rheumatology clinic "Albi-med" ♦ Peja ♦ Kosovo

⁴Institute for Pathology
University Clinical Center of Kosova ♦ Prishtina ♦ Kosovo

⁵Department of Cardiology ♦ Internal Medicine Clinic
University Clinical Center of Kosova ♦ Prishtina ♦ Kosovo

Course and prognosis in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis

Tijek i prognoza seropozitivnog i seronegativnog reumatoidnog artritisa

Corresponding author:
prof.asc. Vjollca Sahatçiu-Meka
Physical Medicine and Rehabilitation Clinic
University Clinical Center of Kosova
Rr. Spitalit pn. ♦ 10000 Prishtina ♦ Kosovo
vjollca_meka@yahoo.com

Summary

Long since it has been suggested that a subpopulation of patients with rheumatoid arthritis (RA), diagnosed with negative rheumatoid factor (RF) tests, represents a clinical entity quite distinct from that of seropositive rheumatoid arthritis. The aim of the study was to establish a scientific comparative analysis between RA seronegative and seropositive, regarding course and prognoses of the disease. Two hundred fifty patients with rheumatoid arthritis according to the (American College of Rheumatology) criteria were retrospectively studied by analysis the course and prognoses of disease. All examinees were between 25-60 years of age ($X_b=49.9$, $SD=10.3$) with disease duration between 1-27 years ($X_{box}=6.41$, $SD=6.47$). Course of the disease with "remissions and ex-

acerbations", progressive continual course and bad prognoses, were more presented in seropositive group of patients. Partial remission was more common in seronegative patients but according to serostatus and gender has not shown statistically significant difference. Duration of the disease was a specific prognostic sign for both subsets [($r=0.32$, $p<0.01$) seronegative, ($r=0.22$, $p<0.05$) seropositive], while age was only a specific prognostic sign for the seropositive subset [($r=0.01$, $p>0.05$) seronegative, ($r=0.18$, $p<0.05$) seropositive]. Seropositive and seronegative RA distinguish in course and prognostic feature, but not enough to differentiate them in two different forms of the disease. Regarding the sero-status, differences within sex, with some exceptions, are not relevant.

Keywords

rheumatoid arthritis, seropositive, seronegative, course, prognoses

Sažetak

Već odavno je sugerirano da subpopulacija bolesnika s reumatoidnim artritismom (RA), diagnosticirana s negativnim testom za reumatoidni faktor (RF), predstavlja klinički entitet sasvim različit od populacije sa seropozitivnim reumatoidnim artritismom. Da bi se uspostavila znanstvena komparativna analiza između seronegativnog i seropozitivnog reumatoidnog artritisa (RA), u odnosu na tijek i prognozi bolesti, dvjesto pedeset bolesnika s reumatoidnim artritismom u skladu s kriterijima ACR (American College of Rheumatology), retrospektivno su ispitivani analizom tijeka i prognoze bolesti. Svi ispitanici su bili između 25-60 godina ($X_b=49,9$, $SD=10,3$) s trajanjem bolesti od 1-27 godina ($X_b=6,41$, $SD=6,47$). Tijek bolesti s "remisijama i egzacerbacijama", kontinuu-

alno progresivni tijek i loša prognoza, bile su prisutnije u seropozitivnoj skupini bolesnika. Djelomična remisija je bila prisutnija u seronegativnoj skupini bolesnika, mada u odnosu na serostatus i spol nije predstavljala statistički značajnu razliku. Dužina trajanja bolesti se pokazala kao specifični prognostički znak za obe skupine [($r=0,32$, $p<0,01$) seronegativni, ($r=0,22$, $p<0,05$) seropozitivni], dok se pokazao specifični prognostički znak samo za seropozitivnu skupinu [($r=0,01$, $p>0,05$) seronegativni, ($r=0,18$, $p<0,05$) seropozitivni]. Seropozitivni i seronegativni RA se razlikuju po pitanju karakteristika tijeka i prognoze, ali ne dovoljno da bi ih razlikovali kao dvije različite vrste iste bolesti. U odnosu na spol, osim izvjesnih izuzetaka, razlike nisu značajne.

Ključne riječi

reumatoidni artritis, seropozitivni, seronegativni, tok, prognoza

Introduction

Rheumatoid arthritis is an auto-immune disorder which diagnosis is based on clinical, radiological and biological criteria. Only rheumatoid factor is actually considered as biological factor among recognized diagnostical criteria despite its weak sensibility and specificity rates (1). Course of the disease is variable and unpredictable, because it may be followed by spontaneous remission, especially at the beginning of the disease (2,3) but, may have also exacerbations during its entire course (4,5). Nearly 20-25 % of patients have the onset of the disease associated with progressive continuous course, while 50-60 % of patients experience periods of very active disease and remission.

According to some authors, there are several factors that predict bad prognosis: disease activity, old age, early attack in MTP joints, disease duration, RF high titer,

presence of ANA, female gender, vasculitis, early erosive damages, PCR high levels, poliarticular symmetric onset, rheumatoid nodules and tissue type DR1, DR4, DRB1 (2,6,7,8,9,10,11,12,13,14).

When the disease is always active during the first year, remission appears very rarely (15). American Rheumatism Association (ARA) in the year 1981 proposed remission RA criteria which are Paulus modified criteria (16). Predictors of poorer treatment response and thus a worse prognosis include female gender, being a smoker, autoantibody positivity, high baseline disease activity and co-morbidities such as depression (17,18,19)

Contemporary developments in drug and surgical methods have improved long-term outcomes of the disease, but RA remains a serious disease. Therefore, studies for prognostic signs would be of great importance to (20).

Aim

The aim of this paper is to establish a scientific comparative analysis between rheumatoid arthritis (RA) sero-

negative and seropositive, regarding course and prognoses of the disease.

Examinees and methods

A total of 250 patients with Rheumatoid Arthritis were included in the study as they meet the American College of Rheumatology ACR (1987) revised diagnostic criteria (20). Patients were retrospectively reviewed by analysis the course and prognoses of disease. The studied group consisted of 125 (93 female, 32 male) seronegative patients with titers lower than 1/64 as defined

by Rose-Waaler test, whereas the control group consisted of 125 (93 female, 32 male) seropositive patients with titers of 1/64 or higher. Patients who belonged to 2nd and 3rd functional class (ARA) are taken into consideration. Disease duration was between 1-27 years ($X_b=6,41$) (seronegative $X_b=6,4$, $SD=5,9$, seropositive $X_b=6,3$, $SD=6,9$). Their age ranged from 25 to 60 years

($X_b=49.9$) (seronegative $X_b=46.6$, $SD=10.3$, seropositive $X_b=47.3$, $SD=10.4$).

We used ARA criteria (1981) to define remission which are modifications of the criteria of Paulus (16). In case of exacerbation of the rheumatoid process, patients were treated same as during first visit at clinic. Course and prognosis of the disease in our study were predicted by some relevant parameters such as gender, age, function-

al status, education, onset and duration of disease. The structure, prevalence, arithmetic average (X_b), standard deviation (SD), variation coefficient ($CV\%$) and variation interval ($R_{max}-R_{min}$) were used for the presentation of the results. Probability level was expressed by $p<0.01$ and $p<0.05$. The correlation between the prognosis and duration of RA (in years), prognosis and age of RA, regarding serostatus was measured by "Point-biserial" correlation.

Results

Table 1. The clinical course of RA regarding serostatus and sex.*(exacerbation)

Clinical course of the disease	Female				Male				Total			
	SNRA		SPRA		SNRA		SPRA		SNRA		SPRA	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Remission and e*	40	43.0	50	53.8	20	62.5	13	40.6	60	48.0	63	50.4
Continual progressive	21	22.6	25	26.9	4	12.5	8	25.0	25	20.0	33	26.4
Partial remission	30	32.3	18	19.4	6	18.8	11	34.4	36	28.8	29	23.2
Complete remission	2	2.2			2	6.3			4	3.2		
Test	$X^2=5.38$		$P>0.05$		$X^2=3.29$		$P>0.05$		$X^2=2.93$		$P>0.05$	

Course of the disease by flares (exacerbation) and remissions (table 1) was almost equally spread in both groups [60 (48%) seronegative, 63 (50.4%) seropositive].

Progressive continual course was more present in seropositive group of patients 33 (26.4%) than in seronegative group 25 (20%), whereas partial remission was more common in seronegative patients 36 (28.8%) than in seropositive 29 (23.2%).

Seropositive women experienced more often course characterized by exacerbation and remissions (43%:53.8%) and continuous progressive disease course (22.6%:26.9%), while partial remission was more common in the seronegative females (32.3%:19.4%).

Seropositive males dominated with continuous progressive disease course (12.5%:25%) and with partial remissions (18.8%:34.4%), while course characterized by exacerbation and remissions (62.5%:40.6%) was more present in seronegative males (62.5%:40.6%).

Differences regarding serostatus and gender have not shown any statistically significant difference.

Poor prognoses were found in about two-thirds of all the examinees (table 2). Seropositive patients experienced more often poor prognosis 97 (77.6%) than seronegative patients 85 (68%).

Both seropositive man 24 (75%) and woman 73 (78.5%) were more often associated with poor prognosis than seronegative man 23 (71.9%) and women 62 (66.7%). Differences according serostatus and gender have not shown any statistically significant difference.

Poor prognosis (table 3) is more often confirmed at intervals of disease duration of more than 10 years, 24 (88.9%) compared with the intervals of 1 to 10 years, 61 (62.2%).

Calculated the correlation coefficient between these parameters has resulted as high and positive ($r=0.32$, $p<0.01$).

Similar records were found is seropositive subset. Appearance of poor prognosis was higher at intervals of disease duration of more than 10 years, 79 (75.2%), compared with the intervals of 1 to 10 years, 18 (90%), associated by high correlation coefficient ($r=0.22$,

Table 2. Prognosis of RA regarding serostatus and sex

Sex	Sero-status	Prognosis of RA					
		Poor			Good		
		N	%	Test	N	%	Test
Female	SNRA	62	66.7	$X^2=0.90$	31	33.3	$X^2=2.37$
	SPRA	73	78.5	$P>0.05$	20	21.5	$P>0.05$
Male	SNRA	23	71.9	$X^2=0.02$	9	28.1	$X^2=0.06$
	SPRA	24	75.0	$P>0.05$	8	25.0	$P>0.05$
Total	SNRA	85	68.0	$X^2=0.79$	40	32.0	$X^2=2.12$
	SPRA	97	77.6	$P>0.05$	28	22.4	$P>0.05$

Table 3. Correlation between prognosis and duration of RA (in years), regarding serostatus

Duration of RA	SNRA				SPRA			
	Poor		Good		Poor		Good	
	N	%	N	%	N	%	N	%
1-10	61	62.2	37	37.8	79	75.2	26	24.8
>10	24	88.9	3	11.1	18	90.0	2	10.0
Total	85	68.0	40	32.0	97	77.6	28	22.4
Correlation	$r=0.32$		$p<0.01$		$r=0.22$		$p<0.05$	

Table 4. Correlation between prognosis and age of RA, regarding serostatus

Age	SNRA				SPRA			
	Poor		Good		Poor		Good	
	N	%	N	%	N	%	N	%
25-34	15	17.6	6	15.0	11	11.3	7	25.0
35-44	11	12.9	9	22.5	18	18.6	6	21.4
45-54	34	40.0	12	30.0	31	32.0	9	32.1
55-60	25	29.4	13	32.5	37	38.1	6	21.4
Correlation	r=0.01		P>0.05		r=0.18		P<0.05	

p<0.05). Results showed that the longer the duration of illness, the more frequent the appearance of poor prognosis.

Discussion

The prognosis for the patient with newly diagnosed rheumatoid arthritis (RA) has dramatically changed over the last two decades (21,22). Remission has become a realistic goal in the management of RA, particularly in early disease (23). According to Van Schaardenburg D. et al. (24), the retrospective follow up study in a sample of adult patients with RA reports more disease activity in seropositive patients.

While, Knijff DE. et al. (25) consider RF as disease activity parameter in patients with RA and there is a constant relation between disease activity and radiological damages, on the other hand, Schmidt KL. (26) thinks that there is no correlation between disease activity and RF. There are patients with severe progredient progress of the disease, with low titers of RF and vice versa.

Similarly it was found by a survey conducted in 1000 patients with RA; the detection of rheumatoid factors should be considered useless in predicting the course of disease as long as titers remain stable (27), while elevated PCR or ERS levels can be considered more helpful in this regard. Approximately in two thirds of all of our examinees was found poor prognosis, although more pronounced in seropositive but not at the level of statistical significance.

Our observations are related to the data of other authors, that seropositivity leads to a poor prognosis of RA (13,20,28,29,30,31,32). In our data we found that the duration of the disease is specific prognostic sign for patients of both groups, and age only for seropositive patients. These findings do not match those of Choy EH. et al. (13), who as nonspecific prognostic sign consider age and duration of illness, whereas the presence of early erosive changes, the higher titer of RF, high levels of PCR and high values of disease activity as specific signs.

In seronegative subset was recorded a tendency of increasing appearance of poor prognosis according to age, but with a high variability (table 4). The frequent appearance of poor prognosis, was amongst the oldest age groups [45 to 54 presence 34 (40%), 55 to 60 presence 25 (29.4%)] and no correlation was found between these parameters ($r = 0.01$, $p > 0.05$).

In seropositive subset, increasing rate of poor prognoses was ongoing continual, and also more pronounced in old age [31 (32.0%) in age group 25 to 34, and 37 (38.1%) in age group 55 to 60.

In this case, the estimated correlation coefficient is high and positive ($r = 0.18$, $p < 0.05$) which means that, with increasing age increases the chance of a poor outcome (increases the possibility of the appearance of poor prognosis).

Yamada A. (12) findings associated with duration of disease are consistent with our data, but he has found that to predict poor prognosis in early stage of AR there are several other factors such as disease activity ERS, PCR, high RF titers, male gender and vaskulitis. With these estimates agrees Combe et al. (19) and Scott DL. et al. (29).

According to Masi AT. et al. (33) the following entry factors were found to correlate significantly with a better outcome: maleness, acute onset under age 30, less swollen upper joints, and negative RF. On the other hand, Mozaires B. (34), above mentioned factors does not consider as valid prognostic indicators. Jansen LM. et al. (35), Bas S. et al. (36) claim that the prognostic values of anti-PCC, can predict milder seronegative form of the disease.

As far as Konečni J. et al. (37) have confirmed that when seropositive patients turn into seronegative have better prognosis than those that remain always seropositive, while Tuomi T. et al. (38) have opposite opinion about this issue.

Our data, in terms of age and functional disability, are in complete agreement with the findings of Sherrer YS. et al. (39), Schmidt M. et al. (40) and partly with those of Smedstad LM. et al. (41), who, in their study on 706 RA patients, with disease duration of 4 or <4 years, have found that sex, ERS and disease duration have correlated with functional disability while, for age, education and FR have not found a statistically significant difference.

The same authors emphasize that in cases of early onset arthritis, female gender correlates significantly with functional disability but not with FR. However, Papadopoulos IA. et al. (42), van Schaardenburg D. et al. (24), van Zeben D. et al. (43) claim that seropositive patients end up with the most limited functional abilities.

Conclusion

Course with "remissions and exacerbations", progressive continual course and bad prognoses, are more present in seropositive group of patients, without significance re-

garding serostatus. Duration of the disease is a specific prognostic sign for both subsets, while age is only a specific prognostic sign for the seropositive.

Literature

1. Tant L, Steinfeld S. Anti-CCP antibody test: diagnostic and prognostic values in rheumatoid arthritis. *Rev Med Brux* 2006 Mar-Apr;27(2):95-8.
2. Rozman B. Natural course of rheumatoid arthritis. *Reumatizam* 1997;Suppl 45.
3. Wolfe F, Ross K, Hawley DJ, Roberts FK. The prognosis of rheumatoid arthritis and undifferentiated polyarthritis syndrome in the clinic: a study of 1141 patients. *J Rheumatol* 1993;20(12):2005-9.
4. Lawrence JC, Kellegren JH. Population studies in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1956 Mar;15(1):1-11.
5. Behrend T. *The course of rheumatic diseases and their particular clinical features in relation to age and sex*. Bern: Hans Huber Publ. 1985:11-27.
6. Vlieland T, Buitenhuis N, van Zeben D, Vandenbroucke J, Breedveld F, Hazes J. Sociodemographic factors and the outcome of rheumatoid arthritis in young women. *Ann Rheum Dis* 1994;53:803-6.
7. Pincus T. Clinical observations often provide more accurate information concerning the longterm natural history and results of treatment for rheumatoid arthritis than structured research studies. *Rheumatol Europe* 1995;Suppl 2:179-84.
8. Aho K, Palosuo T, Knekt P, Alha P, Aromaa A, Heliovara M. Serum C-reactive protein does not predict rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27(5):1136-8.
9. Jansen LM, van der Horst-Bruinsma IE, van Schaardenburg D, Bezemer PD, Dijkmans BA. Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60(10):924-7.
10. Emery P. The disease course, prognosis and outcome of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Europe* 1995;Suppl 2:169-70.
11. Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39(Suppl 1):9-25.
12. Yamada A. Predictive factors of prognosis in rheumatoid arthritis. *Nippon Rinsho* 2002;60(12):2276-80.
13. Choy EH, Scott DL. Prognostic markers in rheumatoid arthritis and classification of antirheumatic therapies. *Drugs* 1995;50 (Suppl 1):15-25.
14. Popović M. et al. *Reumatične i srodne bolesti*. Beograd: INFOhome d.o.o. 2000:111-38.
15. Emery P. *How to Manage Rheumatoid Arthritis*. Leeds: Hospital Trust. 2000:3-47.
16. Otsa K, Tammaru M, Vorobjov S, Esko M, Pärsik E, Lang K. The prevalence of rheumatoid arthritis in Estonia: an estimate based on rheumatology patients' database. *Rheumatol Int* 2013 Apr;33(4):955-8.
17. Verstappen SM, Symmons DP. What is the outcome of RA in 2011 and can we predict it? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011 Aug;25(4):485-96.
18. Gascon MD, Leroux D. Statistique de morbidite dans les établissements d'hospitalisation publics: annees 1975-1976. *Santé et sécurité sociale: statistiques et commentaires* 1980;1:5-100.
19. Combe B. Course, follow-up and prognosis of rheumatoid polyarthritis. *Rev Prat* 1997;47(18):2017-21.
20. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arth Rheumat* 1988 Mar;31(3):315-24.
21. Gramling A, O'Dell JR. Initial management of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2012 May;38(2):311-25.
22. Taylor P, Gartemann J, Hsieh J, Creeden J. A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis. *Autoimmune Dis* 2011;2011:815038.
23. Zeidler H. The need to better classify and diagnose early and very early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2012 Feb;39(2):212-7.
24. van Schaardenburg D, Hazes JM, de Boer A, Zwinderman AH, Meijers KA, Breedveld FC. Outcome of rheumatoid arthritis in relation to age and rheumatoid factor at diagnosis. *J Rheumatol* 1993;20(1):45-52.
25. Knijff-Dutner, Drossaers-Bakker W, Verhoeven A, van der Sluijs Veer G, Boers M, van der Linden S, van de Laar M. Rheumatoid factor measured by fluoroimmunoassay: a responsive measure of rheumatoid arthritis disease activity that is associated with joint damage. *Ann Rheum Dis* 2002;61(7):603-7.
26. Schmidt KL. Mjesto seroloških pretraga u DD konceptu reumatoloških bolesti. *Reumatizam* 1987;34(1-6):67.
27. Keitel W, Gunther H. The clinical and prognostic importance of IgM rheumatoid factors. *Allerg Immunol (Leipz)* 1976;22(3):307-10.
28. Weyand CM, Goronzy JJ. Inherited and noninherited risk factors in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7(3):13-206.
29. Scott DL, Smith C, Kingsley G. Joint damage and disability in rheumatoid arthritis: an updated systema-

- tic review. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(5 Suppl 31): S20-S7.
30. Woolf AD, Hall ND, Goulding NJ, Kantharina B, Maymo J, Evison G, Maddison PJ. Predictors of the long-term outcome of early synovitis: a 5-year follow-up study. *Br J Rheumatol* 1991;30(4):251-4.
31. Morgan GJ Jr, Chow WS. Clinical features, diagnosis and prognosis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1993;5(2):184-90.
32. Jacobsson LT, Knowler WC, Pillemer S, Hanson RL, Pettitt DJ, Nelson RG, del Puente A, McCance DR, Charles MA, Bennett PH. Rheumatoid arthritis and mortality. A longitudinal study in Pima Indians. *Arthritis Rheum* 1993;36(8):1045-53.
33. Masi AT, Maldonado-Cocco JA, Kaplan SB, Feigenbaum SL, Chandler RW. Prospective study of the early course of rheumatoid arthritis in young adults: comparison of patients with and without rheumatoid factor positivity at entry and identification of variables correlating with outcome. *Semin Arthritis Rheum* 1976;4(4):299-326.
34. Mozaires B, Contragrel A. Rheumatoid arthritis modern treatments. *Acta rheuma Port* 1995;72:23-9.
35. Jansen LM, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma I, van der Stadt RJ, de Koning MH, Dijkmans BA. The predictive value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in early arthritis. *J Rheumatol* 2003;30(8):1691-5.
36. Bas S, Genevay S, Meyer O, Gabay C. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003;42(5):677-80.
37. Konečni J. et al. *Klinička reumatologija*. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga. 1984:153-68.
38. Tuomi T, Aho K, Palosuo T, Kaarela K, von Essen R, Isomaki H, Leirisalo-Repo M, Sarna S. Significance of rheumatoid factors in an eight-year longitudinal study on arthritis. *Rheumatol Int* 1988;8(1):6-21.
39. Sherrer YS, Bloch DA, Mitchell DM, Young DY, Fries JF. The development of disability in rheumatoid arthritis. *Arth Rheum* 1983;26:500-44.
40. Schmitt M, Kolle U, Stockel K. et al. Pharmacokinetic profile of tenoxicam in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Rheum Inflamm* 1985;8:60-9.
41. Smedstad LM, Moum T, Guillemin F, Kvien TK, Finch MB, Suurmeijer TP, van den Heuvel WJ. Correlates of functional disability in early rheumatoid arthritis: a cross-sectional study of 706 patients in four European countries. *Br J Rheumatol* 1996;35(8):746-51.
42. Papadopoulos IA, Katsimbri P, Katsaraki A, Teme-konidis T, Georgiadis, Drosos AA. Clinical course and outcome of early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2001;20(5):205-10.
43. van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, van der Voort EA, Breedveld FC. Clinical significance of rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis: results of a follow up study. *Ann Rheum Dis* 1992;51(9): 1029-35.

Višnja Prus¹
Dražen Bedeković¹
Jasminka Milas-Ahić¹
Roberta Višević¹
Branko Šegec¹
Zlatica Jukić²
Ljiljana Perić³

¹Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Osijek
²Odjel za dermatovenerologiju
Klinika za dermatologiju i venerologiju
Klinički bolnički centar Osijek
³Klinika za infektologiju
Klinički bolnički centar Osijek

Antisintetaza sindrom - prikaz bolesnice

Antisynthetase syndrome - a case report

Adresa za dopisivanje:

dr.sc. Višnja Prus
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Osijek
Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek
prus1@net.hr

Sažetak

U dvadesetosmogodišnje bolesnice s dominirajućim znacima polimiozitisa i zahvaćanjem plućnog intersticija s pozitivnim nalazom anti-Jo1 protutijela postavljena je sumnja na antisintetaza sindrom. Tijekom sljedeća tri mjeseca pojavile su se ragade i ulceracije na vršcima prstiju. U kasnijem tijeku bolesti javila se slika miješane bolesti vezivnog tkiva udružene s intersticijskom plućnom bole-

sti uz dominirajuću sliku sistemske skleroze. Liječena je glukokortikoidima uz imunosupresivnu terapiju na koju je stanje uglavnom bilo stabilno, bez značajnije progresije plućnih promjena. Rana dijagnoza i liječenje antisintetaza sindroma utječu na povoljniji tijek i ishod bolesti. Preduvjet za navedeno su dobro definirani dijagnostički kriteriji uz procjenu stanja i adekvatan izbor terapije.

Ključne riječi

antisintetaza sindrom, polimiozitis, dermatomiozitis, miješana bolest vezivnog tkiva, anti-Jo1 antitijela

Summary

Twenty-eight year-old woman with predominant signs of polymyositis, pulmonary interstitium involvement and with positive anti-Jo1 antibodies was suspected for antisynthetase syndrome. Over the next three months sores and ulcerations have appeared at the fingertips. In the later course of the disease clinical picture of mixed connective tissue disease associated with interstitial lung disease, with a dominant picture of systemic scler-

osis have emerged. She was treated with glucocorticoides and immunosuppressive therapy. Patient condition was mostly stable, without significant progression of lung lesions. Early diagnosis and treatment antisynthetase syndrome significantly contributes to more favorable course and outcome of disease. A prerequisite for that are well-defined diagnostic criteria and an appropriate choice of treatment.

Keywords

antisynthetase syndrome, polymyositis, dermatomyositis, mixed connective tissue disease, anti-Jo1 antibody

Uvod

Antisintetaza sindrom je kao zaseban entitet opisan 1990. godine u bolesnika koji su bolovali od polimiozitisa i intersticijske bolesti pluća, a imali su antitijela usmjerena na aminoacil transfernu RNA sintetazu (1,2). Točne definicije antisintetaza sindroma nema, a klinička obilježja uključuju polimiozitis ili dermatomiozitis, difuznu intersticijsku bolest pluća, poliartritis, Raynaudov fenomen i pucanje zadebljale kože na vrhovima prstiju (mehaničarska ruka) (1-10). Među kliničkim obilježjima najčešća je intersticijska bolest pluća koja se javlja u više od 70 % bolesnika i predstavlja glavno kliničko obilježje koje je uz pozitivna antitijela neophodno za postavljanje dijagnoze (1-10). Intersticijska bolest pluća najznačajnije utječe na ishod i prognozu antisintetaza sindroma i njena nazočnost povezana je s 40 % većom smrtnosti bolesnika (1,3). Intersticijska bolest pluća u antisintetaza sindromu ne razlikuje se od intersticijske bolesti pluća

u drugim bolestima vezivnog tkiva (3). Za postavljanje dijagnoze antisintetaza sindroma nužno je dokazati postojanje antitijela usmjerenih na sintetaza enzime. Do sada je otkriveno najmanje osam antitijela koja su povezana s pojavom antisintetaza sindroma od kojih je najčešće anti-Jo1 antitijelo (1,3,11,12,13). 3-8 % bolesnika s antisintetaza sindromom manifestira se kao mješovita bolest vezivnog tkiva, koja uključuje reumatoidni artritis, sistemski eritemski lupus, sklerodermiju i Sjögrenov sindrom (10). Plućne komplikacije intersticijske bolesti pluća u polimiozitisu, dermatomiozitisu, miješanoj bolesti vezivnog tkiva i antisintetaza sindromu su vodeći uzrok komplikacija i smrtnosti, najčešće zbog zatajenja respiracije, sekundarne plućne hipertenzije i (ili) razvoja plućnog srca (4,5), stoga je od iznimne važnosti rano otkrivanje i liječenje intersticijske plućne bolesti u ovih bolesnika.

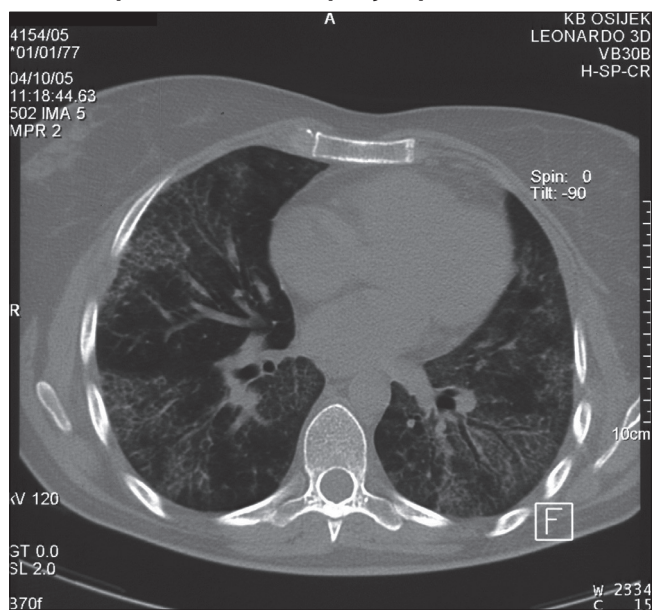
Prikaz bolesnice

Dvadesetosmogodišnja bolesnica, s pozitivnom obiteljskom anamnezom za bolest vezivnog tkiva, koja je do dolaska u našu ustanovu liječena radi primarnog steriliteta, hospitalizirana je na Odjelu za plućne bolesti KBC Osijek zbog sumnje na pneumoniju. Vodeći simptomi bili su: višednevni suhi kašalj, zaduha, febrilitet, brzo umaranje, značajan gubitak tjelesne mase, bolovi i slabost u mišićima gornjih i donjih udova uz hladnoću okrajina, periorbitalni edemi uz crvenilo vijeđa. Raynaudov fe-

nomen bio je tek naznačen. Radiogram torakalnih organa je potvrdio (otkrio) bilateralne infiltrate bazalnih područja pluća koji su tek djelomično regradirali na primjenu antibiotske terapije. Zbog sumnje na autoimunu bolest daljnja dijagnostička obrada i liječenje nastavljeno su u Kliničkom odjelu za reumatologiju, alergologiju i kliničku imunologiju.

Nalazi kod postavljanja dijagnoze bili su: sedimentacija eritrocita (SE) 43, C-reaktivni protein (CRP) 9,09, normalne vrijednosti crvenih krvnih stanica, diferencijalna krvna slika - nezreli neutrofilni 11 %, kreatin kinaza (CK) 1551, aldolaza 50, laktat dehidrogenaza (LDH) 353, aspartat amino transferaza (AST) 94, alanin amino transferaza (ALT) 84, antitijela na peroksidazu štitnjače (TPO) 1449, normalne vrijednosti hormona štitnjače (FT3, FT4, TSH); citološki nalaz štitnjače ukazuje na postojanje kroničnog limfocitarnog tireoiditisa, "anti-nuclear factor" (ANF) 1:100 točkaste i citoplazmatske florescencije, pozitivni "extractible nuclear antigene" (ENA) screening s visoko pozitivnom vrijednosti anti-Jo1 antitijela 42,2. Radiogram torakalnih organa: obostrano bazalno, više lijevo perzistirajuće inhomogeno zasjenjenje. Nalaz kompjutorizirane tomografije toraksa je pokazivao u području intersticija difuzno u bazalnim dijelovima te mjestično gotovo u dvije trećine pluća izrazito inhomogenu strukturu sa umnoženim vezivnim tkivom sa peribronhalnom fibrozom. (slika 1,2,3.) Nalaz spirometrije upućivao je na restriktivne smetnje ventilacije visokog stup-

Slika 1. CT pluća - horizontalni presjek: plućna fibroza



nja uz negativan Ventolinski test. Nalaz bronhoskopije je bio uredan. Nalaz elektromioneurografije je ukazivao na srednje tešku leziju korjena L5, S1 te umjerenu radikularnu leziju korjena C7, Th1; nalaz na gornjim i donjim udovima pokazivao je afekciju mišića u sklopu sistemske bolesti, te znakove polifazije. Bolesnica nije pristala na planiranu biopsiju mišića.

Obrada štitnjače pokazala je postojanje kroničnog limfocitnog tireoiditisa. Nije dokazan mogući paraneoplastični proces.

Na temelju kliničkih i laboratorijskih parametara uz EMNG mišića detektiran je polimiozitis uz intersticijsku bolest pluća, a uz prisutna anti-Jo1 antitijela postavljena je dijagnoza antisintetaza sindroma.

Uz antibiotsku terapiju uključeni su i glukokortikoidi u dozi od 1 mg/kg tjelesne težine. Na primjenjenu terapiju došlo je do poboljšanja općeg stanja, regresije kliničkih simptoma uz postupnu normalizaciju laboratorijskih parametara. Liječenje glukokortikoidima uz postupno snižavanje doze nastavljeno je ambulantno. Nastavljeno je praćenje plućnih promjena putem radioloških nalaza koji su potvrdili perzistiranje difuznih intersticijskih promjena u bazalnim dijelovima pluća (umnoženo intersticijsko vezivno tkivo s peribronhalnom fibrozom i zadebljanjem glavnih bronha).

Nakon tri mjeseca praćenja došlo je do pogoršanja bolesti uz pojavu ragada i ulceracija na vršcima prstiju - mehaničarske ruke, alopecije, kožnih promjena uz visoke upalne laboratorijske parametre i pozitivne imunološke laboratorijske parametre.

U fazi pogoršanja: anti Jo1 antitijela 77,8, CPK 3288, LDH 691, parcijalni tlaka kisika (pO_2) 60 mm Hg, saturacija hemoglobina (SaHgb) 90 %. Spirometrija: restriktivne poremećaji ventilacije visokog stupnja, forsirani vitalni kapacitet (FVC) 29 %, forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV1) 39, razidualni volumen (RV) 83 %. Ultrazvuk srca pokazao je održanu globalnu i segmentalnu sistoličku funkciju lijeve klijetke, pulmonalnu hipertenziju umjerenog stupnja - 50mm Hg, uredan perikard.

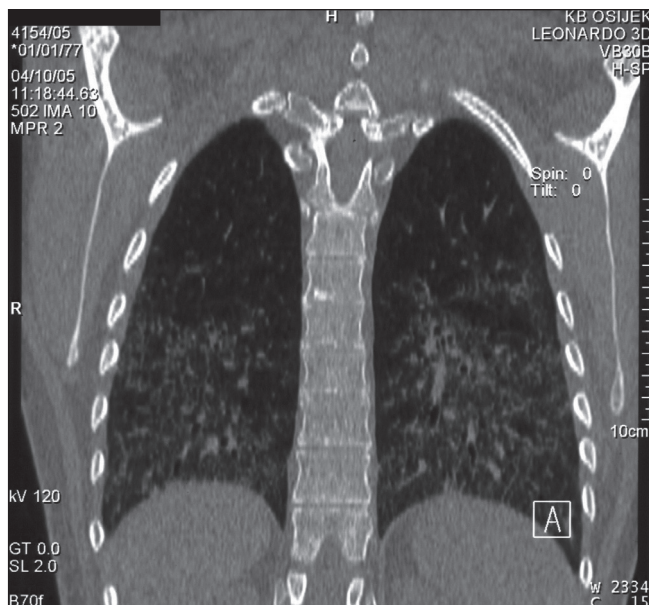
Zbog nedostatne imunosupresije uz glukokortikoide uključen je i azatioprim. Nakon primjenjene terapije došlo je postupno do remisije.

Nalazi u remisiji: SE 5, leukociti 15,8, LDH 258, CPK, AST, ALT, GGT su bili normalni, ANF negativan, anti ds-DNA antitijela 10, anti Jo1 antitijela 64. Radiogram torakalnih organa: blaža regresijska dinamika intersticijskih promjena obostrano, posebice u srednjim plućnim poljima. Desna

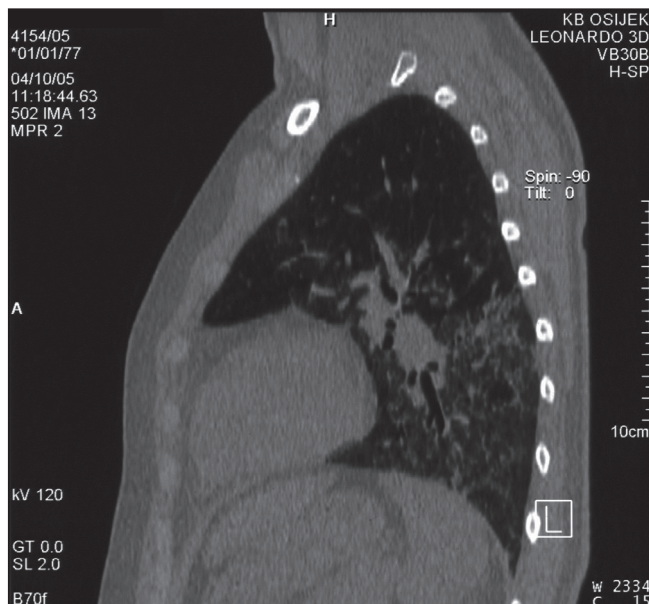
Rasprava

Najčešći oblik antisintetaza sindroma uključuje nazočnost anti-Jo1 antitijela, intersticijske bolesti pluća, upalne bolesti mišića i u brojnim slučajevima vrućicu, poliartritis, Raynaudov fenomen i zadebljanu ispucalu kožu na

Slika 2. CT pluća - horizontalni presjek frontalna rekonstrukcija: plućna fibroza



Slika 3. CT pluća - sagitalna rekonstrukcija: plućna fibroza



arterija pulmonalis doima se užeg lumena. Nalaz spirometrije: restriktivne smetnje ventilacije manjeg stupnja. Nastavljeno je redovito ambulantno praćenje kliničkog stanja, lab. parametara, rtg. nalaza i plućne funkcije. Uz odgovarajuću imunosupresiju stanje bolesnice je bilo stabilno, ali uz trajnu umjerenu ograničenost u obavljanju osnovnih tjelesnih aktivnosti uz perzistenciju umjerene plućne hipertenzije i restriktivnih ventilacijskih promjena.

prstima (mehaničarske ruke) (1-10). Intersticijska bolest pluća je glavno kliničko obilježje i uglavnom se opisuje kao "atipična intersticijska pneumopatija" slična intersticijskoj plućnoj fibrozi u progresivnoj sistemske sklerozi

i predstavlja glavni prognostički faktor ishoda bolesti (3-10). Patogenetski mehanizmi nastanka antisintetaza sindroma za sada su nepoznati (1,3). Do sada je otkriveno najmanje osam različitih autoantitijela usmjerenih na enzime sintetaze koje imaju ključnu ulogu u sintezi proteina putem kataliziranja acetilacije tRNA (1,3,11,12,12). Anti-Jo1 antitijelo je pronađeno u 10-40 % bolesnika s polimiozitisom, 2-10 % s dermatomiozitisom i 3-8 % bolesnika s miješanom bolesti vezivnog tkiva. Ostala antitijela povezana s antisintetaza sindromom nađena su u 1-5 % slučajeva ovih bolesti uključuju: anti-PL7, anti-PL12, anti-OJ, anti-EJ, anti-KS, anti-Ha i anti-Zo (1,3,7,8,11,12,13).

U prikazane bolesnice na temelju kliničke slike, laboratorijskih i radioloških pokazatelja, nalaza elektromiografije rano je postavljena dijagnoza antisintetaza sindroma s pozitivnim anti-Jo1 antitijelom. Vodeći simptomi pri javljanju u našu ustanovu bile su plućne manifestacije intersticijske bolesti pluća (do tada neprepoznate) komplicirane pneumonijom. Iako biopsija pluća nije učinjena, radiološki, spirometrijski i bronhoskopski nalazi, nakon razriješenja pneumonije, upućivali su na intersticijsku bolest pluća u sklopu antisintetaza sindroma. U kasnijem praćenju plućne manifestacije bile su glavni razlog komplikacija i hospitalizacija. Dijagnostičke testove na ostala antitijela povezana s antisintetaza sindromom nismo bili u mogućnosti učiniti.

Liječenje upalnog polimiozitisa i intersticijske plućne bolesti do sada još nije standardizirano u antisintetaza sindromu uz izuzetak glukokortikoida, za koje se čini da kontroliraju zglobne, mišićne i konstitucionalne simptome, kao i neke oblike plućne bolesti, uz dodatnu imunosupresivnu terapiju u težim slučajevima, a sporadično i biološku te-

rapiju (1,3,4). Inicijalo je započeto liječenje visokim dozama glukokortikoida uz postepeno smanjivanje doze. Zbog brzog razvoja plućnih komplikacija bilo je potrebno uvesti dodatnu imunosupresivnu terapiju azatioprimom. Joffe i sur. u studiji koja je obuhvaćala 143 bolesnika s idiopatskim upalnim miozitisom, od čega 34 s antisintetaza sindromom i pozitivnim anti-Jo-1, pokazali su nezadovoljavajući odgovor bolesnika na liječenje metotreksatom i azatioprimom uz glukokortikoide (3). U prikazane bolesnice kombinirano liječenje glukokortikoidima i azatioprimom postiglo je zadovoljavajuću remisiju bolesti, uz jednu egzacerbaciju s dominantnim plućnim simptomima tijekom tri godine liječenja. Zbog nuspojava tijekom liječenja azatioprim zamijenjen je s metotrexatom koji je također postigao zadovoljavajuću imunosupresiju.

Tijekom diferencijalno-dijagnostičke obrade plućnih bolesnika sa zahvaćanjem intersticija i kliničkom slikom koja upućuje na moguću bolest vezivnog tkiva, osobito uz postojanje polimiozitisa, dermatomiozitisa i elemenata preklapanja potrebno je isključiti (ili potvrditi) mogući antisintetaza sindrom. Rano prepoznavanje i liječenje antisintetaza sindroma, kao u prikazanoj bolesnici, ključno je za sprečavanje razvoja ireverzibilne plućne fibroze koja je glavni uzroka loše prognoze i smrtnog ishoda. Definiranje standardiziranog načina dijagnosticiranja i liječenja antisintetaza sindroma i dalje predstavlja izazov za budućnost. Pojavnost i dokazivanje specifičnih protutijela u antisintetaza sindromu te njihova detekcija i korištenje u rutinskom radu obećavaju točniju i bržu dijagnozu pojedinih kliničkih entiteta kao i bolje razumijevanje patoloških zbivanja (13), a uvođenje bioloških lijekova u terapiju otvara nove mogućnosti u liječenju i prognozi bolesti.

Literatura

1. Novak S. Antisintetaza sindrom. *Reumatizam* 2012;59(2):53-57.
2. Marguerie C, Bunn CC, Beyon HL. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Q J Med* 1990;77(282):1019.
3. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Grolleau JY, Cherin P. Antisynthetase syndrome. *Joint Bone Spine* 2003;70:161.
4. Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, Lundberg IE, Torling G. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:297.
5. Fathi M, Lundberg IE. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17(6):701.
6. Yang CJ, Sheu CC, Ou TT, Hwang JJ, Huang MS. Combined lung fibrosis and 'mechanic's hand': a clinical diagnostic clue to amyopathic antisynthetase syndrome. *Respirology* 2008 Jun;13(4):611.
7. Kalluri M, Sahn SR, Oddis CV. et al. Clinical profile of anti-PL-12 autoantibody. *Chest* 2009 Jun;135(6):1550.
8. Limaye VS, Cassidy J, Scott G, Roberts-Thompson PJ, Gillis D. Anti Ro52 antibodies, antisynthetase antibodies, and antisynthetase syndrome. *Clin Rheumatol* 2008 Apr;27(4):521.
9. Gomard-Mennesson E, Fabien N, Cordier JF, Ninet J, Tebib J, Rousset H. Clinical significance of anti-histidyl-tRNA synthetase (Jo1) autoantibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2007 Aug;1109:414.
10. Plastiras SC, Soliotis SC, Vlachoyiannopoulos P, Tzelepis GE. Interstitial lung disease in a patient with antisynthetase syndrome and no myositis. *Clin Rheumatol* 2007 Jan;26(1):108.
11. Hirakata M, Suwa A, Takada T. et al. Clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase. *Arthritis Rheum* 2007 Apr;56(4):1295.
12. Ghirardello A, Zampieri S, Tarricone E. et al. Clinical implications of autoantibody screening in patients with autoimmune myositis. *Autoimmunity* 2006 May;39(3):217.
13. Prus V, Bedeković D. Laboratorijska dijagnostika polimiozitisa/dermatomiozitisa. *Reumatizam* 2012(59):27-30.

Dijana Perković¹
Sandra Mihaljević²
Daniela Marasović Krstulović¹
Katarina Borić¹
Dušanka Martinović Kaliterna¹

¹Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split
²Odjel interne medicine
Opća bolnica "Hrvatski ponos" ♦ Knin

Paraneoplastična hipertrofična osteoartropatija

Paraneoplastic hypertrophic osteoarthropathy

Adresa za dopisivanje:

dr. Dijana Perković

Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split
Šoltanska 1 ♦ 21000 Split
dijana.perkovic@hotmail.com

Sažetak

Hipertrofična osteoartropatija je klinički sindrom obilježen pojavom zadebljanih (batićastih) prstiju, povećanjem ekstremiteta, bolovima i oticanjem stopala te simetričnim periostitisom koji zahvaća duge kosti gornjih i donjih udova. Rijetko

se javlja kao paraneoplastički sindrom u sklopu primarnog ili metastatskog karcinoma pluća. Prikazujemo 39-godišnju bolesnicu s artritismom i paraneoplastičnom hipertrofičnom osteoartropatijom u sklopu adenokarcinoma pluća.

Ključne riječi

hipertrofična osteoartropatija, artritis, adenokarcinom pluća

Summary

Hypertrophic osteoarthropathy is a syndrome presenting with clubbing, limbs enlargement, pain and swelling of foot and long bones osteitis. Hypertrophic osteoarthropathy is a rare paraneoplastic syndrome in the pa-

tients with primary or metastatic lung cancer. We report 39-year old female patient who presented with arthritis and paraneoplastic hypertrophic osteoarthropathy revealing lung adenocarcinoma.

Keywords

hypertrophic osteoarthropathy, arthritis, lung adenocarcinoma

Uvod

Hipertrofična osteoartropatija (HOA) je klinički sindrom obilježen pojavom zadebljanih (batićastih) prstiju, po-

većanjem ekstremiteta, bolovima i oticanjem stopala te simetričnim periostitisom koji zahvaća duge kosti gor-

njih i donjih udova (1). Primarna HOA ili pahidermo-periostoza (sindrom Touraine-Solente-Golé) je rijetka nasljedna autosomno dominantna bolest koja se javlja većinom u pubertetu, rjeđe već u prvoj godini života. Uz navedeno, za primarnu HOA su karakteristične kožne promjene (tanka naborana koža- cutis verticis gyrata) i prekomjerno znojenje što u sekundarnim oblicima bolesti ne nalazimo. Daleko češća je sekundarna HOA ili hipertrofična pulmonalna osteoartropatija (sindrom Marie-Bamberger) koja je najčešće povezana s kongenitalnim kardiološkim bolestima, supurativnim plućnim bolestima (bronhiektazije, empijem, absces, cistična fibroza) i intratorakalnim malignomima, od kojih se 80 %

odnosi na primarni ili metastatski karcinom pluća. (2,3) Patogeneza primarne i sekundarne HOA nije razjašnjena. Novija istraživanja upućuju na značajnu ulogu čimbenika rasta porijeklom iz trombocita (platelet-derived growth factor, PDGF) koji zajedno s transformirajućim faktorom β stimulira fibroblaste potičući stanični rast i sintezu kolagena. U primarnoj i sekundarnoj HOA pronađena je povišena razina antigena von Willebrandova faktora (2,4). Najnovije istraživanje je identificiralo gen odgovoran za razgradnju prostaglandina E2 kao uzrok idiopatske HOA što bi u budućnosti moglo dovesti do prepoznavanja zajedničkih biomarkera uključenih u progresiju tumora i nastanak HOA (5).

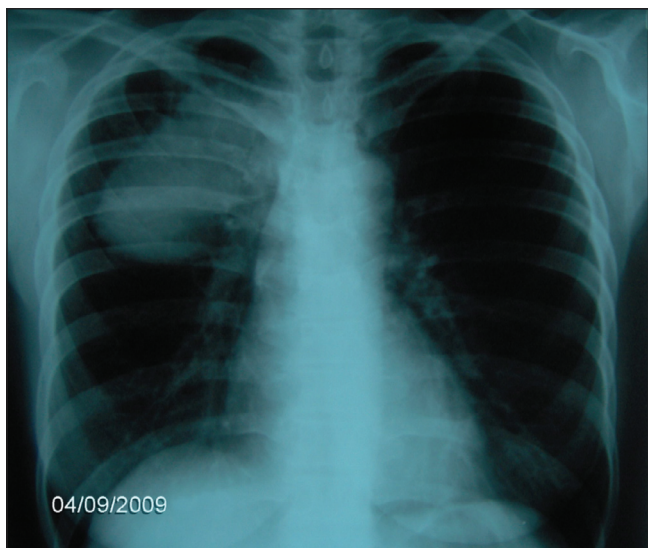
Prikaz bolesnice

Bolesnica u dobi od 39 godina javila se na pregled u reumatološku ambulantu u srpnju 2008. godine zbog bolova i oticanja oba koljena i lijevog nožnog palca te bolova u kukovima praćenih tresavicom i porastom tjele-

Slika 1. Batićasti prsti ručja



Slika 2. Rendgenska snimka torakalnih organa



sne temperature do 38°C. Preporučena joj je obrada koju nije prihvatila.

U lipnju 2009. godine ponovno se javlja na pregled zbog oticanja metakarpofalangealnih (MCP) zglobova obje ruke bez prethodno preporučenih pretraga. Ponovno je indicirana hospitalizacija i klinička obrada koju nije pristala zbog sumnje na trudnoću i obiteljske okolnosti.

U rujnu 2009. godine pristaje na hospitalizaciju.

U anamnezi navodi podatak o operaciji tetiva lijeve šake 2008. godine. Dugogodišnji je pušač. Menstrualni ciklus, stolica i mokrenje su bili uredni. U fizikalnom statusu kod prijema uz febrilitet od 38°C uočena je oteklina MCP zglobova, oba koljena te batićasti prsti ručja (slika 1).

U laboratorijskim parametrima bilježe se povišene vrijednosti reaktanata upale SE 55 mm (referentna vrijednost 4-24 mm/3,6 ks), CRP 131,6 mg/L (referentna vrijednost <5,0 mg/L), fibrinogen 7,9 g/L (referentna vrijednost 1,8-3,5 g/L) uz leukocitozu $L 21,49 \times 10^9/L$ (referentna vrijednost $3,4-9,7 \times 10^9/L$) i mikrocitnu anemiju s Hgb 98 g/L (referentna vrijednost 119-157 g/L), Hct 0,350 L/L (referentna vrijednost 0,356-0,470 L/L), MCV 74 fL (83,0-97,2 fL) te blagu hiperkalcijemiju Ca 2,66 mmol/L (referentna vrijednost 2,14-2,53 mmol/L). Ostali biokemijski parametri, imunoelektroforeza bjelančevina i komplement su bili uredni. Razina hormona štitnjače i parathormona su bile u granicama normale.

Osim povišenih vrijednosti CEA 11,9 $\mu\text{g/L}$ (referentna vrijednost 0-3,00 $\mu\text{g/L}$) nalaz ostalih traženih tumorskih biljega (NSE, CYFRA, CA 19-9) bio je u referentnim granicama. Odmah po prijemu učinjena je rendgenska snimka torakalnih organa na kojoj je opisano homogeno oštro ograničeno zasjenjenje promjera oko 5 cm u gornjem plućnom polju straga. (slika 2)

Potvrđena je klinička sumnja na zloćudno zbivanje te je nastavljena dalja pulmološka obrada. S obzirom da je bolesnica odbijala fiberbronhoskopiju učinjena je punkcija

promjene pod kontrolom CT-a. Citološki nalaz je odgovarao adenokarcinomu. Ultrazvučno i CT-om trbuha su

potvrđene multiple presadnice u jetri. Bolesnica je odbila dalje liječenje.

Rasprava

Prikazana je bolesnica s hipertrofičnom osteoartropatijom u koje je zbog kliničkog tijeka postavljena sumnja na reaktivno upalno zbivanje. Zbog nesuradljivosti bolesnice dijagnostička obrada je obavljena sa zakašnjenjem, tj. kada su uočene promjene na rukama u smislu hipertrofične osteoartropatije. Na žalost sumnja na maligni proces pluća potvrđena je već pri rendgenogramu prsišta.

Maligne neoplazme su povezane sa širokim rasponom reumatoloških poremećaja. Hipertrofična osteoartropatija (HOA) je rijedak i još uvijek nedovoljno razjašnjen paraneoplastični sindrom u podlozi kojeg je u najvećem broju slučajeva primarni ili metastatski karcinom pluća. (3,6,7) Ovisno o studijama "batičasti prsti" kao samostalan nalaz ili u sklopu HOA nađu se u manje od 1 % do 5 % bolesnika s karcinomom pluća (8,9,10).

Zanimljivo je da se u naše bolesnice razvila klinička slika reaktivnog artritisa četrnaest mjeseci prije utvrđivanja konačne dijagnoze. Kasnija pojava simetričnih promjena na zglobovima šaka upućivala je na reumatoidni artritis. Očito je da su navedene manifestacije bile dio paraneoplastičkog zbivanja. Stoga je važno istaknuti da rano postavljanje nedovoljno čvrste dijagnoze upalne reumatske bolesti može odgoditi pravovremeno prepoznavanje zloćudne bolesti.

Maligne kao i virusne bolesti mogu prouzročiti brojne aberacije imunološkog odgovora te se prezentirati simptomima koji upućuju na upalno reumatsko zbivanje. Ovim prikazom smo htjeli naglasiti važnost detaljnog fizikalnog pregleda i potrebe evaluacije maligne bolesti i u mladih osoba s nedovoljno jasnom slikom upalne reumatske bolesti.

Literatura

1. Poantă L, Parasca I, Fazakas E, Porojan M, Pais R, Boian L. Paraneoplastic hypertrophic osteoarthropathy: evaluation at 25 years after pneumectomy. *Pol Arch Med Wewn* 2009 Sep;119(9):603-6.
2. Langford C, Gilliland B. Arthritis associated with Systemic Disease and other Arthritides. U: Fauci AS, ur. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill Medical. 2008: 2181-3.
3. Albrecht S, Keller A. Postchemotherapeutic reversibility of hypertrophic osteoarthropathy in a patient with bronchogenic adenocarcinoma. *Clinical Nuclear Medicine* 2003 July;28(6):463-6.
4. Serafinella PC, Guarneri C, Borgia F, Vaccaro M. Pierre Marie-Bamberger syndrome (secondary hypertrophic osteoarthropathy). *Int J Dermatol* 2005 Jan;44(1):41-2.
5. Takiguchi Y. Osteoarthropathy. *Gan To Kagaku Ryoho* 2010 Jun;37(6):1011-4.
6. Hakkou J, Rostom, Bahiri R, Hajjaj-Hassouni N. Paraneoplastic rheumatic syndromes: report of eight cases and review of literature. *Rheumatol Int* 2012;32(6):1485-9.
7. Yao Q, Altman RD, Brahn E. Periostitis and hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: report of 2 cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2009 Jun;38(6):458-466.
8. Izumi M, Takayama K, Yabuuchi H, Abe K, Nakanishi Y. Incidence of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy associated with primary lung cancer. *Respirology* 2010;15(5):809-12.
9. Lommatzsch M, Julius P, Lück W, Bier A, Virchow JC. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy as a cue for NSCLC: four cases in the light of the current literature. *Pneumologie* 2012;66(2):67-73.
10. Ito T, Goto K, Yoh K. i sur. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy as a paraneoplastic manifestation of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5(7):976-80.

Ivan Marković¹
Melanie Ivana Čulo²
Ana Gudelj-Gračanin³
Jadranka Morović-Vergles³

¹Opća bolnica "Dr. Ivo Pedišić" ♦ Sisak
²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Zagreb

Mislimo li dovoljno na glutensku enteropatiju? - prikaz bolesnice

Gluten-sensitive enteropathy: a disease to take into consideration - a case report

Adresa za dopisivanje:
dr. Ivan Marković
Opća bolnica "Dr. Ivo Pedišić"
Josipa Jurja Strossmayera 59 ♦ 44000 Sisak
imarkoviczg@gmail.com

Sažetak

Glutenska enteropatija ili celijakija kronična je imunološki posredovana bolest tankog crijeva koja nastaje u genetski predisponiranih osoba kao posljedica ingestije glutena. Bolest se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi premda se najčešće očituje u ranom djetinjstvu te u trećem odnosno četvrtom desetljeću života. Klinički se može očitovati sindromom malapsorpcije koji je često i odsutan, blažim gastrointestinalnim tegobama, a mogu biti prisutne i brojne ekstraintestinalne manifestacije. U radu smo prikazali 43-godišnju bolesnicu u koje su domini-

rale migrirajuće artralgijske, umor, sideropenična anemija i povremeno učestalije proljevaste stolice. Diferencijalno-dijagnostičkim postupkom utvrđena je glutenska enteropatija. Nakon četiri mjeseca po primjeni bezglutenske dijeta bolesnica nije imala artralgijske i došlo je do potpunog kliničkog oporavka. Prikazali smo našu bolesnicu kako bi ukazali da migrirajuće artralgijske mogu biti jedna od ekstraintestinalnih značajki glutenske enteropatije uz naglasak da i na ovu bolest treba pomišljati u nejasnih zglobnih tegoba.

Ključne riječi

glutenska enteropatija, celijakija, artralgijske, umor, anemija

Summary

Gluten-sensitive enteropathy or celiac disease is a chronic small intestinal immune-mediated enteropathy precipitated by exposure to dietary gluten in genetically predisposed individuals. Although the disease may manifest itself at any age, it occurs mostly in either early childhood

or in the third or fourth decade of life. Malabsorption syndrome as a typical clinical feature is commonly absent. Patients may exhibit minor gastrointestinal complaints, as well as numerous extraintestinal manifestations. We report a 43-year-old female patient with mi-

gratory arthralgias as the leading symptom, fatigue, sideropenic anemia and mild intermittent diarrhoea, who was diagnosed with gluten-sensitive enteropathy. Four months after introduction of gluten-free diet the patient reported no arthralgias, and complete clinical re-

sponse was achieved. The aim of our case-report was to show that migratory arthralgias can be an extraintestinal manifestation of gluten-sensitive enteropathy. Unexplained articular complaints should raise clinical suspicion of celiac disease.

Keywords

gluten-sensitive enteropathy, celiac disease, arthralgia, fatigue, anemia

Uvod

Glutenska enteropatija ili celijakija kronična je imunološki posredovana bolest tankog crijeva koja nastaje u genetski predisponiranih osoba kao posljedica ingestije proteinskih sastojaka pojedinih žitarica poznatih pod skupnim nazivom gluten (1). Bolest se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi premda se najčešće očituje u ranom djetinjstvu (od 9. do 24. mjeseca) i u 3. odnosno 4. desetljeću života (2). Praktički svi bolesnici nositelji su antigena HLA DQ2 ili HLA DQ8 glavnog sustava tkivne podudarnosti (3). Novija epidemiološka istraživanja ukazuju da je celijakija mnogo češća nego što se ranije smatralo, s prevalencijom oko 0,5-1 % (2,4). Zbog velike kliničke varijabilnosti uz često atipično ili asimptomatsko očitovanje procjenjuje se da je udio prepoznatih i neprepoznatih bolesnika između 1:5 odnosno 1:8 (5).

Patohistološke promjene crijevnih sluznice su karakteristične i uključuju atrofiju crijevnih resica, hiperplaziju Lieberkühnovih kripti i povećan broj intraepitelnih limfocita (6). Prema kliničkoj slici razlikuju se klasični, atipični i asimptomatski oblik bolesti. U klasičnom očitovanju izražen je sindrom malapsorpcije (proljevi, masne stolice, nadutost, gubitak tjelesne težine, a u djece zaostajanje u rastu). Javljaju se anemija, manjak vitamina D, koagulopatije i drugi deficiti mikronutrijenata (7,8). Atipični oblik bolesti karakteriziraju ekstraintestinalne manifestacije, a gastrointestinalni simptomi su blagi, često i odsutni (5). U literaturi su opisane brojne ekstraintestinalne manifestacije celijakije koje uključuju anemiju, osteopeniju, osteoporozu, nizak rast, zakašnjeni pubertet, neplodnost, rekurentne pobačaje, defekte zubne cakline, rekurentni aftozni stomatitis, povišene transaminaze u serumu, perifernu neuropatiju, glavobolju, epilepsiju i psihijatrijske poremećaje (8-13). U asimptomatskom obliku bolesti pozitivni su serološki testovi na celijakiju i

prisutne su karakteristične patohistološke promjene crijevne sluznice. Asimptomatski bolesnici obično se otkriju probirom naizgled zdravih osoba u skupinama povišenog rizika. Radi se o skupinama u kojima je prevalencija glutenske enteropatije (manifestne i asimptomatske) veća nego u općoj populaciji (2,7). Tu se ubrajaju osobe koje su u srodstvu s oboljelima (4) i osobe s nekim od brojnih pridruženih stanja koja uključuju dijabetes melitus tip 1, autoimune bolesti štitnjače, autoimuni hepatitis, primarnu bilijarnu cirozu, dermatitis herpetiformis, Downov i Turnerov sindrom (14-19).

Dijagnoza se postavlja na temelju seroloških testova i biopsije sluznice duodenuma. Novije smjernice preporučuju određivanje serumskih protutijela na endomizij (EMA) i tkivnu transglutaminazu (tTGA) razreda IgA (2) koja su visoke osjetljivosti i specifičnosti, za razliku od antiglijadinskih protutijela (AGA) čije se određivanje više ne preporučuje (20). U slučaju IgA deficijencije, odnosno nalaza niskog ukupnog IgA u serumu, preporučuje se određivanje protutijela na tkivnu transglutaminazu razreda IgG (21). Značenje HLA tipizacije jest u isključivanju dijagnoze u dvojbjenim slučajevima s praktički 100 % sigurnošću, ako osoba ne izražava antigene HLA DQ2 ili DQ8 (3).

Zasada jedini način liječenja ostaje stroga i doživotna bezglutenska dijeta. Nakon eliminacije glutena iz prehrane dolazi do kliničke i patohistološke remisije bolesti (7) kao i do pada titra specifičnih protutijela u serumu (22).

U ovom radu prikazali smo bolesnicu s glutenskom enteropatijom koja se prezentirala s dugotrajnim migrirajućim artralgijskim umorom, učestalim proljevastim stolicama i sideropeničnom anemijom. Nakon nekoliko mjeseci na bezglutenskoj dijeti bolesnica više nije imala artralgijske tegobe i došlo je do normalizacije crvene krvne slike.

Prikaz bolesnice

Bolesnica u dobi od 43 godine primljena je u Kliniku zbog višegodišnjih migrirajućih bolova u malim zglobovima šaka i ramena. Navodila je učestale proljevaste stolice bez primjesa sluzi i krvi, gubitak na tjelesnoj težini i umor u posljednjih nekoliko mjeseci. Iz anamneze

izdvojili smo podatak da je 10-tak godina ranije obrađivana u Klinici za infektivne bolesti zbog proljevastih stolica i tegobe su bile pripisane sindromu iritabilnog kolona. Dvije godine prije hospitalizacije u našoj Klinici bila je hospitalizirana na neurološkom odjelu zbog dvoslika

uzrokovanih parezom nervusa abducensa. Po primjeni glukokortikoida već nakon trećeg dana dvoslike su nestale i više se nisu ponavljale. Glukokortikoidna terapija je ukinuta nakon jednogodišnje primjene. Zbog višegodišnjih artralgijskih, četiri mjeseca pred prijem u našu Kliniku ambulantno je učinjena imunološka obrada iz koje izdvajamo pozitivna antinuklearna protutijela (ANA) točkastog tipa fluorescencije, u titru 1:320, granično pozitivna antikardiolipinska protutijela klase IgG i IgM, te granično pozitivna protutijela na histone i centromere. IgA je iznosio 10 g/L (n.v. 0,7-4 g/L), IgM 2,82 g/L (n.v. 0,4-2,3 g/L), a IgG je bio uredan, kao i C3 i C4 komponentne komplemента. Protutijela na ds-DNA, SS-A, SS-B, Sm, Sm/RNP, Jo-1 i Scl-70 bila su negativna.

Kod prijema bolesnica je bila dobrog općeg stanja, afebrilna, bez egzantema. Auskultatorno je bio čujan sistolički šum intenziteta 2/6 uz lijevi sternalni rub, uz uredan preostali status.

Od laboratorijskih nalaza tijekom hospitalizacije izdvajamo povišenu sedimentaciju eritrocita (SE) 75 mm/h (n.v. 4-24 mm/h), uredan C-reaktivni protein (CRP) 1,5 mg/L (n.v. 0-5 mg/L), mikrocitnu anemiju: eritrociti $3,93 \times 10^{12}/L$ (n.v. $3,86-5,08 \times 10^{12}/L$), hemoglobin 91 g/L (n.v. 119-157 g/L), MCV 71,7 fL (n.v. 83-97,2 fL), Fe 3,5 mcmol/L (n.v. 8-30 mcmol/L), feritin 5 mcg/L (n.v. 20-200 mcg/L), uz uredan UIBC i TIBC. Od imunoloških parametara komponente komplemента su bile uredne, antiCCP neznatno povišena - 6,7 U/mL (n.v. <5 U/mL), a Waaler-Rose test, RF test, ANA, anti-dsDNA, protutijela na ekstraktibilni nuklearni antigen (SS-A, SS-B, Sm, RNP/Sm, Jo1, Scl-70), protutijela na mijeloperoksidazu i proteinazu-3, antikardiolipinska protutijela i krioglobulini bili su negativni.

Iz urinkulture izolirana je *Escherichia coli* u nesignifikantnom broju. Funkcija bubrega evaluirana klirensom kreatinina bila je uredna. Ostali učinjeni biokemijski nalazi bili su u granicama referentnih vrijednosti osim neznatno povišenog AST 53 U/L (n.v. 8-30 U/L) i ALT 42 U/L (n.v. 10-36 U/L).

Bakteriološki i parazitološki nalaz stolice bio je uredan. Analizom stolice na probavljivost nađena su mišićna vlakna, škrobna zrnca i kapljice masti. Ezofagogastro-

duodenoskopijom i biopsijom sluznice jednjaka i želuca utvrđen je Barrettov jednjak, gastroezofagealni refluks i peptički gastrobulbitis uz pozitivan *Helicobacter pylori*. Nalaz kolonoskopije bio je uredan. Učinjen je i MRI mozga na kojem osim starije nespecifične vaskularne lezije lijevo temporoparijetalno nije nađeno druge patologije.

S obzirom na anamnestičke podatke, fizikalni pregled i tijekom vremena učinjene nalaze zaključili smo da se u bolesnice radi o nediferenciranoj sistemskoj upalnoj bolesti vezivnog tkiva (UCTD, engl. kratica od Undifferentiated connective tissue disease). U terapiju je uveden antimalarik - klorokin od 250 mg dnevno i trojna terapija u eradikaciji *H. pylori* (amoksicilin, klaritromicin, omeprazol) tijekom 14 dana. S obzirom na dugotrajne gastrointestinalne tegobe i mikrocitnu anemiju preporučili smo učiniti serološke testove na celijakiju (AGA, EMA).

Nakon 4 mjeseca liječenja klorokinom bolesnica dolazi na kontrolni pregled. I dalje navodi artralgijske posebice malih zglobova šaka, uz manje izražene gastrointestinalne tegobe. Iz nalaza izdvajamo: EMA IgG 171 (poz.>100), EMA IgA 1014 (poz.>100), AGA IgG 531 (poz.>100), AGA IgA 1531 (poz.>100). Preporučena je bezglutenska dijeta i nastavak terapije antimalarikom. Naknadno je učinjena ezofagogastroduodenoskopija i uzete su opsežne biopsije sluznice duodenuma. Patohistološki nalaz bio je sukladan dijagnozi glutenske enteropatije.

Nakon četveromjesečne bezglutenske dijetae na kontrolnom pregledu bolesnica više nije imala artralgijske niti gastrointestinalnih tegoba i dobila je na tjelesnoj težini. Iz kontrolnih laboratorijskih nalaza izdvajamo mirnu SE 15 mm/h (n.v. 4-24 mm/h), urednu crvenu krvnu sliku (CKS) - E $4,82 \times 10^{12}/L$ (n.v. $3,86-5,08 \times 10^{12}/L$), Hb 124 g/L (n.v. 119-157 g/L), uz uredno Fe 12,9 mcmol/L (n.v. 8-30 mcmol/L) i UIBC.

Na narednim redovitim četveromjesečnim kontrolama bolesnica je subjektivno bila bez tegoba, a u laboratorijskim nalazima bile su redovito uredne vrijednosti CKS, biokemijskih i imunoloških parametara. Nakon godine i pol dana primjene antimalarik je izostavljen, a nastavljeno je liječenje bezglutenskom dijetom.

Rasprava

Glutenska enteropatija ili celijakija kronična je imunološki posredovana enteropatija u čijem nastanku sudjeluju okolišni (gluten) i genetski čimbenici (1,3). U svom klasičnom obliku očituje se sindromom malapsorpcije. Izostavljanje glutena iz prehrane dovodi do kliničke i histološke remisije, dok ponovno uvođenje glutena uzrokuje reaktivaciju bolesti (7). Celijakija je ranije bila smatrana rijetkom bolešću. Zahvaljujući dostupnosti seroloških testova i širokoj uporabi endoskopije gornjeg probavnog

trakta identificirane su zadnjih desetljeća skupine bolesnika bez tipičnih simptoma malapsorpcije, s blagim ili odsutnim gastrointestinalnim simptomima te čitavim spektrom ekstraintestinalnih manifestacija bolesti. Ovdje treba ubrojiti i asimptomatske bolesnike (5,8). Novije epidemiološke studije govore o visokoj prevalenciji glutenske enteropatije u općoj populaciji (2). Procjenjuje se da se približno polovica bolesnika s postavljenom dijagnozom prezentira atipičnom kliničkom slikom (5).

Neprepoznati i neliječeni bolesnici imaju povećan rizik za razvoj komplikacija kao što su osteoporoza, limfomi, neplodnost i spontani pobačaji (23).

U radu smo prikazali bolesnicu koja se prezentirala dugotrajnim artralgijskim bolovima kao vodećim simptomom, povremenim učestalim proljevastim stolicama, umorom, gutbitkom na tjelesnoj težini, uz mikrocitnu anemiju u laboratorijskim nalazima. Zbog sumnje na sistemsku bolest vezivnog tkiva učinjena je i imunološka obrada. S obzirom da nije bilo elemenata niti za jednu dobro definiranu kolagenozu, uz navedene simptome i znakove te povremeno pozitivne imunološke parametre, dijagnosticirana je nediferencirana bolest vezivnog tkiva i uveden je antimalarik uz preporuku daljnje brižljive opservacije. Zbog i dalje prisutnih gastrointestinalnih tegoba i nalaza anemije posumnjali smo i na glutensku enteropatiju koja je dokazana na osnovu pozitivnih seroloških testova i pozitivnog nalaza biopsije sluznice duodenuma. Primjenom bezglutenske dijeta došlo je do kliničke remisije: bolesnica više nije imala artralgijske tegobe i počela je dobivati na tjelesnoj težini. Također je došlo i do normalizacije CKS. U literaturi se u radovima, posebice prikazima bolesnika, na-

vodi povezanost zglobnih manifestacija, uglavnom artritisa, s glutenskom enteropatijom (24-26). U jednoj case-control studiji opažena je veća učestalost artritisa u skupini oboljelih od celijakije od učestalosti u kontrolnoj skupini (27). U naše bolesnice artritis nije bio zabilježen od strane liječnika, a i anamnestički su dominirale migrirajuće artralgijske bolove zbog kojih je tijekom godina bila upućivana na preglede raznim specijalistima, a koje su uz gastrointestinalne smetnje pobudile sumnju i na moguću glutensku enteropatiju. Kako je dobar klinički odgovor nastupio tek nakon primjene bezglutenske dijeta, a uz uredne imunološke parametre tijekom daljnjeg praćenja, odlučili smo iz terapije zasada izostaviti antimalarik. U literaturi je također opisana povezanost glutenske enteropatije i sistemskih bolesti vezivnog tkiva, prvenstveno sistemskog eritemskog lupusa i Sjögrenova sindroma (28,29), stoga je i u naše bolesnice potrebno daljnje imunološko praćenje.

Ovim radom htjeli smo ukazati da artralgijske bolove mogu biti jedna od ekstraintestinalnih značajki glutenske enteropatije uz naglasak da i na ovu bolest treba pomišljati u nejasnim zglobnim tegobama, iako su potrebna daljnja istraživanja o uočenoj povezanosti.

Literatura

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC. i sur. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62:43-52.
2. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012;18:6036-59.
3. Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2008;103:190-5.
4. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T. i sur. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163:286-92.
5. Admou B, Essaadouni L, Krati K. i sur. Atypical celiac disease: from recognizing to managing. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:6371-87.
6. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Bio-med Pharmacother* 2000;54:368-72.
7. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol* 2011;30:219-231.
8. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636-51.
9. Zamani F, Mohamadnejad M, Shakeri R. i sur. Gluten sensitive enteropathy in patients with iron deficiency anemia of unknown origin. *World J Gastroenterol* 2008;14:7381-5.
10. Jafri MR, Nordstrom CW, Murray JA. i sur. Long-term fracture risk in patients with celiac disease: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Dig Dis Sci* 2008;53:964-71.
11. Jackson JR, Eaton WW, Cascella NG, Fasano A, Kelly DL. Neurologic and psychiatric manifestations of celiac disease and gluten sensitivity. *Psychiatr Q* 2012;83:91-102.
12. Rostami K, Steegers EA, Wong WY, Braat DD, Steegers-Theunissen RP. Coeliac disease and reproductive disorders: a neglected association. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96:146-9.
13. Cheng J, Malahias T, Brar P, Minaya MT, Green PH. The Association between celiac disease, dental enamel defects, and aphthous ulcers in a United States cohort. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:191-194.
14. De Vitis I, Ghirlanda G, Gasbarrini G. Prevalence of coeliac disease in type I diabetes: a multicentre study. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:56-7.
15. Hakanen M, Luotola K, Salmi J, Laippala P, Kaukinen K, Collin P. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2001;46:2631-5.
16. Volta U, Caio G, Tovoli F, De Giorgio R. Gut-liver axis: an immune link between celiac disease and primary biliary cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7:253-61.
17. Villalta D, Girolami D, Bidoli E. i sur. High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected

- by anti-tissue transglutaminase autoantibodies. *J Clin Lab Anal* 2005;19:6-10.
18. Nicolas ME, Krause PK, Gibson LE, Murray JA. Dermatitis herpetiformis. *Int J Dermatol* 2003;42:588-600.
19. Carnicer J, Farré C, Varea V, Vilar P, Moreno J, Artigas J. Prevalence of coeliac disease in Down's syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:263-7.
20. Hopper AD, Hadjivassiliou M, Hurlstone DP. i sur. What is the role of serologic testing in celiac disease? A prospective, biopsy-confirmed study with economic analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:314-20.
21. Lenhardt A, Plebani A, Marchetti F. i sur. Role of human-tissue transglutaminase IgG and anti-gliadin IgG antibodies in the diagnosis of coeliac disease inpatients with selective immunoglobulin A deficiency. *Dig Liver Dis* 2004;36:730-4.
22. Bazzigaluppi E, Roggero P, Parma B. i sur. Antibodies to recombinant human tissue-transglutaminase in coeliac disease: diagnostic effectiveness and decline pattern after gluten-free diet. *Dig Liver Dis* 2006;38:98-102.
23. Leeds JS, Hopper AD, Sanders DS. Coeliac disease. *Br Med Bull* 2008;88:157-70.
24. Dawidowicz K, Ea HK, Lahalle S, Qubaja M, Lioté F. Unexplained polyarthralgia and celiac disease. *Joint Bone Spine* 2008;75:325-8.
25. Bourne JT, Kumar P, Huskisson EC, Mageed R, Unsworth DJ, Wojtulewski JA. Arthritis and coeliac disease. *Ann Rheum Dis* 1985;44:592-8.
26. Efe C, Urün Y, Purnak T, Ozaslan E, Ozbalkan Z, Savas B. Silent celiac disease presenting with polyarthritis. *J Clin Rheumatol* 2010;16:195-6.
27. Lubrano E, Ciacci C, Ames PR, Mazzacca G, Oriente P, Scarpa R. The arthritis of coeliac disease: prevalence and pattern in 200 adult patients. *Br J Rheumatol* 1996;35:1314-8.
28. Szodoray P, Barta Z, Lakos G, Szakáll S, Zeher M. Coeliac disease in Sjögren's syndrome - a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatol Int* 2004;24:278-82.
29. Ludvigsson JF, Rubio-Tapia A, Chowdhary V, Murray JA, Simard JF. Increased risk of systemic lupus erythematosus in 29,000 patients with biopsy-verified celiac disease. *J Rheumatol* 2012;39:1964-70.

Vesna Budišin¹
Dragica Vrabec-Matković²
Višnja Milavac-Puretić³

¹Poliklinika Medikol ♦ Zagreb
²Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju
Varaždinske Toplice
³Klinika za kožne i spolne bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb

Eozinofilni fasciitis udružen s Parkinsonovim sindromom - prikaz bolesnika

Eosinophilic fasciitis associated with Parkinson's syndrome - a case report

Adresa za dopisivanje:

dr. Vesna Budišin
Poliklinika Medikol
Voćarska cesta 106 ♦ 10000 Zagreb
budisin.vesna@gmail.com

Sažetak

Prikazujemo 67 godišnjeg bolesnika u kojeg se pojavio eritem i oticanje desne ruke. Dijagnosticiran je suspektni erizipel i limfedem na zaraznom odjelu u drugom mjesecu bolesti. Liječen je parenteralno antibioticima (klindamicin+kinolon). Nakon toga je hospitaliziran na reumatološkom pod dijagnozom limphedema desne ruke, stanja nakon erizipela, cervikobrahijalnog sindroma i ulnarnog epikondilitisa desnog lakta. Provedena je limfna drenaža desne ruke i lokalni nalaz ostao je nepromjenjen. U sedmom mjesecu bolesti postavljena je

dijagnoza eozinofilnog fasciitisa i započeto je liječenje kortikosteroidima. Usporedno se javlja vrtoglavica, tremor, smetnje ravnoteže, oslabljen sluh te bolovi u vratnoj i slabinskoj kralježnici. U terapiju je uvedena levodopa i ropanirol te dolazi do laganog poboljšanja neuroloških manifestacija ekstrapiramidnog sindroma. Nakon 18 mjeseci bolesti bolesnik ima kontrakturu desnog ramena, induracije i bolne kretnje desne podlaktice, izražen tremor glave i ruku, smetnje ravnoteže, bolove u vratu i križima, otežan hod.

Ključne riječi

eozinofilni fasciitis, bolesti vezivnog tkiva, ekstrapiramidalni sindrom, neurološke manifestacije

Summary

We present a 67 year old patient with erythema and swelling of the right arm. Suspected erysipelas and

lymphedema are diagnosed at infectious department in the second month of the disease. He was treated with

parenteral antibiotics (clindamycin + quinolon). After that, he was hospitalized at rheumatology department as right hand lymphedema, condition after erysipelas, cervicobrachial syndrome and ulnar epicondylitis of right elbow. Lymphatic drainage of right hand was performed, but with no effect. In the seventh month of the disease, the diagnosis of eosinophilic fasciitis was established and started treatment with corticosteroids. Besides mentioned, dizziness, tremor, balance disorders,

impaired hearing and pain in the cervical and lumbar spine were appeared. The therapy was introduced with levodopa and ropanirol and there is a slight improvement of neurological manifestations of extrapyramidal syndrome. After 18 months of disease the patient has a contracture of his right shoulder, induration and painful movements right forearm, pronounced tremor of the head and hands, balance disorders, neck pain and back pain, difficulty in walking.

Keywords

eosinophilic fasciitis, connective tissue disease, extrapyramidal syndrome, neurological manifestations

Uvod

Eozinofilni fasciitis prvi je opisao Shulman, 1974 godine, kao difuzni fasciitis s eozinofilijom i hipergamaglobulinemijom. To je rijetka bolest koja se češće javlja u bolesnika srednje životne dobi. Smatra se jedinstvenim kliničkim sindromom ili kao varijanta skleroderme, ali bez oštećenja visceralnih organa. Eozinofilni fasciitis karakterizira upala i zadebljanje kože, potkožnog tkiva i duboke fascije. Počinje s bolom i oteklinom ekstremiteta,

nakon čega se razvije induracija kože i potkožnog tkiva. Ubrzo se javljaju kontrakture zglobova. Eozinofilija, hipergamaglobulinemija, autoimuna anemija i sedimentacija eritrocita pojavljuju se promjenljivo. Dijagnoza se potvrđuje biopsijom, koja mora zahvaćati kožu, potkožno tkivo, fasciju i mišić (1). U radu je po prvi puta prikazan bolesnik s eozinofilnim fasciitisom u kojega se razvio s Parkinsonovim sindromom.

Prikaz bolesnika

U 67 godišnjeg muškarca bolest je počela pojavom otekline, bolnosti i crvenila kože desne ruke. Pregledom interniste i kirurga, kao i temeljem doplera vena desne ruke isključena je duboka venska tromboza. U trećem mjesecu bolesti hospitaliziran je na zaraznom odjelu pod dijagnozom suspektnog erizipela desne ruke i mogućeg limfadenitisa iste ruke. U kliničkom statusu desna ruka je bila u cjelosti napete muskulature, koža mjestimično lagano hiperemična i toplija. Laboratorijski nalazi su pokazali: SE 49, CRP 7,1 a u DKS eozinofili 16 %. U terapiju je uveden klindamicin + kinolon parenteralno. Serum je poslan na serologiju na trihinelozu. Primijenjeno liječenje

nije dovelo do poboljšanja. Liječenje je nastavljeno na reumatološkom odjelu pod dijagnozama limfedema desne ruke, stanja poslije erizipela, cervikobrahijalnog sindroma i ulnarnog epikondilitisa desnog lakta. Nalazi serološke obrade isključili su trihinelozu. Primijenjena je limfna drenaža, a ishod je bio lokalno nepromijenjen nalaz. Preporučena je limfoscintigrafija desne ruke kojom je u šestom mjesecu bolesti prikazan "dermal backflow" u desnoj ruci tj. vraćanje limfe u dermalnu limfnu cirkulaciju i u desnoj nadlaktici i podlaktici, što je scintigrafski znak za refluks limfe. Uredna je bila limfna drenaža u lijevoj ruci.

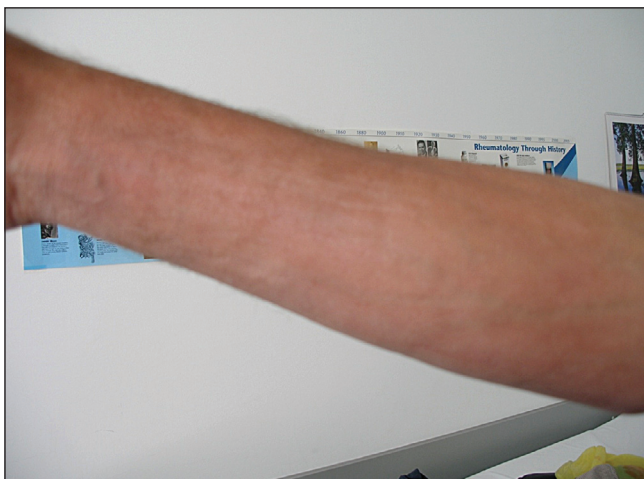
Slika 1. Desna nadlaktica - sedmi mjesec bolesti



Slika 2. Desna ruka - sedmi mjesec bolesti



Slika 3. Desna podlaktica - sedmi mjesec bolesti



Slika 4. Desna šaka - sedmi mjesec bolesti



U sedmom mjesecu, bolesti temeljem kliničke slike i uvida u nalaze postavljena je dijagnoza eozinofilnog fasciitisa (slike 1-4). Koža desne ruke je bila sjajna, s otvrdnućima veličine do nekoliko centimetara, blago eritematozna i jako indurirana, a indurirani areali nalaze su se i u presternalnom području. Iz nalaza: SE 54, eozinofili 15,5%, CRP 7,1, E 4,32, Hb 130. Kretnje u desnom ramenu bile su reducirane i bolne (fleksija 70°, abdukcija 45°, retrofleksija 25°, interna rotacija 35°, vanjska rotacija 25°), u desnom laktu (fleksija 90°, ekstenzija zaostaje 15°). Bolesnik je odbio predloženu fizikalnu terapiju. Započeto je liječenje prednisonom 20 mg i klorokinom 250 mg. Preporučena je duboka biopsija kože, koja zahvaća kožu potkožno tkivo, fasciju i mišić.

U 8 mjesecu bolesti javile su se vrtoglavice pa neurolog ukida klorokin zbog sumnje da su vrtoglavice nuspojave tog lijeka. Vrtoglavica je bila i dalje prisutna nakon ukidanja terapije klorokinom.

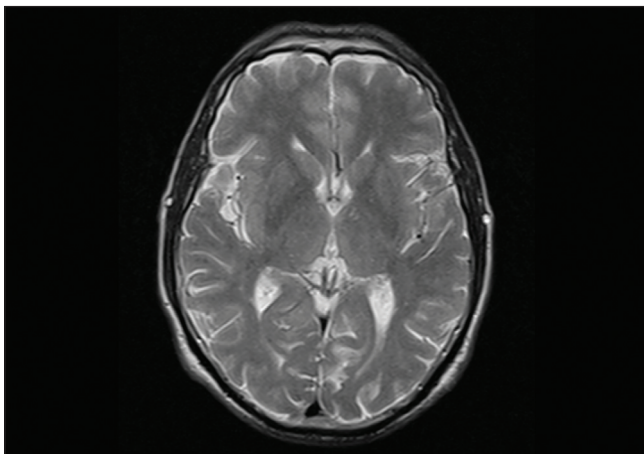
U devetom mjesecu bolesti bolesnik je hospitaliziran u Klinici za kožne i spolne bolesti KBC Zagreb. U statusu su bili prisutni blago eritematozna i izrazito indurirana koža desne ruke, lokalizirana cirkumskriptna otvrdnuća

veličine do nekoliko cm u sternalnom području, interskapularno desno i na trupu postranično lijevo. Laboratorijski nalazi: SE 22/40, eozinofilni gran. 12 %, IgM 2,53, gama globulini 19,9 %. PHD nalaz biopsije kože potvrdio je fasciitis eosinophylicus. U terapiju je uveden prednizon 60 mg uz postupnu redukciju doze do 40 mg pri otpustu, te ranitidin za zaštitu želuđane sluznice, lokalno je na kožu primjenjena betametazon krema. Na provedenu terapiju dolazi do djelomičnog omekšavanja induriranih žarišta. Doza prednizona se postepeno reducira, tako da je bolesnik u 12. mjesecu bio na 10 mg prednisona.

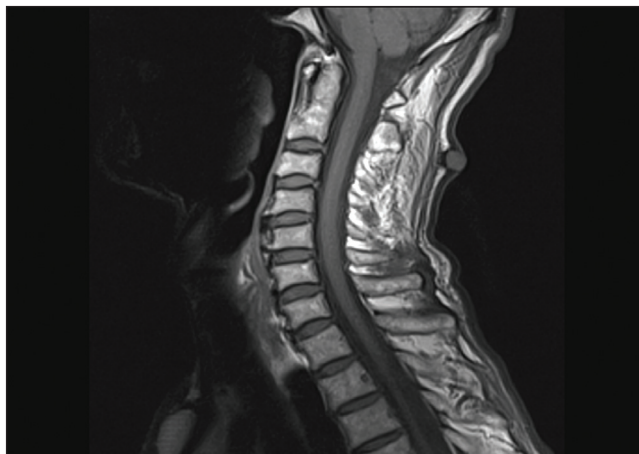
U 10. mjesecu bolesti u kliničkoj slici se javljaju tremor, smetnje ravnoteže i oslabljen sluh te bolovi u vratnoj i slabinskoj kralježnici, kao i stalna vrtoglavica. U laboratorijskim nalazima prisutna je anemija sa sideropenijom te povišena sedimentacija SE 70. CT mozga ukazuje na vaskularnu encefalopatiju. Bolesnik je bio na terapiji prednisonom 20 mg i diazepamom 2 mg x2, bez značajnijeg poboljšanja.

U 14. mjesecu bolesti, s obzirom na progresivni tremor desne polovice tijela, ubrzanu SE, eozinofiliju, nisko Fe i odsustvo poboljšanja na steroidnu terapiju postavljena je sumnja na paraneoplastički sindrom. U terapiju je

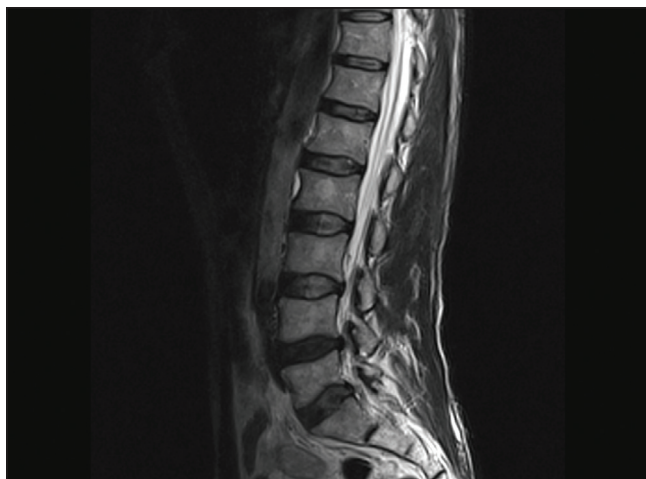
Slika 5. MR mozga otkriva vaskularnu encefalopatiju



Slika 6. Degenerativne promjene cervikalne kralježnice bez kompresivne mijelopatije



Slika 7. Diskus hernija L4L5 i L5S1



uveden uz prednizolon 20 mg i azathioprin 2x50 mg, po preporuci imunologa. Opsežnom obradom (PSA, vitamin B12, folna kiselina, elektroforeza serumskih proteina, CEA, CA 19-9, TSH, FT3, FT4, UZV štitnjače, perifernih limfnih čvorova, stolica na okultno krvarenje, UZV abdomena, gastroskopija, irigografija, ORL pregled) isključen je paraneoplastični sindrom.

Nalaz elektromioneurografije (EMNG) ukazao je na blažu kroničnu radikularnu leziju C8Th1 desno, težu kronična radikularna lezija S1 desno, te umjernu S1 lijevo. Audiometrija je pokazala obostranu perceptivnu redukciju sluha, a vestibulometrija normotoniju lijevo, a hipotoniju desno. Neuroradiološka obrada nuklearnom magnetskom rezonancom pokazala je vaskularnu encefalopatiju (slika 5), degenerativne promjene cervikalne kra-

Slika 8. Kožne promjene na podlaktici - 18. mjesec bolesti



lježnice bez kompresivne mijelopatije (slika 6) te diskus herniju L4L5 i L5S1 (slika 7).

U 16. mjesecu liječenja s obzirom na ekstrapiramidalne simptome u terapiju su uvedeni levodopa i ropinirol. Na provedenu terapiju dolazi do laganog poboljšanja neuroloških manifestacija od strane ekstrapiramidnog sindroma (lagano smanjenje tremora glave i ruku). Nakon 18 mjeseci bolesti bolesnik (slike 8-10) ima kontrakturu desnog ramena, induracije i bolne kretnje desne podlaktice, izražen tremor glave i ruku, smetnje ravnoteže, bolove u vratu i križima, otežan hod. Od lijekova uzima prednizon od 5 mg 1,0,0, levodopu + benzerazid od 125 mg 3x1, ropinirol od 2 mg 0,0,1, diazepam od 2 mg 1,1,2, betahistin od 24 mg 2x1, tramadol 37,5 mg + paracetamol 500 mg 3x1.

Slika 9. Kožne promjene na desnoj nadlaktici - osamnaesti mjesec bolesti



Slika 10. Kožne promjene na desnoj nadlaktici - osamnaesti mjesec bolesti



Rasprava

Eozinofilni fasciitis s bolnim oteklinama i induracijom kože i mekih tkiva udova uz razvitek kontraktura te sindromom eozinofilije i hipergamaglobulinemije opisan

je uz neka hematološka oboljenja kao što je aplastička anemija, trombocitopenija, mijelodisplazija te maligna oboljenja limfocitne loze. Iako mu je etiologija nepozna-

ta povremeno se povezuje s izlaganjem pojedinim lijekovima (l-tryptophan, trichloroethylene, phytonadione, simvastatin), izrazitim fizičkim naporom te s infekcijom s *Borrelia burgdorferi*.

Od neuroloških manifestacija, najčešća je njegova udruženost sa sindromom karpalnog kanala zbog kompresije nervusa medianusa tendosinovitisom (4) i perifernom neuropatijom (5). Također su opisani slučajevi EF s toničko-kloničkim grčevima (2). Dokazana su oštećenja središnjeg živčanog sustava kod sindroma eozinofilne mijalgije s upalnim cerebrovaskularnim promjenama (6). U našeg bolesnika pokazalo se da je dijagnoza EF bila izazov za sebe i ostalo je otvoreno pitanje postoji li veza između EF i parkinsonovog sindroma, igra li EF ulogu u patogenezi neuroloških manifestacija i koji bi bio mehanizam njihova nastanka. U drugih bolesti

vezivnog tkiva kao što je sistemski eritemski lupus neurološki poremećaji se povezuju s prisustvom antifosfolipidnih antitijela (7).

Podaci iz literature (8,9) ističu moguću ulogu eozinofila u patogenezi centralnih i perifernih neuroloških poremećaja povezanih s bolestima s hipereozinofilijom. Otkriće neurotoksina i drugih toksičnih produkata eozinofila (9) potaknulo je hipotezu da ove tvari mogu biti povezane s hipereozinofilnim idiopatskim sindromom kao i s eozinofilija-mijalgija sindromom kod ingestije l-tryptofanma (10).

Bolesnici s eozinofilnim fasciitisom su rijetki, s obzirom na etiologiju i mogući komorbiditet složeni te predstavljaju izazov u liječenju. Eozinofilni fasciitis je opisan uz hematološka oboljenja i ne opisuje se uz neurološke manifestacije od strane središnjeg živčanog sustava.

Zaključak

Eozinofilni fasciitis predstavlja dijagnostički i terapijski izazov za kliničara, a njegova udruženost s parkinsono-

vim sindromom, neovisno o mogućoj etiološkoj povezanosti, zahtijeva multidisciplinarni pristup u liječenju.

Literatura

1. Shulman LE. Diffuse fasciitis with hypergammaglobulinemia and eosinophilia: a new syndrome? *J Rheumatol* 1974;11:569-70.
2. Vanucci P, Gacta P, Riccioni N. Association of eosinophilic syndrome and epileptic seizure. *Clin Rheumatol* 2001;20:223-224
3. Mosconi S, Streit M, Bronimann M, Braathen LR. Eosinophilic fasciitis (Shulman syndrome). *Dermatology* 2002;205:204-206.
4. Barnes L, Rodnan GP, Medsger TA, Short D. Eosinophilic fasciitis. *Am J Pathol* 1979;96:493-518.
5. Satsangi J, Donaghy M. Multifocal peripheral neuropathy in eosinophilic fasciitis. *J Neurol* 1992;239:91-2.
6. Haseler LJ, Sibbitt WL, Sibbitt RR jr, Hart BL. Neurologic, MR imaging, and MR spectroscopic findings

in eosinophilia myalgia syndrome. *Am J Neuroradiol* 1998;19:1687-1694.

7. Love PE, Santoro S. Antiphospholipid antibodies: anti-cardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus and in non-SLE disorders: prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med* 1990;112:682-98.
8. Moore PM, Harley JB, Fauci AS. Neurologic dysfunction in the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med* 1985;102:109-14.
9. Durack DT, Sumi SM, Klebanoff SJ. Neurotoxicity of human eosinophils. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:1443-7.
10. Tolander LM, Bamford CR. Central and peripheral nervous system involvement in the l-tryptophan associated eosinophilia myalgia syndrome. *Int J Neurosci* 1991;61:69-75.

Nedima Kapidžić-Bašić¹
Šahza Kikanović¹
Asja Hotić-Hadžiefendić¹
Dževad Džananović²

¹Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Univerzitetski klinički centar Tuzla ♦ Bosna i Hercegovina
²Poliklinika za fizikalnu medicinu
Dom zdravlja Tuzla ♦ Bosna i Hercegovina

Promjene u socijalnim odnosima kao posljedica reumatoidnog artritisa i osteoartritisa

Changes in social relations as a consequence of rheumatoid arthritis and osteoarthritis

Adresa za dopisivanje:
prof.dr.sc. Nedima Kapidžić-Bašić
Ismeta Mujezinovića 25
75000 Tuzla ♦ Bosna i Hercegovina
nedima.kapidzic-basic@ukctuzla.ba

Sažetak

Reumatski bolesnici trpe bolove i imaju problema sa kretanjem, što može dovesti do promjena u socijalnim odnosima. Cilj rada je da se ispituju socijalni odnosi u bolesnika s reumatoidnim artritisom i osteoartritisom i utvrde razlozi za takve odnose. U ispitivanju je sudjelovalo 55 bolesnika (29 sa reumatoidnim artritisom i 26 sa osteoartritisom koljena). Uzeti su podaci iz domena socijalnih odnosa, popunili su samoprocjensku skalu za depresiju po Zungu, a funkcionalna sposobnost je ocijenjena sa funkcionalnim indexima. Utvrđeno je u obje skupine bolesnika da je funkcionalna spo-

sobnost smanjena, da većina ima stalnu bol i depresiju (teži stupnjevi depresije su nađeni kod reumatoidnog artritisa).

Većina je suzila broj osoba sa kojima se druže (82,8 % sa reumatoidnim artritisom i 80,7 % sa osteoartritisom), dok nikako ne može praviti posjete 55 % bolesnika sa reumatoidnim artritisom i 30,7 % bolesnika s osteoartritisom. Na smanjenje socijalnih kontakata je svako utjecala smanjena funkcionalna sposobnost i bol, ali značajan utjecaj ima i depresija, koja može biti i uzrok i posljedica, o čemu se malo vodi računa.

Ključne riječi

rheumatoid arthritis, osteoarthritis, socijalni odnosi, depresija, funkcionalna onesposobljenost

Summary

Patients with rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA) suffer from a lot of pain, have difficulties with movement, so it is therefore logical for them to have less social contact, i.e. socializing with friends and family. Aim of the study was to examine social relations of the

patients with RA and OA, and to establish the reasons for such relations. Survey conducted 55 patients, 29 patients with RA and 26 patients with knee OA. From all patients data from domain of social contacts have been taken. They filled in self-evaluation scale for depression

by Zung-SDS, and functional ability was assessed by Health Assessment Questionnaire HAQ (for RA) and by Laquesne index (for OA). Most patients in both groups narrowed the number of people with whom they socialize 82.8 % RA patients and 80.7 % OA patients and now they socialize with the closest family. Able to socialize are 31 % RA patients and 53 % OA patients. Daily pain cites 71 % RA patients and 64 % OA patients. Depression is present by most of the patients, 82.8 % RA patients,

and 73.1 % OA patients. Functional ability is decreased by all patients, slightly more by RA patients.

Most examined patients narrowed the number of people with whom they socialize, where RA patients feel more unable for going for visit. The reason for decreased social contact is not just reduced functional ability, and daily pain, but also depression that is present in high percentage in both groups, more and in higher level by patients with RA.

Keywords

rheumatoid arthritis, osteoarthritis, social contacts, depression, functional disability.

Uvod

Reumatoidni artritis (RA) je upalna, sistemska bolest koja može zahvatiti sve zglobove, kao i brojne druge organe, prati je stalna bol, može izazvati veliku funkcionalnu onesposobljenost, te stoga spada u najteže bolesti. Ona pogađa žene i muškarce u naponu snage, sprečava ih da privreduju za život i skraćuje dužinu preživljavanja (1). Osteoartritis koljena (OA) je degenerativna reumatska bolest, koja nema sistemski karakter, ali je također prati bol i može izazvati veliku funkcionalnu nesposobnost. Reumatske bolesti su bolesti koje imaju izuzetno veliki socioekonomski značaj iz više razloga. One su visoko na ljestvici uzroka tjelesne invalidnosti. U studiji Albersa i suradnika nađeno je da bolesnici s RA imaju 4 do 5 puta povećanu radnu nesposobnost nego u općoj populaciji (2), kao i manje zarade u odnosu na zdrave osobe, što također ima socioekonomski značaj (3).

Bolesnici s RA i OA se, zbog svojih problema sa zglobovima manje kreću, a to uvjetuje i manje druženje

s prijateljima i članovima porodice. Razlozi za smanjenje kontakata izgledaju logična posljedica otežane pokretljivosti. Pri tome se zaboravlja da reumatski bolesnici često pate od depresije koja također utiče na smanjenje socijalnih kontakata. Uzrok pojave depresije može biti bol, koji je najčešći somatski poremećaj povezan sa depresijom (4,5), a može biti i povećana funkcionalna nesposobnost, odnosno najčešće oboje zajedno.

Depresija je poremećaj koji karakterizira izrazita poštištenost, zabrinutost, gubitak snage i interesa, stalan umor bolesnika, tako da može utjecati na smanjenje socijalnih kontakata bolesnika, a ako se uz to pridruži i smanjena funkcionalna sposobnost bolesnika, onda se ti kontakti još više smanjuju i povećavaju depresiju. Ona može utjecati na pogoršanje somatskih poremećaja.

Cilj rada je bio da ispita kakvi su socijalni odnosi bolesnika s RA i OA i utvrdi razloge za takve odnose.

Ispitanici i metode

U ispitivanju je sudjelovalo 55 bolesnika, 29 bolesnika s RA i 26 bolesnika s OA koljena, konsektivno odabranih, koji su bili na Klinici za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju u Tuzli. Svi bolesnici su, osim uobičajene kliničke obrade, popunjavali upitnik sa pitanjima iz domena socijalnih odnosa: s kim živi, s kim se druži, da li su odnosi s porodicom i prijateljima na ranijem nivou ili su smanjeni sa napredovanjem bolesti, zatim pitanja o obrazovanju, zanimanju i bračnom statusu.

Prisusutvo depresije je utvrđivano korištenjem samoprocjenske skale za depresiju po Zungu-SDS (6), koja

ima 4 stupnja (normalan nalaz, minimalna, umjerena i teška depresija). Ocjenjivana je i funkcionalna sposobnost pomoću standardnih upitnika. Za bolesnike s RA je korišten Health Assessment Questionnaire-HAQ (7), čija je vrijednost od 0=puna sposobnost do 3,00=puna nesposobnost, a za bolesnike s OA Lequesne index (raspon od 0 do 24) (8).

Statistika: Baza podataka je obrađivana SPSS programom. U obradi su korištene metode deskriptivne statistike (aritmetička sredina, standardna devijacija, grupiranje, tabeliranje i grafičko prikazivanje).

Rezultati

Karakteristike ispitivanih bolesnika su prikazane na tablici 1.

Funkcionalna sposobnost je bila umanjena u svih ispitivanih bolesnika. U RA prosječna vrijednost HAQ je bila

2,10 (76 % od maksimalne nesposobnosti), a u OA prosječna vrijednost Lequesne indexa je bila 17,0 (70,8 % od maksimalne nesposobnosti) što govori za teže funkcionalne promjene u obje skupine, nešto više u bolesnika s RA. Index za ocjenu funkcionalne nesposobnosti u RA podrazumijeva ocjenjivanje svih funkcija dnevnog života, jer su sve i ugrožene, obzirom na sistemski karakter i poliartikularnu formu bolesti, dok su kod osteoartri-

tisa zahvaćena samo koljena, tako da primijenjeni upitnik ispituje samo promjene vezane za kretanje. Pošto je za ovo ispitivanje najvažnija sposobnost kretanja, ona je bila ugrožena u svih bolesnika u visokom stupnju.

Svi ispitivani bolesnici su izjavili da su se prije bolesti družili s puno ljudi, bilo s rodbinom ili susjedima i prijateljima i da su kontakti bili skoro svakodnevni, jer je to običaj u njihovoj socijalnoj sredini. Većina bolesnika u

Tablica 1. Karakteristike ispitivanih bolesnika

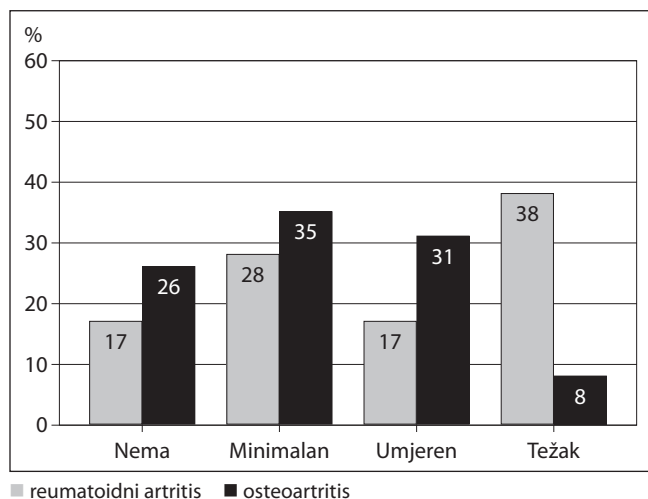
BAZIČNE KARAKTERISTIKE	Reumatoidni artritis	Osteoartritis
N	29	26
Prosječna starost ± SD	57,2±10,08	64,9±10,24
Žive sami	15%	13,6%
Žive u braku	70%	77%
Trajanje bolesti/god	17,8	11,4
Prosjek godina obrazovanja± SD	6,5±4,84	6,0±5,6
Prosječna ocjena boli (1-5) ± SD	4,3±0,64	3,6±0,91
Prisustvo svakodnevne boli	71%	64%
Osjećaj stalnog umora	76%	10%
Ograničenje funkcionalne sposobnosti	76%	70,8%
Vrijednost funkcionalnih indeksa	HAQ=2,10	Lequesne=17,0
Samoprocjenska skala za depresiju (20-80)	60,18	56,05

HAQ - upitnik za zdravstvenu procjenu

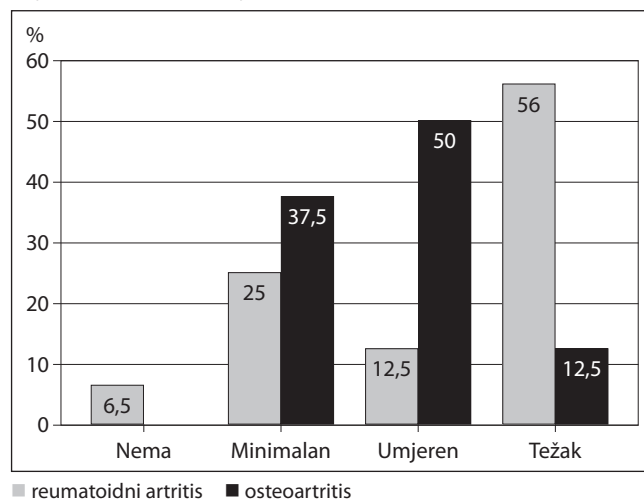
Tablica 2. Sposobnost za socijalne kontakte

Odgovori na pitanja o socijalnim kontaktima		Reumatoidni artritis		Osteoartritis	
Pitanje	Odgovor	N	%	N	%
Da li se osjeća sposobnim za druženje s porodicom i prijateljima?	Da	9	31,0	14	53,8
	Ne	7	24,1	3	11,6
	Djelimično	13	44,8	9	34,6
Može li ići u posjete?	Da	8	27,5	10	38,6
	Ne	16	55,0	8	30,7
	Uz tuđu pomoć	5	17,5	8	30,7
Je li suzio/la broj kontakta?	Da	24	82,8	21	80,7
	Ne	5	17,2	5	19,3

Slika 1. Stupanj depresije u bolesnika s reumatoidnim artritisom i osteoartritisom



Slika 2. Stupanj depresije u bolesnika koji ne mogu ići u posjete



obje skupine je suzila broj osoba s kojima se druži i to 24 (82,8 %) sa RA i 21 (80,7 %) sa OA i svela samo na djecu i najužu rodbinu. Praviti posjete nije moglo 16 (55 %) bolesnika s RA i 8 (30,7 %) bolesnika s OA (tablica 2).

Depresija je prisutna u većine ispitivanih reumatoloških bolesnika, ali je različite težine (slika 1). U bolesnika s RA depresija je prisutna u 82,8 %, a u bolesnika s OA u 73,1 %. Postoji značajna razlika u težini depresije ispitivanih bolesnika, tako da je teška depresija prisutna u značajno većem postotku u bolesnika s RA (38 %:7,7 %).

Diskusija

Svi ispitivani bolesnici, bilo s RA ili s OA, imaju smanjenu funkcionalnu sposobnost (to je i bio razlog njihove hospitalizacije). Kod OA se ona odnosi na otežano kretanje, naročito niz stepenice, dok su kod RA otežane brojne aktivnosti vezane i za gornje i za donje ekstremitete. Bolesnici s RA navode da imaju bol gotovo stalno, dok s OA bol je uglavnom vezana za kretanje.

Istraživanje je utvrdilo smanjenu komunikaciju s porodicom i prijateljima kod obje skupine ispitanika. Ona je veća u bolesnika s RA, iako su ti bolesnici u prosjeku mlađi od onih s OA. Razlozi mogu biti različiti. Većina ispitivanih bolesnika s RA izjavljuje umor, koji zahtijeva češći odmor. Umor je jedan od važnih razloga povučenosti bolesnika i nađeno je da 40 % bolesnika od RA zahtijeva duže odmaranje u toku dana². U našoj skupini značajno veći broj bolesnika s RA izjavljuje umor (76 %). Umor u bolesnika s OA nije karakteristika bolesti i prisutan je u malom broju bolesnika (10 %).

Bolesnici s RA i OA često ne mogu ispuniti svoje društvene obaveze. Oni zbog bola i umora kojeg osjećaju počinju izbjegavati društvo, javlja se osjećaj bespomoćnosti, gubitak samopouzdanja i depresija koja još više otežava i samu bolest i njenu terapiju (9). Smanjuju se kontakti u društvu. Prema jednoj studiji na 260 žena nađeno je da žene oboljele od RA imaju kontakte sa 15,8 osoba u prosjeku, dok zdrave žene kontaktiraju sa 18,1 osoba.

Zaključak

Većina ispitivanih reumatskih bolesnika ima poremećene socijalne odnose, svi su u gotovo jednakom postotku suzili broj osoba s kojima se druže, ali se značajno više bolesnika s RA osjeća nesposobnim za druženje, kao i za odlazak u posjete. Razlog smanjenim socijalnim kon-

Od bolesnika s RA koji su izjavili da nikako ne mogu ići u posjete, svi spadaju u teške bolesnike, prosječna funkcionalna sposobnost mjerena sa HAQ je ocijenjena iznad 2,30. Među njima 93,5 % ima depresiju, od čega 9 (56 %) ima tešku depresiju, 2 (12,5 %) ima umjerenu depresiju, 4 (25 %) ima blaži stupanj depresije, a samo 1 (6,5 %) nema depresiju (slika 2). Od bolesnika s OA koji ne mogu ići u posjete, svi su imali teže funkcionalne promjene i mjerene sa Lequesne indexom su bile iznad 18, svi imaju depresiju, od čega tešku depresiju ima 1 (12,5 %) bolesnik, 4 (50 %) imaju umjerenu, a 3 (37,5 %) imaju minimalnu depresiju.

Međutim, uprkos težini bolesti, kontakti u porodici i sa susjedima se zadržavaju (10). U ovoj studiji je nađeno da se nesposobnim za druženje osjeća četvrtina bolesnika s RA i dvostruko manje bolesnika s OA, polovina bolesnika s RA ne može ni ići u posjete (30,7 % s OA), dok je preko 80 % bolesnika u obje skupine suzilo broj osoba s kojima kontaktira i to svelo uglavnom samo na uže članove porodice.

Bračno stanje i odnosi u porodici mogu utjecati na tok bolesti, samoća, depresija i loš brak nepovoljno utječu na bolesnike s RA (11). U našem istraživanju 70 % bolesnika s RA i 77 % s OA je u braku i većina se nije žalila na odnose u braku. Sami žive 15 % bolesnika s RA i 13,6 % bolesnika s OA. Prisustvo depresije u ispitivanih bolesnika nije usko vezano sa samoćom, jer je depresija nađena u velikom postotku kod osoba koje žive u porodici. Postoji razlika u prisustvu depresije, kao i njenoj težini među bolesnicima, ima je više i teža je u bolesnika s RA. Razlog pojave depresije može biti bol koja je prisutna u svih bolesnika, a nastala depresija dalje utječe na pojačavanje boli (12,13,14). Prevalencija depresije u bolesnika s kroničnim bolom je 3-4 puta veća nego u općoj populaciji (15). Smanjena funkcionalna sposobnost i prisustvo boli utječe na nastanak depresije, a zajedno s njom doprinose smanjenju socijalnih kontakata što još više pogoršava kvalitet života bolesnika.

taktima je smanjena funkcionalna sposobnost, prisutan svakodnevni bol i umor, ali to nije jedini razlog. Mora se uzeti u obzir i depresija, koja može biti uzrok, ali i posljedica smanjenih socijalnih kontakata, jer je prisutna u visokom postotku u obje skupine bolesnika.

Literatura

1. Alarcon GS. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin Am* 1995;21:589-604.
2. Albers JM, Kuper HH, van Riel PL, Prevoo ML, van-t

- Hof MA, van Gestel AM, Severens JL. Socio-economic consequences of rheumatoid arthritis in the first years of the disease. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(5):423-30.

3. Mitchell JM, Burkauser RV, Pincus T. The importance of age, education and comorbidity in the substantial earnings losses of individual with symmetric polyarthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:348-57.
4. Sheehy C, Murphy E, Barry M. Depression in rheumatoid arthritis - underscoring the problem. *Rheumatology* 2006;45:1325-27.
5. Bacon NM, Bacon SF, Atkinson JH, Slater MA, Patterson TL, Grant I, Garfin SR. Somatisation symptoms in chronic low back pain patients. *Psychosom Med* 1994;56(2):118-27.
6. Zung WWK. A self rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965;12:67-70.
7. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:137-45.
8. Lequesne MG The algofunctional indices for hip and knee. *J Rheumatol* 1997;24:779-81.
9. Pincus T. The underestimated long term medical and economic consequences of rheumatoid arthritis. *Drugs* 1995;50(Suppl 1):1-14.
10. Fyrand L, Moum T, Winchstrom L. Social network size of female patients with rheumatoid arthritis compared to healthy controls. *Scand J Rheumatol* 2000;29(1):38-43.
11. Waltz M, Kriegel W, Bosch P. The social environment and health in rheumatoid arthritis: marital quality predicts individual variability in pain severity. *Arthritis Care Res* 1998;11(5):356-74.
12. Leino P, Magni G. Depressive and distress symptom as predictors of low back pain, neck-shoulder pain, and other musculoskeletal morbidity: a 10 year follow-up of metalindustry employees. *Pain* 1993;53:89-94.
13. Magni G, Marchetti M, Moreschi C, Merskey H, Luchini SR. Chronic musculoskeletal pain and depressive symptoms in National Health and Nutrition Examination. I. Epidemiologic follow-up study. *Pain* 1993;53:163-68.
14. Magni G, Moreschi C, Rigatti-Luchini S, Merskey H. Prospective study on the relationship between depressive symptoms and chronic musculoskeletal pain. *Pain* 1994;56:289-97.
15. Sullivan M, Katon W. Somatization: The path between distress and somatic symptom. *Am Pain Soc J* 1993;2:141-49.

Đurđica Babić-Naglić¹
Branimir Anić²
Nada Čikeš²
Srđan Novak³
Simeon Grazio⁴
Jadranka Morović-Vergles⁵
Tatjana Kehler⁶
Daniela Marasović-Krstulović⁷
Sonja Milanović⁸
Marino Hanih⁹
Porin Perić¹
Tonko Vlasković¹⁰
Kristina Potočki¹¹
Božidar Ćurković¹

¹Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb

²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb

³Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka

⁴Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Zagreb

⁵Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Zagreb

⁶Thalassoterapia Opatija
Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju
i liječenje bolesti srca, pluća i reumatizma

⁷Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split

⁸Služba za fizikalnu medicinu i medicinsku rehabilitaciju
Opća bolnica Karlovac

⁹Odjel za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Opća bolnica "Dr. Josip Benčević" ♦ Slavonski Brod

¹⁰Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju
Klinički bolnički centar Split

¹¹Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju
Klinički bolnički centar Zagreb

Prijedlog Hrvatskog reumatološkog društva HLZ-a za liječenje reumatoidnog artritisa odraslih bolesnika biološkim lijekovima, 2013.

The Proposal of the Croatian Society for Rheumatology for the treatment of adult rheumatoid arthritis patients with biologics, 2013

Adresa za dopisivanje:
prof.dr.sc. Đurđica Babić-Naglić
Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb
dnaglic@kbc-zagreb.hr

Sažetak

Standardiziran pristup bolesnicima s reumatoidnim artritismom (RA) jedan je od uvjeta dobre reumatološke kliničke prakse. Hrvatsko reumatološko društvo (HRD) Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ) ažuriralo je Prijedlog liječenja RA biološkim lijekovima u

skladu s novijim spoznajama u reumatologiji kroz posljednje 3 godine. Poštivanjem dogovorenog standarda liječenja izbjegava se nesavjesno liječenje i neracionalna potrošnja, a većini bolesnika pruža veća šansa za povoljan ishod.

Ključne riječi

reumatoidni artritis, biološki lijekovi, prijedlog liječenja

Summary

Standardized approach to the patients with rheumatoid arthritis (RA) is one of the requirements of good clinical practice. Croatian Society for Rheumatology (HRD) of Croatian Medical Association (HLZ) updated the Proposed treatment of rheumatoid arthritis (RA) with bio-

logic agents in line with recent findings in rheumatology for the last 3 years. By complying with the agreed standards of treatment we can avoid malpractice and irrational consumption, and to the most patients provide a greater chance for a favorable outcome.

Keywords

rheumatoid arthritis, biologics, treatment proposal

Reumatoidni artritis (RA) je upalna reumatska bolest koja prvenstveno zahvaća sustav za kretanje i donedavno je bila sinonim invalidizirajuće bolesti skeleta. Zadnjih 20 godina bitno je izmijenjen i sada jasno etabliran klinički i terapijski pristup bolesniku s RA. Danas je osnova uspješnog ishoda rana dijagnoza bolesti, što ranije postignuće kliničke remisije i kontinuirano održavanje remisije ili niske aktivnosti bolesti. Sustavna kontrola aktivnosti bolesti put je do očuvanja kakvoće života i radne sposobnosti, a postiže se učestalim i strukturiranim kontrolnim pregledima bolesnika, brzom promjenom nedovoljno djelotvorne ili nedjelotvorne terapije ili promjenom strategije u pogoršanju bolesti dok se ne postigne zadani cilj kliničke remisije ili niske aktivnosti bolesti (1). Klinička remisija je realan bezuvjetni zahtjev u rano postavljenoj dijagnozi dok se u uznapređovalom RA možemo zadovoljiti i niskom upalnom aktivnosti. U konceptu liječenja RA prema cilju (engl. "Treating RA to target") klinička remisija definirana je kao stanje bez znakova i simptoma značajnije upalne aktivnosti (1). Ova definicija dosta je općenita s mnogo prostora za slobodnu interpretaciju u kojoj je najbitnije obratiti pozornost na mjesta rezidualnog sinovitisisa i reaktante akutne faze upale.

U skladu sa svjetskim kretanjima, a prilagođeno našim prilikama Hrvatsko reumatološko društvo (HRD) Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ) izradilo je prijedlog primjene bioloških lijekova u RA 2007. godine te ih dopunilo i ažuriralo 2010. godine (2,3). Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO) usvojio je prvi i drugi

prijedlog uz posebne klauzule ograničenja u propisivanju. Prema neslužbenim podacima, biološkim lijekovima u Hrvatskoj trenutno se liječi oko 1 % oboljelih od RA, a realna potreba je za najmanje 10 % bolesnika. Primjena bioloških lijekova danas je terapijski standard za liječenje bolesnika s najčešćim upalnim reumatskim bolestima, a ne terapija predviđena za izuzetke. Obično se, primjenjuju tek kada izostane učinak sintetskih lijekova koji modificiraju tijek bolesti (DMARD od eng. Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs), a takva praksa primjenjuje se u većini zemalja. U području reumatologije kontinuirano i relativno brzo niču novi lijekovi, dokazi učinka novih lijekova i strukturirani programi skrbi za reumatološke bolesnike, koje, kao članovi velike europske obitelji reumatologa, moramo ne samo poznavati nego i primijeniti u rutinskom radu. Nakon zadnjih preporuka HRD-a za liječenje RA biološkim lijekovima Europska reumatološka udruga (engl. European League Against Rheumatism - EULAR) objavila je obnovljene preporuke (4). Stoga je bilo neophodno revidirati postojeće preporuke HRD-a. Na sastanku članova Upravnog odbora HRD-a održanom 8. veljače 2013. analiziran je stari prijedlog primjene bioloških lijekova u RA i iznesen prijedlog modifikacija u skladu s aktualnim europskim preporukama što je reevaluirano na sljedećem sastanku 14. ožujka 2013. kada je prihvaćena opća shema dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnika s RA. U shemu su implementirani novi klasifikacijsko dijagnostički kriteriji za rani RA (5,6,7,8) dok u liječenju valja poštivati načelo liječenja RA prema zadanom cilju i taj

Tablica 1. **Opće preporuke Hrvatskog reumatološkog društva Hrvatskog liječničkog zbora za liječenje reumatoidnog artritisa odraslih bolesnika**

Parametar	Klinički alat
Dijagnoza RA	ACR kriteriji 1987., ACR/EULAR kriteriji 2010.
Aktivnost bolesti	DAS28
Funkcionalni status	HAQ
Terapija ¹	metotreksat, leflunomid, sulfasalazin, sintetski antimalarik, glukokortikoidi
Ocjena djelotvornosti	svaka 3 mjeseca uz prilagodbu strategije
Očekivani ishod	DAS28 ≤ 3,2 nakon 6 mjeseci
Izostanak očekivanog učinka nalaže promjenu terapijske strategije	
TNF inhibitori² ili tocilizumab prema specifičnim preporukama³	
Izostanak očekivanog učinka nalaže promjenu terapijske strategije	
Drugi TNF inhibitor ili tocilizumab ili rituksimab prema specifičnim preporukama⁴	
Konačni cilj liječenja	Klinička remisija
¹ Maksimalna doza metotreksata, leflunomida, sulfasalazina, sintetskog antimalarika po mono ili kombiniranom načelu; kronična terapija glukokortikoidima ≤ 10 mg; lokalne infiltracije glukokortikoida po procjeni reumatologa.	
² U Hrvatskoj su odobreni adalimumab, etanercept, golimumab i infliksimab.	
³ Specifične preporuke za primjenu biološke terapije u RA.	
⁴ Odluka reumatologa.	

RA - reumatoidni artritis ACR - American College of Rheumatology EULAR - European League Against Rheumatism
DAS - Disease Activity Score HAQ - Health Assessment Questionnaire TNF - Tumor Necrosis Factor

cilj postići u definiranom vremenskom periodu ne samo u primjeni bioloških nego i konvencionalnih lijekova (1,4) (tablica 1).

Prijedlog primjene bioloških lijekova izrađen je prema lijekovima koji su dostupni u Hrvatskoj, a to su: etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab, tocilizumab i rituksimab. Učinkovitost i glavna obilježja etanercep-

ta, infliksimaba, adalimumaba i rituksimaba opisani su u prethodnim tekstovima (2,3), a sada je u prvu liniju biološke terapije nizu TNF- α blokatora dodan golimumab, te ravnopravno uvršten i lijek drugačijeg mehanizma djelovanja, tocilizumab.

Golimumab je humano monoklonsko protutijelo koje inhibira aktivnost solubilnog i membranskog TNF- α

Tablica 2. **Prijedlog Hrvatskog reumatološkog društva Hrvatskog liječničkog zbora za primjenu bioloških lijekova u reumatoidnom artritisu u odraslih bolesnika, 2013.**

Parametar	Opaska
1. Indikacija za primjenu	A. Sigurna dijagnoza RA i aktivna bolest: DAS28 \geq 5,1 ili DAS28 \geq 3,2 + 6 otečenih zglobova (od 44) B. Funkcionalni status: HAQ 0,5-2,5.
2. Prethodna terapija	Liječenje s najmanje 2 sintetska DMARD-a kroz 6 mjeseci u punoj dozi od kojih je jedan obavezno metotreksat primijenjen najmanje kroz 2 mjeseca 20 mg/tjedno (ili zbog nepodnošljivosti u nižoj dozi) ili nakon izostanka učinka jednog TNF blokatora ¹ ili tocilizumaba ¹ .
3. Način primjene, kontraindikacije i mjere opreza	Prema uputi o lijeku, a prije primjene obavezan je probir na hepatitis B i C i latentnu tuberkulozu.
4. Zadani učinak liječenja nakon 12 tjedana primjene	A. Ako je liječenje započeto s DAS28 \geq 5,1: Pad DAS28 za \geq 1,2 u odnosu na početno stanje ili postignuće DAS28 \leq 3,2. B. Ako je započeto s DAS28 \geq 3,2 + 6 otečenih zglobova (od 44): Pad DAS28 za \geq 1,2 + 50% manje otečenih zglobova.
5. Trajanje liječenja	Ukupno trajanje liječenja je individualno, a određuje ga reumatolog u skladu s kliničkim odgovorom i načelima dobre kliničke prakse.
6. Zahtjev za odobrenje liječenja od HZZO-a	Traži reumatolog prvo za period od 3 mjeseca, a kasnije za period od 6 mjeseci i dokumentiranim ishodom kao što je navedeno u točki 4.
7. Prekid terapije	Ozbiljne nuspojave prema uputi o lijeku. Izostanak zadanog učinka.
¹ TNF inhibitori i tocilizumab obično se primjenjuju u kombinaciji s metotreksatom ili nekim drugim sintetskim DMARD-om dok se tocilizumab može primijeniti kao monoterapija, a iznimno i ostali lijekovi.	

DAS28 - Disease Activity Score (ocjena aktivnosti bolesti na 28 zglobova)
DMARD - Disease Modifying AntiRheumatic Drug HAQ - Health Assessment Questionnaire

(9). Za liječenje RA u Hrvatskoj odobren je 2011. godine. U razvojni klinički program golimumaba uključeno je više od 1500 bolesnika s RA. U 3 temeljna klinička ispitivanja potvrđena je djelotvornost u bolesnika u kojih je izostao učinak metotreksata (MTX), u onih koji nisu primali sintetske DMARD-ove i u onih koji nisu odgovorili na prethodno primijenjen neki drugi TNF- α blokator (10,11,12).

Tocilizumab je humano monoklonsko protutijelo koje inaktivira solubilni i membranski receptor za proupalni citokin interleukin-6 (IL-6). U Hrvatskoj je registriran 2009. godine. Može se primijeniti kao monoterapija pa je podesa opcija za bolesnike koji ne podnose sintetske DMARD. U kliničkim ispitivanjima u preregistracijskoj fazi sudjelovalo je više tisuća bolesnika u kojih je potvrđen brz učinak na kliničke znakove i simptome

RA. Donedavno je u većini europskih zemalja bio pozicioniran u drugoj liniji biološke terapije dakle, nakon inhibitora TNF- α , a sada se nalazi u istoj razini kao i svi TNF- α blokatori (13,14,15).

Indikacija za primjenu biološkog lijeka postavlja se u bolesnika s RA visoke aktivnosti bolesti, u kojih sintetskim DMARD-ovima nije postignut zadovoljavajući učinak. Aktivnost RA ocjenjuje se prema Disease Activity Score (DAS). Uobičajeno je aktivnost ocjenjivati na 28 zglobova gornjih ekstremiteta i koljena, što je usvojeno u prethodnom prijedlogu i prema kojem ishod $DAS_{28} \geq 5,1$ predstavlja jaku aktivnost bolesti i indikaciju za biološku terapiju. Kako su u ovom slučaju bolesnici s predominantnom afekcijom stopala isključeni iz indikacija, uveden je dodatni parametar aktivne bolesti $DAS_{28} \geq 3,2$ plus 6 otečenih zglobova bilo koje lokalizacije (tablica 2).

Zaključak

Standardiziran način liječenja dio je dobre kliničke prakse i poželjan iz više razloga. Prethodno je provjeren na velikom broju bolesnika i stoga prihvatljiv za većinu bolesnika. Neiskusnom liječniku pomaže u planu terapije i sustavnom načinu praćenja bolesnika, a iskusan će liječnik uočiti nedostatke i ispraviti ih. S aspekta društva, preporukama se izbjegava nesavjesno liječenje i neracional-

na potrošnja koja je također odgovornost zdravstvenih djelatnika. Prijedlozi, preporuke, smjernice ili algoritmi u medicini nisu rigidne upute jer se u reumatologiji njeguje individualni pristup, ali su okvir koji većini bolesnika pruža najviše. Prijedlog HRD za liječenje RA iznesen u ovom članku je kompromis između suvremenog terapijskog pristupa i onog što je ostvarivo u našoj sredini.

Literatura

1. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ. i sur. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631-7.
2. Ćurković B, Babić-Naglić D, Morović-Vergles J, Anić B, Grazio S. Prijedlog primjene antagonista TNF- α u reumatoidnom artritisu. *Reumatizam* 2007;54(1):16-19.
3. Ćurković B, Babić-Naglić D, Morović-Vergles J, Anić B, Grazio S, Kaliterna DM, Hanih M, Novak S. Prijedlog primjene bioloških lijekova u reumatoidnom artritisu. *Reumatizam* 2010;57(1):29-35.
4. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC. i sur. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-75.
5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ. i sur. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-8.
6. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ. i sur. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81.
7. van der Helm-van Mil AHM, Huizinga TWJ. The 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: do they affect the classification or diagnosis of rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2012;71:1596-8.
8. Alves C, Luime JJ, van Zeben D. i sur. Concise report: Diagnostic performance of the ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis and two diagnostic algorithms in an early arthritis clinic (REACH). *Ann Rheum Dis* 2011;70(9):1645-7.
9. Voulgari PV. Emerging drugs for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Emerging Drugs* 2008;13:175-196.
10. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L. i sur. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor- α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:789-96.
11. Smolen JS, Kay J, Doyle MK. i sur. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009;374:210-21.
12. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW. i sur. Golimumab (GLM), a human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2272-83.
13. NICE technology appraisal guidance 247. February 2012.

14. Food and Drug administration. *Actemra - Highlights of prescribing information*. October 2012.
15. Josef S, Smolen JS, Schoels MM, Nishimoto M. i sur. Extended report: Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Ann Rheum Dis* 2013;72:482-92.

Đurđica Babić-Naglić¹
Simeon Grazio²
Branimir Anić³
Nada Čikeš³
Srđan Novak⁴
Jadranka Morović-Vergles⁵
Tatjana Kehler⁶
Daniela Marasović-Krstulović⁷
Sonja Milanović⁸
Marino Hanih⁹
Porin Perić¹
Tonko Vlak¹⁰
Kristina Potočki¹¹
Božidar Ćurković¹

¹Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb

²Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Zagreb

³Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb

⁴Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka

⁵Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Zagreb

⁶Thalassotherapia Opatija
Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju
i liječenje bolesti srca, pluća i reumatizma

⁷Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split

⁸Služba za fizikalnu medicinu i medicinsku rehabilitaciju
Opća bolnica Karlovac

⁹Odjel za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Opća bolnica "Dr. Josip Benčević" ♦ Slavonski Brod

¹⁰Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju
Klinički bolnički centar Split

¹¹Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju
Klinički bolnički centar Zagreb

Prijedlog Hrvatskog reumatološkog društva HLZ-a za primjenu inhibitora TNF- α u odraslih bolesnika sa spondiloartritisima, 2013.

The Proposal of Croatian Society for Rheumatology for anti-TNF- α therapy in adult patients with spondyloarthritides, 2013.

Adresa za dopisivanje:
prof.dr.sc. Đurđica Babić-Naglić
Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb
dnaglic@kbc-zagreb.hr

Sažetak

Hrvatsko reumatološko društvo Hrvatskog liječničkog zbora ažuriralo je Prijedlog primjene inhibitora TNF- α u odraslih bolesnika sa spondiloartritisima (SpA) u skladu s novom klasifikacijom SpA i europskim prepo-

rukama za liječenje biološkom terapijom. Na ovaj način postiže se standardiziran način dijagnostike, ciljanog liječenja, praćenja i ocjene ishoda primljenjiv za većinu bolesnika.

Ključne riječi

spondiloartritis, klasifikacija, inhibitor TNF- α

Summary

Croatian Society for Rheumatology of Croatian Medical Association updated the proposal for the application of TNF- α inhibitors in adult patients with spondyloartritis (SpA) in accordance with the new classification of

SpA and european recommendations for the treatment of SpA with biologic agents. In this way a standardized method of diagnosis, targeted treatment, monitoring and evaluating outcomes are proposed.

Keywords

spondyloarthritis, classification, TNF- α inhibitor

Prošlo je 6 godina od objavljivanja Prijedloga Hrvatskog reumatološkog društva (HRD) Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ) za primjenu inhibitora faktora tumorske nekroze α (TNF- α od engl. Tumor Necrosis Factor) odraslih bolesnika sa spondiloartritisima (SpA) koji je bio nepotpuno prihvaćen od strane Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO). Tada su priznate samo indikacija za ankilozantni spondilitis (AS) i psorijatični artritis (PsA) (1).

U službenim indikacijama HZZO-a za primjenu biološke terapije bio je izostavljen nediferencirani SpA, jer se nije uklapao u tadašnje formalne kriterije definiranih entiteta. Time je bila onemogućena pravovremena terapija funkcionalno i radno ugroženih bolesnika sa SpA koji nije AS. Najveći problem dijagnoze/klasifikacije SpA je nedostatak uvjerljivih biomarkera i svi dotadašnji kriteriji nastali su analizom skupina bolesnika s razvijenom kliničkom i radiološkom slikom.

U međuvremenu su učinjeni bitni pomaci u razumijevanju dinamike patofiziološkog procesa i stvaranju novih klasifikacijskih kriterija, a tijekom godina stečeno je neprocjenjivo iskustvo u potencijalu suvremenog liječenja. Raznovrsnost vrste i intenziteta simptoma te njihova različita lokalizacija u SpA otežava klasifikaciju i rano prepoznavanje SpA. Klinička slika i potreba za energičnim liječenjem definiranih entiteta u uznapredovaloj fazi (AS ili PsA) je jasna, ali je upitno da li su neki monoentezitis i upalna križobolja u predisponirane osobe početak upalne bolesti kralježnice ili ne. Naime, u toj fazi nema potvrde tipičnog organskog supstrata na konvencionalnim radiogramima, što je npr. zahtjev Njujorških kriterija za AS (2).

Međunarodna radna skupina ASAS (Assesment of SpondyloArthritis international Society) koja se intenzivno bavi istraživanjem SpA izradila je 2011. godine klasifikacijske kriterije primjenjive za dominantno aksijalni i dominantno periferni oblik bolesti, a koji obuhvaćaju sve skeletne i ekstraskelletne kliničke atribute SpA, reaktante upale i prisutnost HLA-B27 (tablice 1,2) (3,4,5).

Ovo su prvi kriteriji u kojima genetski biljeg HLA-B27 ima svoje zasluženno mjesto gotovo jednake važnosti kao i radiološka potvrda sakroileitisa. Na temelju ASAS kriterija, 2011. dozvoljeno je bolesnika s tipičnim kliničkim obilježjima, a bez klasičnih radioloških znakova afekcije aksijalnog skeleta, svrstati u skupinu aksijalnog spondiloartritisa (axSpA). Rana dijagnoza upalne bolesti kralježnice predstavlja dijagnozu AS u preradiološkoj fazi na temelju imunogenetskih, vertebralnih i ekstraverebralnih kliničkih parametara sukladno predloženim ASAS kriterijima. Korištenjem visokosofisticiranih slikovnih metoda moguća je rana detekcija upalnog procesa na kralježnici. U svijetlu rane dijagnoze bolesti uveden je pojam neradiološkog aksijalnog spondiloartritisa (nr-axSpA) kada su prisutni klinički simptomi bolesti kralježnice (upalna križobolja) bez klasične radiološke potvrde sakroileitisa. Aksijalni spondiloartritis može se dokazati magnetskom rezonancijom (MR) kojom se vrlo rano mogu otkriti upalne promjene kralježnice što je uz ostale simptome dovoljno za dijagnozu ax-SpA i temeljitu sumnju na početak AS iako izostaje klasični bilateralni sakroileitis. Dakle, pojam ax-SpA sadrži 2 opcije. Prva, sigurni radiološki sakroileitis u sklopu AS (uznapredovala bolest) i druga, nr-axSpA (rana, preradiološka faza AS) u kojem nema tipičnih promjena na klasičnim radiogramima. Dijagnoza nr-axS-

Tablica 1. **Klasifikacijski kriteriji za aksijalni spondiloartritis, ASAS 2011.** (4)

Bolesnici s križoboljom trajanja ≥ 3 mjeseca i životne dobi < 45 g sa ili bez perifernih manifestacija koji imaju
1. sakroileitis ¹ plus ≥ 1 SpA obilježje ili
2. HLA-B27 plus ≥ 2 SpA obilježja
SpA obilježja
<ul style="list-style-type: none"> ■ upalna križobolja ■ artritis ■ entezitis (peta) ■ uveitis ■ daktilitis ■ psorijaza ■ Crohnova bolest / ulcerozni kolitis ■ dobar terapijski učinak NSAR ■ obiteljska anamneza SpA ■ HLA-B27 ■ povišena razina CRP
¹ Definitivni radiološki sakroileitis ili aktivni (akutni) sakroileitis na magnetskoj rezonanciji.

SpA - spondiloartritis NSAR - nesteroidni antireumatici
CRP - C-reaktivni protein

Tablica 2. **Klasifikacijski kriteriji za periferni spondiloartritis, ASAS 2011.** (5)

Bolesnici s perifernim manifestacijama, a bez križobolje koji imaju artritis¹ ili entezitis ili daktilitis plus
1. ≥ 1 SpA obilježje
<ul style="list-style-type: none"> ■ uveitis ■ psorijaza ■ Crohnova bolest/ulcerozni kolitis ■ prethodna infekcija ■ HLA-B27 ■ sakroileitis (RTG ili MR)
ili
2. ≥ 2 SpA obilježja
<ul style="list-style-type: none"> ■ artritis ■ entezitis ■ daktilitis ■ upalna križobolja ikada ■ SpA u obitelji
¹ Uobičajeno periferni artritis pretežno ekstremiteta i/ili asimetrični artritis.

SpA - spondiloartritis NSAR - nesteroidni antireumatici
CRP-C - reaktivni protein

SpA postavlja se na temelju anamneze upalne križobolje i drugih karakterističnih kliničkih simptoma navedenih u kriterijima ili na temelju nalaza MR koji govori u prilog aktivnog osteitisa. Dobro je poznata činjenica da se dijagnoza AS postavlja 5-10 godina od početka prvih simptoma, a jedan od razloga sigurno je manjkavost standardne radiografije u ranoj fazi bolesti.

Tako je u radu Poddubnyia i sur. na prvom reumatološkom pregledu više od 500 bolesnika mlađih od 45 godina i kroničnom križoboljom trajanja više od 3 mjeseca,

koji su još imali barem 1 od sljedećih kriterija: upalna križobolja, pozitivan nalaz HLA-B27 ili slikovnu potvrdu sakroileitisa, utvrđeno je da ih 44 % ima axSpA. U podskupini s definitivnim axSpA u 52 % bolesnika otkriven je AS, a u 48 % bolesnika dijagnosticiran je nr-axSpA. U onih s trajanjem križobolje do godinu dana češća je dijagnoza nr-axSpA (67 %) nego AS (33 %), kod trajanja simptoma 1-6 godina podjednaka je vjerojatnost AS i nr-axSpA, a nakon 6-9 godina prevalentna je dijagnoza AS. U bolesnika s trajanjem križobolje više od 9 godina vjerojatnost SpA značajno pada jer bi do tada dijagnoza AS već bila postavljena, a razlog za križobolju obično je degenerativna bolest kralježnice (6). Rezultati ranijeg istraživanja istih autora ukazuju da nr-axSpA kroz 2 godine progredira u AS u 12 % bolesnika i da je CRP moguća prediktor radiološkog sakroileitisa (7).

Podaci govore da nr-axSpA najčešće predstavlja početak AS i da se radi o značajnoj skupini bolesnika u kojih valja poduzeti složeniji dijagnostički postupak, praćenje i liječenje. Rana dijagnoza bez tipičnih radioloških promjena može se shvatiti kao "klinička biopsija" kojom se potvrđuje isti patofiziološki proces kao u uznapredovalom AS i za kojeg vrijede jednaka pravila liječenja.

Zbog velikih promjena koje su nastupile u poimanju SpA i važnosti liječenja inhibitorima TNF- α bilo je potrebno ažurirati postojeći prijedlog HRD za liječenje SpA. U prosincu, 2012. u HLZ je održan plenarni sastanak HRD na kojem je prezentiran koncept nr-axSpA, iznesene potrebne promjene i sugestije te još mjesec dana vodila rasprava elektronskim putem nakon čega je dovršen konačni prijedlog smjernica s malim izmjenama u odnosu na prethodni. Dijagnoza AS i dalje se postavlja prema Njujorškim kriterijima, a oni koji ih ne zadovoljavaju svrstavaju se u axSpA. Dakle, aksijalni SpA je širi pojam koji uključuje klasični AS i nr-axSpA, jer se u suštini radi o istoj patofiziološkoj podlozi, a sindezmofti i ankiloza su vidljiva i trajna posljedica upalnog procesa i znače njegov završetak. U prijedlogu HRD i dalje je na prvom mjestu AS radi što boljeg razumijevanja, a i za očekivati je da će takvi bolesnici imati veće potrebe za biološku terapiju. Uvođenjem pojma axSpA koji je udružen sa znakovima izražene aktivnosti bilo bi omogućeno liječenje svim bolesnicima s teškim oblikom SpA.

Psorijatični artritis javlja se u više kliničkih oblika pa je trajni problem u stvaranju optimalnih kriterija. Danas većina reumatologa prihvaća novije klasifikacijske CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) kriterije koji imaju visoku specifičnost (99 %) i (senzitivnost 91 %) i koji su ugrađeni u novi prijedlog HRD (tablica 3) (8).

U tablici 4 je prikazan prijedlog Hrvatskog reumatološkog društva HLZ za primjenu TNF blokatora u spondiloartritisu odraslih bolesnika. Smjernice su prilagođene hrvatskim propisima i paleti registriranih lijekova. Ono što je zajedničko svim algoritmima jest težina bolesti određena prema

Upalna bolest kralježnice, zglobova ili enteza + 3 ili više sljedećih obilježja
1. Sada manifestna i dokazana psorijaza ¹ , osobna ili obiteljska anamneza psorijaze
2. Sada prisutne tipične promjene na noktima
3. Negativni nalaz reumatoidnog faktora
4. Sada prisutan daktilitis ili daktilitis u anamnezi potvrđen od strane reumatologa
5. Tipičan radiološki nalaz šaka ili stopala (periartikularno stvaranje nove kosti)
¹ Psorijaza sada se boduje s 2, a sve ostalo 1.

općeprihvaćenim indeksima ocjene aktivnosti i funkcionalnog statusa bolesnika s AS ili PsA, prethodno iscrpljena konvencionalna terapija i standardizirana procjena djelotvornosti. Tako je i u ovom prijedlogu gdje nakon neodgovarajućeg učinka konvencionalne terapije, a uz uporabu validiranih ocjene indeksa aktivnosti bolesti i funkcionalnog statusa primjenjujemo jedan od TNF blokatora, a učinak

ocjenjujemo nakon 12 tjedana primjene sa zadanim stupnjem poboljšanja. U Hrvatskoj su raspoloživa 4 inhibitora TNF- α (etanercept, infliksimab, adalimumab i golimumab) koji svi imaju podjednak i dokazan učinak u SpA. Izuzetak je etanercept koji nije primjeren u bolesnika s istodobnom upalnom bolesti crijeva jer, za razliku od monoklonskih protutijela, nema učinak na upalnu bolest crijeva.

Tablica 4. Prijedlog Hrvatskog reumatološkog društva HLZ-a za primjenu TNF blokatora u spondiloartritisu odraslih bolesnika

Aksijalna bolest	Periferna bolest
1. Dijagnoza SpA	
AS (NY kriteriji) axSpA (ASAS 2011. kriteriji) ²	PsA ¹ (CASPAR kriteriji)
2. Aktivnost bolesti	
BASDAI ≥ 4	Aktivna bolest ≥ 4 tjedna ≥ 3 bolna i ≥ 3 otečena zglobova
plus	
Prema procjeni reumatologa ukupna težina bolesti ≥ 4 na numeričkoj skali 0 - 10 s posebnim osvrtom na: aktivni koksitis, sinovitis i/ili entezitis i/ili MR nalaz aktivne bolesti i/ili radiološka progresija perifernih lezija i/ili aktivni ili recidivirajući uveitis i/ili reaktante akutne faze upale (SE, CRP)	
plus	
3. Vrsta i djelotvornost prethodne terapije	
Izostanak učinka ili nepodnošljivost konvencionalne terapije: Najmanje 2 NSAR kroz 2 mjeseca u punoj dozi	
Primjena najmanje 2 od 3 diferentna lijeka: MTX (20 mg/tjedno) ili LEF (20 mg/dan) ili SSZ (2g/dan) ukupno kroz 6 mjeseci, a 1 od njih najmanje 2 mjeseca u punoj dnevnoj dozi.	
4. Primjena i učinak TNF blokatora	
Etanercept ^{2,3} , infliksimab ³ , adalimumab ³ , golimumab ³ Očekivani učinak za 12 tjedana	
50% poboljšanje BASDAI indeksa ili apsolutno poboljšanje BASDAI indeksa za ≥ 2	50% smanjenje broja bolnih i otečenih zglobova
Prema procjeni reumatologa ukupno poboljšanje za 50% ili apsolutno poboljšanje za ≥ 2 na numeričkoj skali 0-10	
5. Kontraindikacije i mjere opreza	
Prema uputi o lijeku	
6. Trajanje liječenja biološkim lijekovima	
Prekid terapije kod izostanka očekivanog učinka nakon najmanje 12 tjedana primjene ili razvoja ozbiljnih nuspojava. Trajna terapija ako je postignuto zadano poboljšanje, dobra podnošljivost i odluka reumatologa	
¹ Procjena zglobne bolesti neovisna o statusu kože.	
² Nije indiciran u enteropatskom obliku SpA.	
³ Koterapija MTX nije neophodna, ali je preporučljiva kod afekcije perifernog skeleta i PsA.	

SpA - spondiloartritis AS - ankilozantni spondilitis PsA - psorijatični artritis NY - Njujorkški kriteriji za ankilozantni spondilitis
CASPAR - Classification criteria for Psoriatic Arthritis axSpA - aksijalni spondiloartritis
ASAS - Assessment of SpondyloArthritis international Society BASDAI - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

Zaključak

Novi Prijedlog Hrvatskog reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora za primjenu TNF blokatora u spondiloartritisu odraslih bolesnika uskla-

đen je s novijim spoznajama o klasifikaciji i liječenju SpA, a predstavlja okvir terapijskog pristupa za većinu bolesnika.

Literatura

1. Babić-Naglić Đ, Laktašić N, Jajić Z, Anić B, Morović-Vergles J, Čurković B. Prijedlog Hrvatskog reumatološkog društva za primjenu inhibitora TNF- α u odraslih bolesnika sa spondiloartritisima. *Reumatizam* 2007;54(1):20-30.
2. Van der Linden, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
3. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D. i sur. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009;68:770-6.
4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R. i sur. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83.
5. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R. i sur. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25-31.
6. Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J. i sur. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1998-2001.
7. Poddubnyy D, Martin Rudwaleit M, Haibel H. i sur. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1369-74.
8. Taylor W, Gladman D, Helliwell P. i sur. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665-73.

Lana Tambić Bukovac
Mandica Vidović
Lovro Lamot
Marija Perica
Miroslav Harjaček

Reumatološki odjel
Dječja bolnica Srebrnjak ♦ Zagreb

Smjernice za primjenu biološke terapije u djece s juvenilnim idiopatskim artritismom (JIA)

Guidelines on biologic drugs for the treatment of children with juvenile idiopathic arthritis (JIA)

Adresa za dopisivanje:
prim.mr.sc. Lana Tambić Bukovac
Dječja bolnica Srebrnjak
Srebrnjak 100 ♦ 10000 Zagreb
lanabukovac@gmail.com

Sažetak

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) najčešća je kronična reumatska bolest u djece i jedan od glavnih uzroka kratkotrajnog ili dugotrajnog invaliditeta te smanjenja kvalitete života u djetinjstvu. Bez pravovremenog i adekvatnog liječenja bolest progredira i rezultira trajnim promjenama na zglobovima. Izbor terapije ovisi o tipu JIA, stupnju aktivnosti bolesti, prognostičkim čimbenicima te dokazanoj

učinkovitosti i mogućim nuspojavama pojedinih lijekova. Cilj suvremenog liječenja JIA je postizanje potpune remisije bolesti, a ne samo ublažavanje simptoma i privremeno smirivanje upalnog procesa. Primjena bioloških lijekova dovela je do značajnog napretka u liječenju bolesnika s rezistentnim oblicima JIA. U radu donosimo hrvatske smjernice za primjenu biološke terapije u bolesnika s JIA.

Ključne riječi

juvenilni idiopatski artritis, biološki lijekovi

Summary

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic rheumatic disease in children, and one of the major causes of short-term or long-term disability, and impairment of quality of life in childhood. Without early and adequate treatment the disease will progress and result with irreparable joint damage. The choice of therapy depends on the JIA subtype, disease activity index, prognostic factors, and proven efficacy and

probable side-effects of the drugs. The goal of modern JIA therapy is the achievement of complete disease remission, and not only the improvement of symptoms and temporarily inflammation control. The implementation of biologics significantly altered therapeutic approach to children with resistant JIA. We present Croatian guidelines on biologic drugs for the treatment of patients with JIA.

Keywords

juvenile idiopathic arthritis, biologic drugs

Uvod

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) najčešća je kronična reumatska bolest u djece s incidencijom 10-19,8/100.000 djece do navršene 16. godine života i predstavlja jedan od glavnih uzroka stečenog invaliditeta i smanjenja kvalitete života u djetinjstvu (1-3).

JIA nije jedinstvena bolest, nego skupina klinički heterogenih artritisa koji počinju prije 16. godine života, nepoznate su etiologije, a manifestiraju se bolnom oteklinom i ukočenošću jednog ili više zglobova u trajanju dužem od šest tjedana (4,5). Prema klasifikaciji International League of Associations for Rheumatology (ILAR) JIA se dijeli u sedam podskupina koje se međusobno razlikuju po broju zahvaćenih zglobova, izvanzglobnim manifestacijama, zahvaćenosti enteza, serološkim markerima (prisutnost ili odsutnost reumatoidnog (RF) faktora) te obiteljskoj anamnezi (tablica 1) (6).

Bez pravovremenog i adekvatnog liječenja dolazi do progresije upalnih promjena i nepopravljivih oštećenja na zglobovima, što dovodi do invaliditeta i značajnog smanjenja kvalitete života. Izbor terapije ovisi o podtipu JIA, stupnju aktivnosti bolesti, prognostičkim čimbenicima, dokazanoj učinkovitosti i mogućim nuspojavama lijekova.

Tablica 1. **Klasifikacija JIA** (ILAR)

Klasifikacija JIA
1) Sistemski
2) Oligoartritis
a) perzistentni
b) prošireni
3) Poliartritis (reumatoidni faktor pozitivni)
4) Poliartritis (reumatoid faktor negativni)
5) Psorijatični artritis
6) Entezitisu pridruženi artritis (juvenilne spondiloartropatije) - ERA
7) Nediferencirani artritis
a) ne uklapaju se niti u jednu gornju kategoriju
b) uklapaju se u više gornjih kategorija

Standardna terapija JIA uključuje nesteroidne anti-reumatike (NSAR), lijekove koji modificiraju bolest (DMARD - prema engl. *Disease modifying antirheumatic drugs*) kao što je to metotreksat, te kortikosteroide, koje bi sistemski trebalo davati vrlo restriktivno, a češće primjenjivati intraartikularno, osobito u oligoartritisu. S boljim poznavanjem patogeneze JIA došlo je i do napretka u farmakoterapiji ove bolesti. Pristup liječenju bolesnika s JIA je sve agresivniji i zahtijeva što raniji početak terapije, kako bi se spriječio razvoj nepopravljivih posljedica.

Do prije nekoliko desetljeća glavni cilj liječenja JIA bio je ublažavanje boli i smirivanje upalnih simptoma. Biološki lijekovi omogućili su bolju kontrolu bolesti te postizanje potpune i trajne remisije (7). Prije ere bioloških lijekova više od 25 % bolesnika s poliartritisom i gotovo 50 % sa sistemskim oblikom JIA nakon 5 godina od početka bolesti imalo je trajna funkcionalna ograničenja, a dvije trećine evidentne radiološke promjene na zglobovima (8).

Specifične makromolekule ili fragmenti koji odražavaju metaboličku aktivnost kosti, hrskavice ili sinovijalne membrane potencijalni su biomarkeri za ranu detekciju oštećenja, praćenje progresije bolesti, praćenje uspješnosti terapije i identifikaciju bolesnika s visokim rizikom za lošu prognozu i ishod liječenja. Međutim, iako su studije identificirale pojedine biljege povezane s nepovoljnim odgovorom na biološku terapiju, niti jedan biomarker se nije pokazao kao pouzdan čimbenik koji bio mogao pomoći pri odabiru bolesnika za određene biološke lijekove, jer je poznavanje metabolizma i klirensa ovih makromolekula još uvijek ograničeno (9-11).

Kako bi se izbjegle pogreške i nepotrebno odgađanje uvođenja bioloških lijekova kada standardna terapija nema zadovoljavajući učinak na tijek bolesti, potrebne su nacionalne smjernice za primjenu ove terapije u pojedinim podtipovima JIA.

Opći pokazatelji loše prognoze i aktivnosti JIA

Opći pokazatelji loše prognoze i aktivnosti za pojedine podtipove JIA prikazani su u tablicama 2, 3, 4, 5 i 6.

Aktivnost bolesti procjenjujemo na osnovi kriterija PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trials Organization) (12), koji uključuju sljedeće parametre: 1. globalna procjena aktivnosti bolesti od strane liječnika (mjereno na 10 cm vizualno-analognj skali; VAS);

2. globalna procjena aktivnosti bolesti od strane roditelja/staratelja ili od strane bolesnika, ako je dovoljno star (mjereno na 10 cm vizualno-analognj skali; VAS); 3. funkcionalne sposobnosti djece se procjenjuju upitnikom o općem zdravlju djeteta (CHAQ); 4. broj otečenih zglobova; 5. broj zglobova s ograničenom pokretljivošću; 6. vrijednosti sedimentacije eritrocita/CRP-a.

Tablica 2. **Pokazatelji loše prognoze i aktivnosti bolesti kod zahvaćenosti 4 zgloba ili manje** (oligoartritis)

Pokazatelji		
Artritis kuka ili cervikalne kralježnice		
Artritis gležnja ili ručnog zgloba uz zabilježene ili prolongirane povišene upalne parametre		
Radiološki vidljiva oštećenja (erozije ili suženja zglobnog prostora)		
Ultrazvučno pojava sinovijalnih resica, zadebljenja sinovijalne membrane i pojačanog protoka na Power Doppler-u (PD signal >1/3) (30)		
Aktivnost niskog stupnja (potrebno zadovoljiti sve od navedenog)	Stupnjevi aktivnosti bolesti Aktivnost umjerenog stupnja (kada nisu zadovoljeni kriteriji za niski ili visoki stupanj)	Aktivnost visokog stupnja (potrebno zadovoljiti minimalno 3 kriterija)
<ul style="list-style-type: none"> ■ 1 ili manje aktivnih zglobova ■ uredne vrijednosti sedimentacije ili CRP-a ■ procjena cjelokupne aktivnosti bolesti od strane liječnika na <3 od 10 ■ procjena dobrog općeg stanja od strane bolesnika/roditelja na < 2 do 10 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1 ili više kriterija poprima veće vrijednosti od onih navedenih za niski stupanj aktivnosti uz manje od 3 kriterija za visoki stupanj aktivnosti bolesti 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2 ili više aktivnih zglobova ■ vrijednosti sedimentacije ili CRP-a više od dvostrukih referentnih vrijednosti ■ procjena cjelokupne aktivnosti bolesti od strane liječnika na ≥7 od 10 ■ procjena dobrog općeg stanja od strane bolesnika/roditelja na ≥4 od 10

Tablica 3. **Pokazatelji loše prognoze i aktivnosti bolesti kod zahvaćenosti 5 ili više zglobova** (poliartritis)

Pokazatelji		
Artritis kuka ili cervikalne kralježnice		
Pozitivan reumatoidni (RF) faktor ili anti-citrulinska cirkulirajuća protutijela (CCP)		
Radiološki vidljiva oštećenja (erozije ili suženja zglobnog prostora)		
Ultrazvučno pojava sinovijalnih resica, zadebljenja sinovijalne membrane i pojačanog protoka na Power Doppler-u (PD signal >1/3) (30)		
Aktivnost niskog stupnja (potrebno zadovoljiti sve od navedenog)	Stupnjevi aktivnosti bolesti Aktivnost umjerenog stupnja (kada nisu zadovoljeni kriteriji za niski ili visoki stupanj)	Aktivnost visokog stupnja (potrebno zadovoljiti minimalno 3 kriterija)
<ul style="list-style-type: none"> ■ 4 ili manje aktivna zgloba ■ uredne vrijednosti sedimentacije ili CRP-a ■ procjena cjelokupne aktivnosti bolesti od strane liječnika na <4 od 10 ■ procjena dobrog općeg stanja od strane bolesnika/roditelja na < 2 do 10 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1 ili više kriterija poprima veće vrijednosti od onih navedenih za niski stupanj aktivnosti uz manje od 3 kriterija za visoki stupanj aktivnosti bolesti 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 8 ili više aktivnih zglobova ■ vrijednosti sedimentacije ili CRP-a više od dvostrukih referentnih vrijednosti ■ procjena cjelokupne aktivnosti bolesti od strane liječnika na ≥7 od 10 ■ procjena dobrog općeg stanja od strane bolesnika/roditelja na ≥5 od 10

Tablica 4. **Pokazatelji loše prognoze i aktivnosti bolesti kod aktivnog sakroilijakalnog artritisa**

Pokazatelji		
Radiološki vidljiva oštećenja bilo kojeg zgloba (erozije ili suženja zglobnog prostora)		
Aktivnost niskog stupnja (potrebno zadovoljiti sve od navedenog)	Stupnjevi aktivnosti bolesti Aktivnost umjerenog stupnja (kada nisu zadovoljeni kriteriji za niski ili visoki stupanj)	Aktivnost visokog stupnja (potrebno zadovoljiti minimalno 3 kriterija)
<ul style="list-style-type: none"> ■ normalna fleksija u leđima ■ uredne vrijednosti sedimentacije ili CRP-a ■ procjena cjelokupne aktivnosti bolesti od strane liječnika na <4 od 10 ■ procjena dobrog općeg stanja od strane bolesnika/roditelja na < 2 do 10 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1 ili više kriterija poprima veće vrijednosti od onih navedenih za niski stupanj aktivnosti uz manje od 2 kriterija za visoki stupanj aktivnosti bolesti 	<ul style="list-style-type: none"> ■ vrijednosti sedimentacije ili CRP-a više od dvostrukih referentnih vrijednosti ■ procjena cjelokupne aktivnosti bolesti od strane liječnika na ≥7 od 10 ■ procjena dobrog općeg stanja od strane bolesnika/roditelja na ≥4 od 10

Tablica 5. **Pokazatelji loše prognoze i aktivnosti bolesti kod sistemskog artritisa s aktivnim sistemskim značajkama**
(i bez aktivnog artritisa)

Pokazatelji		
Artritis kuka		
Radiološki vidljiva oštećenja bilo kojeg zgloba (erozije ili suženja zglobnog prostora)		
Ultrazvučno pojava sinovijalnih resica, zadebljenja sinovijalne membrane i pojačanog protoka na Power Doppler-u (PD signal >1/3) (30)		
Stupnjevi aktivnosti bolesti		
Aktivnost niskog stupnja (potrebno zadovoljiti sve od navedenog)	Aktivnost umjerenog stupnja (kada nisu zadovoljeni kriteriji za niski ili visoki stupanj)	Aktivnost visokog stupnja (potrebno zadovoljiti minimalno 3 kriterija)
<ul style="list-style-type: none"> ■ 4 ili manje aktivnih zglobova ■ uredne vrijednosti sedimentacije ili CRP-a ■ procjena cjelokupne aktivnosti bolesti od strane liječnika na <4 od 10 (VAS) ■ procjena dobrog općeg stanja od strane bolesnika/roditelja na < 2 do 10 (VAS) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1 ili više kriterija poprima veće vrijednosti od onih navedenih za niski stupanj aktivnosti uz manje od 3 kriterija za visoki stupanj aktivnosti bolesti 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 8 ili više aktivnih zglobova ■ vrijednosti sedimentacije ili CRP-a više od dvostrukih referentnih vrijednosti ■ procjena cjelokupne aktivnosti bolesti od strane liječnika na ≥7 od 10 (VAS) ■ procjena dobrog općeg stanja od strane bolesnika/roditelja na ≥5 od 10 (VAS)

Tablica 6. **Pokazatelji loše prognoze i aktivnosti bolesti kod sistemskog artritisa s aktivnim artritismom**
(i bez aktivnih sistemskih značajka)

Pokazatelji
6-mjesečno trajanje simptoma aktivne sistemske bolesti definirane: vrućicom, povišenim upalnim parametrima ili potrebom za primjenom sistemskih glkorkortikoida
Stupnjevi aktivnosti bolesti (2 stupnja)
Aktivna vrućica uz procjenu cjelokupne aktivnosti bolesti od strane liječnika na < 7 od 10
Aktivna vrućica uz sistemske pokazatelje visoke aktivnosti bolesti (tj. sistemski serozitis) zbog čega je cjelokupna aktivnosti bolesti od strane liječnika procijenjena na ≥ 7 od 10

Indikacije za primjenu biološke terapije prema podtipovima bolesti

JIA - oligoartikularni tip

Oligoartikularni tip JIA obilježen je upalom 1-4 zgloba. Ukoliko je artritis 1-4 zgloba prisutan u cijelom tijeku bolesti, govorimo o peristentnom podtipu oligoartritisa, a ukoliko se bolest nakon 6 mjeseci proširi na više od 4 zgloba, riječ je o proširenom podtipu.

Biološka terapija je indicirana u bolesnika s postavljenom dijagnozom JIA-oligoartikularnog tipa (slika 1.): ukoliko je nakon 3-mjesečne terapije metotreksatom (u dozi od 20 mg/m² tjedno) aktivnost bolesti procijenjena kao aktivnost umjerenog ili visokog stupnja uz prisutne pokazatelje loše prognoze; ukoliko je nakon 6-mjesečne terapije metotreksatom (u dozi od 20 mg/m² tjedno) aktivnost bolesti procijenjena kao aktivnost niskog stupnja; u slučaju alergije ili nepodnašanja metotreksata može se koristiti drugi sintetski DMARD poput leflunomida.

Kao prva linija biološke terapije preporuča se uvesti TNF inhibitore - etanercept¹ ili adalimumab, kao druga linija anti-CTLA-4 - abatacept, te kao treća linija drugi TNF

inhibitor - golimumab, budući da još nije završen klinički pokus za JIA.

TNF inhibitori u načelu se primjenjuju u kombinaciji s metotreksatom, ili u slučaju alergije ili nepodnašanja metotreksata nekim drugim sintetskim DMARD-om poput leflunomida.

Procjena učinka biološke terapije neophodna je nakon 3 mjeseca. Ukoliko je nakon 3-mjesečne terapije aktivnost bolesti procijenjena kao aktivnost umjerenog ili visokog stupnja, potrebno je zamijeniti lijek prema gore navedenim preporukama.

JIA - poliartikularni tip

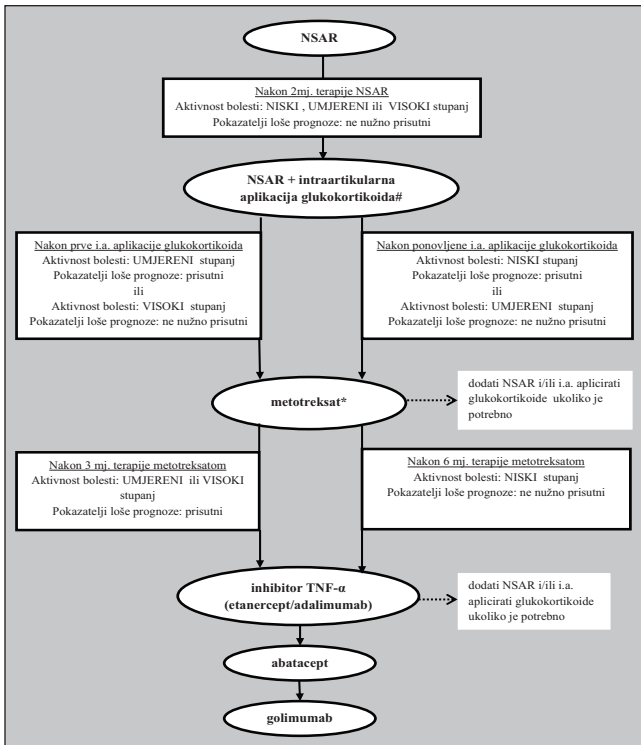
Poliartikularni tip JIA obilježen je upalom 5 i više zglobova od početka bolesti. Može biti seropozitivan i seronegativan, ovisno o prisutnosti reumatoidnog faktora u serumu bolesnika.

Pri određivanju indikacija za primjenu biološke terapije i bolesnici s proširenim oblikom oligoartritisa također ubrajaju se u ovu kategoriju.

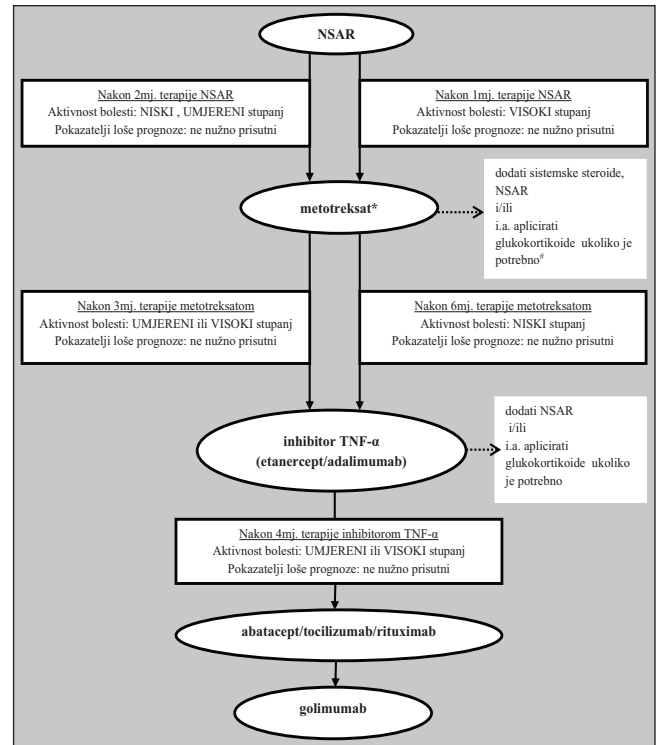
Biološka terapija je indicirana u bolesnika s postavljenom dijagnozom JIA-poliartikularnog tipa (slika 2):

¹U bolesnika s uveitisom je etanercept kontraindiciran.

Slika 1. Smjernice za primjenu biološke terapije u bolesnika s oligoartikularnim oblikom JIA



Slika 2. Smjernice za primjenu biološke terapije u bolesnika s poliartrikularnim oblikom JIA



ukoliko je nakon 3-mjesečne terapije metotreksatom (u dozi od 20 mg/m² tjedno) aktivnost bolesti procijenjena kao aktivnost umjerenog ili visokog stupnja; ukoliko je nakon 6-mjesečne terapije metotreksatom (u dozi od 20 mg/m² tjedno) aktivnost bolesti procijenjena kao aktivnost niskog stupnja; u slučaju alergije ili nepodnošanja metotreksata može se koristiti drugi sintetski DMARD poput leflunomida.

Kao prva linija terapije preporuča se uvesti TNF inhibitore - etanercept² ili adalimumab, kao druga linija anti-CTLA-4 - abatacept ili IL-6 inhibitor - tocilizumab, odnosno anti-CD20 - rituximab³, te kao treća linija TNF inhibitor - golimumab (u tijeku je klinički pokus za JIA). TNF inhibitori se u načelu primjenjuju u kombinaciji s metotreksatom ili nekim drugim sintetskim DMARD-om poput leflunomida. Tocilizumab se može primijeniti kao monoterapija.

Procjena učinka biološke terapije neophodna je nakon 3 mjeseca. Ukoliko je nakon 3-mjesečne terapije aktivnost bolesti procijenjena kao aktivnost umjerenog ili visokog stupnja, potrebno je zamijeniti lijek prema gore navedenim preporukama.

Entezitisu pridruženi artritis (juvenilni spondiloartritis) - ERA

Entezitisu pridruženi artritis (ERA) predstavljaju skupinu juvenilnih spondiloartritisa i obilježeni su pojavom perifernog artritisa i entezitisa, ili artritisa, ili entezitisa

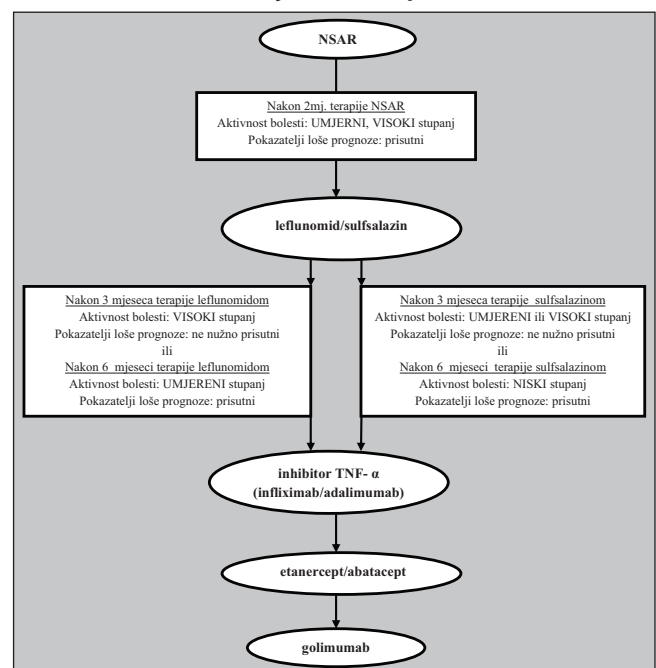
²U bolesnika s uveitisom je etanercept kontraindiciran.

³Samo kod RF/anti-CCP pozitivnih bolesnika, a nakon provedene anti-TNFa terapije.

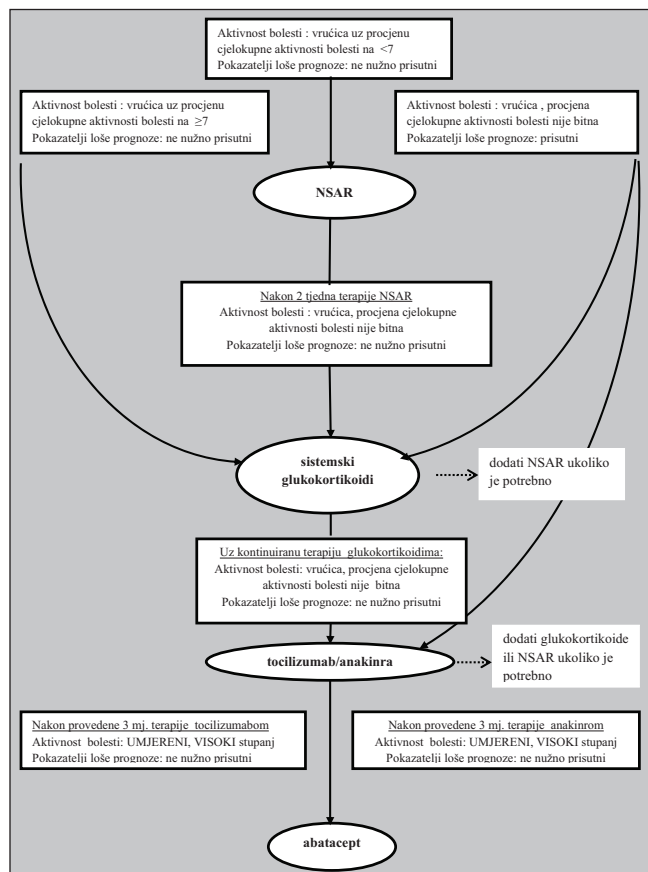
uz pojavu još najmanje dvaju od sljedećih znakova: sakroileitis, prisutnost HLA-B27 antigena, artritis u dječaka starijih od 6 godina, akutni simptomatski prednji uveitis, ankilozantni spondilitis ili upalna bolest crijeva sa sakroileitisom ili Reiterov sindrom ili akutni prednji uveitis u srodnika u prvom koljenu.

Biološka terapija je indicirana u bolesnika s postavljenom dijagnozom entezitisu pridruženog artritisa (slika 3):

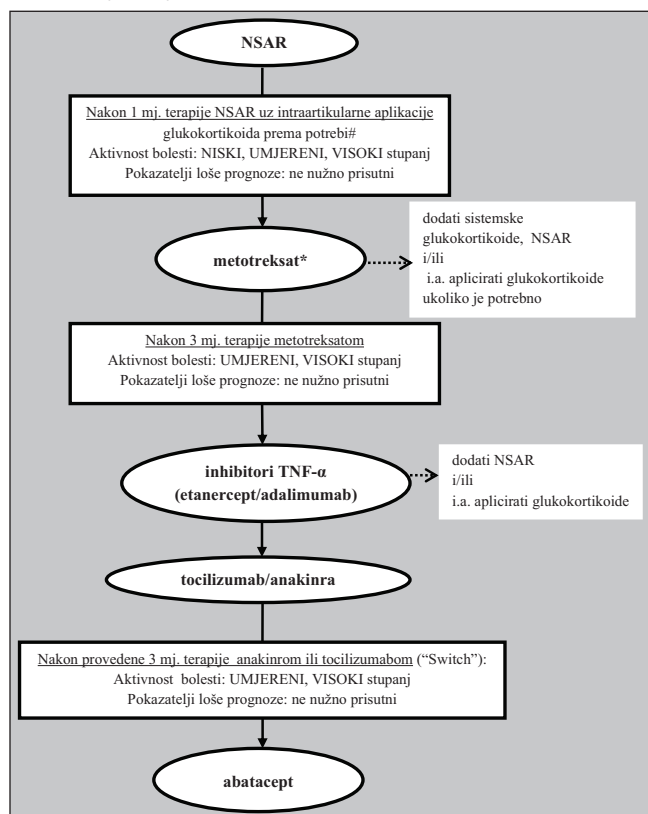
Slika 3. Smjernice za primjenu biološke terapije u bolesnika s juvenilnim spondiloartritisom (ERA)



Slika 4. Smjernice za primjenu biološke terapije u bolesnika sa sistemskim JIA koji imaju aktivne sistemske značajke



Slika 5. Smjernice za primjenu biološke terapije u bolesnika sa sistemskim JIA koji imaju aktivni artritis



ukoliko je nakon adekvatno provedene terapije jednim NSAR-om u trajanju od najmanje jednog mjeseca aktivnost bolesti procijenjena kao aktivnost visokog stupnja uz prisutne pokazatelje loše prognoze; ukoliko je nakon 3-mjesečne terapije leflunomidom aktivnost bolesti procijenjena kao aktivnost visokog stupnja; ukoliko je nakon 6-mjesečne terapije leflunomidom aktivnost bolesti procijenjena kao aktivnost umjerenog ili visokog stupnja; ukoliko je nakon 3-mjesečne terapije sulfasalazinom aktivnost bolesti procijenjena kao aktivnost niskog stupnja uz prisutne pokazatelje loše prognoze.

Juvenilni ankilozantni spondilitis

Juvenilni ankilozantni spondilitis (JAS) je definiran nalazom obostranog erozivnog sakroileitisa na MR i/ili nalazima ranih promjena na kralježcima (engl. "shiny corners, i/ili "squaring") (13,14), a koji upućuju na razvoj početnog ankilozantnog spondilitisa. Postavljanje dijagnoze JAS prema gornjim kriterijima ne zahtijeva prethodnu 3-mjesečnu terapiju sulfasalazinom ili leflunomidom prije uključivanja bioloških lijekova. Terapija metotreksatom nije učinkovita u ovog oblika JIA.

TNF inhibitori - infliximab i adalimumab su lijekovi prvog izbora, jer inhibiraju djelovanje TNF-alfa i na sluznici crijeva. Poznato je da je, ovisno o studijama, sluznica crijeva zahvaćena u najmanje 75 % bolesnika s entezitisu pridruženim artritisom (juvenilnim spondiloartritisom) (engl. "low grade inflammatory bowel disease"). Kao druga linija terapije uvodi se TNF blokator - etanercept⁴ ili anti-CTLA-4 - abatacept, a kao treća linija TNF blokator - golimumab.

Juvenilni psorijatični artritis

Juvenilni psorijatični artritis obilježen je artritisom i psorijazom, ili artritisom ili entezitisom uz prisutnost dvaju od sljedećih znakova: daktilitis, točkasta udubljena ("pitting") na noktima ili oniholiza, psorijaza u srodnika u prvom koljenu.

Pri primjeni biološke terapije u bolesnika s postavljenom dijagnozom juvenilnog psorijatičnog artritisa potrebno je slijediti smjernice za oligo- ili poli-JIA, osim ako bolesnici imaju prisutan entezitis i zadovoljavaju druge kriterije potrebne za postavljanje dijagnoze entezitisu pridruženog artritisa (juvenilnih spondiloartritisa). Težina zglobne bolesti ocjenjuje se neovisno o težini kožne bolesti.

Sistemska JIA s aktivnim sistemskim značajkama

Sistemska JIA obilježen je artritisom jednog ili više zglobova koji se javlja istovremeno ili prije intermitentne vrućice u trajanju od najmanje dva tjedna. Vrućica je definirana kao dokumentirano postojanje pseudoseptičkih dnevnih temperatura (tipične temperaturne krivulje za

⁴U bolesnika s uveitisom je etanercept kontraindiciran.

sepsu, ali uz negativne hemokulture) u trajanju od najmanje tri dana. Osim artritisa, koji nije nužno prisutan na početku bolesti, bolesnik mora imati barem još jedan od sljedećih kriterija: nefiksirani, makulopapulozni osip ("salmon" like), praćen Kōbnerovim fenomenom i/ili dermatografizmom; generalizirana limfadenopatija; hepatosplenomegalija; serozitis (pleuritis, pericarditis, peritonitis).

Biološka terapija je indicirana u bolesnika s postavljenom dijagnozom sistemskog JIA s aktivnim sistemskim značajkama (slika 4): ukoliko je aktivnost bolesti procijenjena kao aktivnost umjerenog ili visokog stupnja.

Prije primjene biološke terapije potrebno je provesti dvotjednu terapiju jednim NSAR-om uz kontinuiranu terapiju sistemskim glukokortikoidom.

Ukoliko je, usprkos terapiji NSAR-ima i glukokortikoidima (doza: 0,25 mg/kg ili niža), prisutna vrućica, u terapiju se uvodi IL-6 inhibitor - tocilizumab ili antagonist IL-1 receptora - anakinra, čiji se učinak procjenjuje nakon 3 mjeseca.

Procjena učinka biološke terapije neophodna je nakon 3 mjeseca. Ukoliko je aktivnost bolesti procijenjena kao aktivnost umjerenog ili visokog stupnja, potrebno je prekinuti dotadašnju biološku terapiju i započeti liječenje anti-CTLA-4 - abataceptom.

Trajanje liječenja

Ukupni broj aplikacija biološke terapije je individualan, a određuje ga dječji reumatolog u skladu s kliničkim odgovorom i načelima dobre kliničke prakse. Trenutno nema jedinstvene preporuke za obustavu biološke terapije

Prekid terapije

Terapiju je potrebno prekinuti uslijed ozbiljnih nuspojava, teške interkurentne infekcije (privremeni ili

Sistemska JIA s aktivnim artritismom

Biološka terapija je indicirana u bolesnika s postavljenom sigurnom dijagnozom sistemskog JIA s aktivnim artritismom (slika 5): ukoliko je nakon 3-mjesečne terapije metotreksatom (u dozi od 20 mg/m² tjedno) aktivnost bolesti procijenjena kao aktivnost umjerenog ili visokog stupnja; u slučaju alergije ili nepodnašanja metotreksata može se koristiti drugi sintetski DMARD poput leflunomida.

Prije primjene biološke terapije potrebno je provesti najmanje jednomjesečnu terapiju NSAR-ima uz i.a. aplikaciju glukokortikoida (trimacinolone hexacetonid), te tromjesečnu terapiju metotreksatom.

Kao prva linija biološke terapije preporuča se uvesti TNF inhibitore - etanercept ili adalimumab, a kao druga linija IL-6 inhibitor - tocilizumab.

TNF inhibitori u načelu se primjenjuju u kombinaciji s metotreksatom, ili u slučaju alergije ili nepodnašanja metotreksata nekim drugim sintetskim DMARD-om poput leflunomida. Tocilizumab se može koristiti kao monoterapija.

Procjena učinka biološke terapije neophodna je nakon 3 mjeseca. Ukoliko je aktivnost bolesti procijenjena kao aktivnost umjerenog ili visokog stupnja, potrebno je prekinuti dotadašnju biološku terapiju i započeti liječenje anti-CTLA-4 - abataceptom.

u bolesnika s JIA. S obzirom na dugi tijek bolesti, preporuča se, da prije pokušaja ukidanja terapije biološkim lijekovima, bolesnici s JIA budu u funkcionalnoj remisiji barem jednu do dvije godine.

Način primjene, kontraindikacije i doziranje

Prije primjene biološke terapije potrebno je učiniti testiranje na latentnu TBC⁵ prema preporukama Hrvatskoga reumatološkog društva (HRD) i odrediti marker hepatitisa B⁶ i C.

Način primjene ovisi o vrsti biološkog lijeka (tablica 7.). Etanercept se aplicira subkutano u razmacima od tjedan dana, a adalimumab također subkutano, ali u razmacima od dva tjedna. Infiximab se daje u određenim vremenskim intervalima (0., 2., 6. tj., zatim svakih 4-8 tj.) u infuziji. Golimumab se daje u obliku subkutanih injekcija u mjesečnim intervalima. Tocilizumab se daje uglavnom u mjesečnim intervalima (može i u kraćim intervalima od

2-3 tj.) u kratkoj infuziji. Anakinra se daje dnevno u obliku subkutanih injekcija. Rituximab se daje u mjesečnim infuzijama. Abatacept se primjenjuje intravenski u razmacima od 2 tjedna prve tri doze, zatim jedanput mjesečno. Canakinumab se daje subkutano u mjesečnim intervalima.

Intravenska primjena lijeka u infuziji zahtijeva 24-satni nadzor uz hospitalizaciju, dok se pripravci za subkutanu aplikaciju mogu nakon uputa i početne primjene u zdravstvenoj ustanovi davati i u kući.

Kontraindikacije za primjenu biološke terapije su dokazana preosjetljivost na sastojke lijeka, teške infekcije, latentna ili aktivna tuberkuloza, maligna bolest.

Doze pojedinih bioloških lijekova i dobna granica od koje se mogu primjenjivati navedene se u tablicama 7 i 8.

⁵Ne odnosi se na lijek rituximab.

⁶Ne odnosi se na cijepljenu djecu.

Tablica 7. **Biološki lijekovi registrirani u RH, koji se mogu primjenjivati u pedijatrijskoj reumatologiji**

Šifra lijeka	Generičko ime	Zaštićeno ime	Doza	Dobna granica
ATK L04AB01 061	Etanercept	Enbrel®	0,8 mg/kg s.c. svaka 2 tjedna	od 2. godine života
ATK L04AB02 061	Infliximab	Remicade®	3-6 mg/kg i.v. (maks. 10 mg/kg); prve 3 doze u 0, 2, 6 tjednu, a onda svakih 4-8 tjedana	od 6. godine života
ATK L04AB04 061	Adalimumab	Humira®	24 mg/m ² s.c. svaka dva tjedna	od 4. godine života
ATK L04AC07 061	Tocilizumab	RoActemra®	8-12 mg/kg i.v. svaka 4 tjedna (8 mg/kg za težinu >30 kg; 12 mg/kg za težinu <30 kg); po potrebi se interval može skratiti na 2-3 tjedna	nema podataka
ATK L01XC02 061	Rituksimab	Mabthera®	375 mg/m ² i.v. svaka 4 tjedna	nema podataka
ATK L04AB06 061	Golimumab	Simponi®	30 mg/kg s.c. 1x mjesečno	klinički pokus za djecu s JIA je još u tijeku

Tablica 8. **Biološki lijekovi koji se mogu koristiti u pedijatrijskoj reumatologiji, a nisu registrirani u RH**

Šifra lijeka	Generičko im	Zaštićeno ime	Doza	Dobna granica
-	Abatacept	Orencia®	10 mg/kg IV prve 3 doze u razmaku od 2 tjedna, pa onda svakih 4 tjedna	od 6. godine života
-	Anakinra	Kineret®	1-2 mg/kg sc. 1x dnevno	nema podataka
-	Canakinumab	Illaris®	4 mg/kg sc. 1x mjesečno	nema podataka

Procjena učinkovitosti liječenja

Procjena učinkovitosti liječenja vrši se 12 tjedana nakon uvođenja biološkog lijeka u terapiju.

Učinkovitost liječenja u bolesnika s JIA procjenjuje se ACR Pedi indeksom koji se temelji na CDC kriterijima (Core Definition Criteria - CDC) (12,15,16,17). Odgovor na terapiju se procjenjuje u odnosu na sljedeće varijable (CDC): broj aktivnih zglobova; broj zglobova s ograničenom pokretljivošću; liječnička procjena općeg stanja (VAS); bolesnička ili roditeljska procjena općeg stanja (VAS); CHAQ; SE/CRP; Stanje se procjenjuje dva puta u razmaku od 2 mjeseca!

Definicija poboljšanja (Pedi ACR 50): 50 % poboljšanje u najmanje 3/6 CDS kriterija i 30 % pogoršanje u ne više od 1/6 CDS kriterija. Definicija pogoršanja bolesti ("flare"): 50 % pogoršanje u najmanje 3/6 CDS kriterija i 30 % poboljšanje u ne više od 1/6 CDS kriterija. Najmanje 2 aktivna zglobova ili pogoršanje na VAS skali (0-10 cm) za 2 cm!

Cilj liječenja JIA je klinička remisija, odnosno u potpunosti smirena upala i neaktivna bolest (ACR Pedi 100 poboljšanje).

Zahtjev za odobrenje liječenja

Zahtjev za odobrenje liječenja biološkom terapijom upućuje dječji reumatolog, početno za period od 3 mjeseca, a kasnije za nastavak liječenja za period od 6 mjeseci, uz dokumentirani ishod terapije.

Kako zasada u RH uža subspecializacija iz dječje reumatologije ne postoji, sukladno čl. 2 Pravilnika o stje-

canju statusa specijalista iz uže specijalnosti (NN 128, 2006) status subspecialista iz dječje reumatologije može se priznati doktoru medicine, specijalistu pedijatru koji se užom specijalnošću (dječjom reumatologijom) bavi najmanje 10 godina i ima akademski stupanj doktora znanosti ili priznati naziv primariusa.

Zaključak

Juvenilni idiopatski artritis je najčešća kronična reumatska bolest u djece koja je do ere biološke terapije bila povezana sa značajnom stopom invaliditeta i smanjenom kvalitetom života. Više od 25 % djece s poliartikularnim podtipom JIA i više od 50 % sa sistemskim JIA imalo je funkcionalna ograničenja, a dvije trećine bolesnika imalo je evidentne radiološke promjene 5 godina

nakon početka bolesti. Novi biološki lijekovi mijenjaju tijek bolesti i ciljeve terapije, ukoliko se primijene dovoljno rano, odnosno dok još nisu nastupile ireparabilne promjene. Ciljevi liječenja više nisu samo ublažavanje simptoma bolesti i smirivanje upale, nego postizanje potpune i trajne remisije. Brojne studije pokazale su učinkovitost TNF inhibitora i kostimulacijske blokade

u liječenju poliartikularnog tipa JIA (18-22), dok je blokada IL-1 i IL-6 učinkovita osobito za sistemski oblik JIA, te za poliartritis (23-25). TNF inhibitori infliximab i adalimumab djelotvorni su u liječenju entezitisa pridruženog artritisa, jer blokiraju TNF-alfa i na sluznici crijeva, koja je u ovih artritisa često zahvaćena upalom (26,27). Također se pokazalo da TNF-alfa blokator - eta-

nercept nije učinkovit u liječenju bolesnika s kroničnim uveitisom, pa se u tim slučajevima preferira davanje adalimumaba (28,29).

Različiti podtipovi JIA imaju i različitu biološku patogenezu, odnosno različiti citokinski profili odgovorni su za razvoj određenog tipa ovih bolesti, pa će i pristup biološkoj terapiji biti različit.

Literatura

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007;369:767-78.
2. Magni-Manzoni S, Pistorio A, Labo E. i sur. A longitudinal analysis of physical functional disability over the course of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(8):1159-64.
3. Hyrich KL, Lal SD, Foster HE. i sur. Disease activity and disability in children with juvenile idiopathic arthritis one year following presentation to pediatric rheumatology: results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(1):116-22.
4. Haines KA. Juvenile idiopathic arthritis: therapies in the 21st century. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65:205-11.
5. Hayward K, Wallace CA. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:216.
6. Petty RE, Southwood TR, Baum J. i sur. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390-2.
7. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL. i sur. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. *Clin Rheumatol* 2008;27:67-76.
8. Bowyer SL, Roettcher PA, Higgins GC. i sur. Health status of patients with juvenile rheumatoid arthritis at 1 and 5 years after diagnosis. *Rheumatology* 2003;30:394-400.
9. Van den Ham HJ, de Jager W, Bijlsma JWJ. i sur. Differential cytokine profiles in juvenile idiopathic arthritis subtypes revealed by cluster analysis. *Rheumatology* 2009;48:899-905.
10. Gilliam BE, Chauhan AK, Low JM, Moore TL. Measurement of biomarkers in juvenile idiopathic patients. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(3):492-7.
11. Tešija A. Novi biomarkeri u dijagnostici i praćenju bolesnika s reumatoidnim artritismom. *Biochemia Medica* 2003;13(Suppl 1-2):141-2.
12. Ruperto N, Pistorio A, Ravelli A. i sur. Criteria to define response to therapy in paediatric rheumatic diseases. *Eur J Clin Pharmacology* 2011;67(Suppl 1):125-131.
13. Braun J, Baraliakos X. Imaging of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl 1):i97-103.
14. Harjaček M, Lamot L, Tambić Bukovac L. i sur. Juvenile Spondyloarthritis. U: Harjaček M, ed. *Challenges in Rheumatology*. INTECHWEB.ORG. 2012:89-128.
15. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2290-4.
16. Wallace CA, Giannini E, Ruperto N. Optimization of the provisional criteria for clinically inactive disease for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60(Suppl 10):2004 (Abstract).
17. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A. i sur. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1202-9.
18. Horneff G, Ebert A, Fitter S. i sur. Safety and efficacy of once weekly etanercept 0.8 mg/kg in a multicentre 12 week trial in active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:916-9.
19. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA. i sur. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1496-504.
20. Nielsen S, Ruperto N, Gerloni V. i sur. Preliminary evidence that etanercept may reduce radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:688-92.
21. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R. i sur. Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension. *Ann Rheum Dis* 2010;69:718-22.
22. Ruperto N, Lovel DJ, Quartier P. i sur. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008;372:383-91.
23. Woo P. Anakinra treatment for systemic juvenile idiopathic arthritis and adult onset Still disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:281-2.
24. Gattorno M, Piccini A, Lasiglie D. i sur. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1505-15.
25. Yokota S, Imagawa T, Mori M. i sur. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind,

- placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008;371:998-1006.
26. Tse SM, Burgos-Vargas R. i sur. Anti-tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52(7):2103-8.
27. Mielants H, Veys EM. i sur. Gut inflammation in children with late onset pauciarticular juvenile chronic arthritis and evolution to adult spondyloarthritis - a prospective study. *J Rheumatol* 1993;20(9):1567-72.
28. Biester S, Deuter C, Michels H. i sur. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol* 2007;91:319-24.
29. Tynjälä P, Kotaniemi K, Lindahl P. i sur. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:339-44.
30. Sparchez M, Fodor D, Miu N. The role of Power Doppler ultrasonography in comparison with biological markers in the evaluation of disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Medical Ultrasonography* 2010;12(2):97-103.

Theodor Dürrigl¹
Mladen Čuljak²

¹Zagreb
²Poliklinika za reumatske bolesti,
fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
"Dr. Drago Čop" ♦ Zagreb

Uz 85. obljetnicu "Terapije" i 75. obljetnicu "Centralne reuma-stanice" u Zagrebu

On the occasion of 85th anniversary of "Therapy"
and 75th anniversary of "Central rheuma-station"
in Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Theodor Dürrigl
Kraljevec 15a
10000 Zagreb

Sažetak

U povodu dviju obljetnica današnje "Poliklinike za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Dr. Drago Čop" prikazan je njen historijat, od početaka izgradnje zgrade Središnjeg ureda za osiguranje radnika do sredine 1960-ih godina. Godine 1928. osnovana je poliklinička ustanova za fizikalnu terapiju s javnim kupalištem, a

1938. osnovana je Centralna reuma-stanica, prva reumatološka ustanova na jugoistoku Europe. Tijekom opisanoga razdoblja u njoj se razvila intenzivna stručna aktivnost: osnovana je profesionalna reumatološka udruga, pokrenut časopis "Reumatizam", započeta nastava iz reumatologije i izdani prvi nastavni tekstovi.

Ključne riječi

reumatologija u Hrvatskoj, rehabilitacija u Hrvatskoj, Centralna reuma-stanica, povijest medicine, 20. stoljeće

Summary

On the occasion of two anniversaries of the "Outpatient department for rheumatology, physical therapy and rehabilitation Dr. Drago Čop", the paper presents its history, from the building of the Central Bureau for Workers' Insurance till the mid 1960s. In 1928 an outpatient department for physical therapy with a public bath was founded, while in 1938 the Central rheu-

ma-station was established as the first rheumatologic institution in Southeastern Europe. During the period presented, a lively activity developed at that institution: a professional rheumatologic association was founded, the journal "Reumatizam" appeared, education in rheumatology commenced, and first teaching materials were published.

Keywords

rheumatology in Croatia, rehabilitation in Croatia, Central rheuma-station, history of medicine, 20th century

Nekoć se od zagrebačkoga Glavnog kolodvora Mihanovićevo ulicom, neposredno uz Miramarsku ulicu, sve do Botaničkoga vrta prostirala livada. Isprva su na njoj Zagrepčanke i Zagrepčani klizali, a kasnije su tu uređeni teniski tereni. Prvo hrvatsko klizačko društvo osnovano je 1877. godine, a 1904. u njemu je utemeljena prva teniska sekcija.¹

Dana 1. listopada 1862. u Zagrebu su izgrađene prve pruge u smjeru istok-zapad, pa se gradsko područje našlo podijeljeno na dva dijela, sjeverno i južno od pruge. Za prometnu vezu među njima služili su malobrojni cestovni prijelazi zaštićeni običnim brkljama. Mađarske državne željeznice izgradile su 1913. godine prvi podvožnjak ispod pruga, na Miramarskoj cesti u produžetku Kumičićeve ulice. Sa zapadne strane podvožnjaka utemeljen je Botanički vrt koji je još 1899. uređio dr. Anton Heinz, a od 1971. zakonom je zaštićen kao spomenik prirode. Na istočnom dijelu te livade izgrađen je hotel "Esplanade", djelo zagrebačkoga arhitekta Dioniza Sunka, koji je otvoren 22. travnja 1925.

Potica za gradnju još jedne zgrade na tom terenu dala je još 1920. godine Zemaljska blagajna za potporu bolesnih radnika i osiguranje protiv nezgoda. Naime, njezine dotadašnje prostorije na Starčeviću trgu i u Preradovićevoj ulici postale su joj nedostatne. Susretljivošću Gradskoga poglavarstva, ona je napokon dobila jedno od najljepših zemljišta u tom dijelu grada, u Mihanovićevoj ulici, između hotela "Esplanade" i Botaničkoga vrta (po cijeni od ondašnjih 100 dinara za četvorni metar). Natječaj za izradu idejne osnove gradnje zgrade raspisan je 11. prosinca 1923. Odlukom ocjenjivačkoga suda (kojemu je na čelu bio tadašnji predsjednik Središnjega ureda R. Pilepić), prva je nagrada dodijeljena zagrebačkom arhitektu Rudolfu Lubynskom koji je, pri ponovljenom natječaju, opet osvojio prvo mjesto, pa mu je povjerena izrada konačne osnove i, napokon, sama izgradnja predviđene zgrade. Kao stalni nadziratelj gradnje dodijeljen mu je graditelj L. Horvat, a kao nadzorni organ ing. B. Iveković. Gradnja je započela 28. kolovoza 1925. Središnji je ured uselio u novu zgradu 6. veljače, a Okružni ured uselio je 26. veljače 1928. godine.

Ta je zgrada bila jedna od najvećih i najljepših u tadašnjoj državi. Smještena u tzv. "Lenucijevoj potkovi" koja je tvorila perivojski okvir zelenih površina oko užega gradskog središta, zajedno s hotelom "Esplanade", Glavnim kolodvorom, Trgom kralja Tomislava i Botaničkim vrtom, upotpunila je vizuru južnoga dijela grada Zagre-

ba. Svojim se pročeljem gotovo idelano priljubila svome "dvojnuku", hotelu "Esplanade". Njezin glavni ulaz sa šest dorskih stupova izgrađen je od vrapčanskoga kamena, te i danas djeluje monumentalno. Nad ulazom u negdanje kupalište, kao i nad odgovarajućim vratima s druge strane glavnog ulaza, nalaze se u bas-reljefu figure koje predstavljaju zdravlje i rad; izradio ih je akademski kipar Robert Frangeš-Mihanović. Glavni je ulaz u zgradu djelomično obložen dalmatinskim mramorom i, uza svu svoju jednostavnost, djeluje dojmljivo. U suterenu zgrade bili su predviđeni prostori za javno kupalište i za fizikalnu terapiju (pretežito hidroterapiju) koja će se provoditi pod nadzorom liječnika. Pri završetku stubišta koje vodi u bazen postavljena su četiri muška lika u stavu skoka u vodu, rad akademskog kipara Joze Turkalja; ona su tijekom godina nažalost otuđena.

Evo kako je u ono vrijeme ing. B. Iveković sam opisao izgled i ustroj suterena namijenjenog kupalištu i prvobitnoj fizikalnoj terapiji: "Dolazeći ulazom iz Mihanovićeve ulice, ulazi se u predvorje gdje je smještena blagajna. Lijevo na istočnoj strani nalazi se parno kupalište. Svlačionica sa 60 kabina u dva kata zaprema sjeveroistočni ugao pročelja. Iz svlačionice kroz hodnik dolazi se u pretprostor bazena s uređajem za pranje nogu. Prostorija za bazen... rasvijetljena je odozgo i prozorima u čelnom zidu. Prostorije za topli i vrući zrak smještene su ispod poprečnog trakta s ulazom iz bazenske prostorije, a do njih se nalaze prostorije za paru i masažu. Odmara lište, buffet i brijačnica smješteni su uz veliku svlačionicu na istočnom pročelju. Iz predvorja, gdje je smještena blagajna, ulazi se desno u tušno kupalište sa 18 kabina... Hidroterapija i njene sporedne prostorije zauzimaju desni sjeverni i skoro cijeli zapadni dio zgrade. Na sjevernom pročelju nalazi se ordinacija hidroterapije, čekaoonica i svlačionica sa 27 kabina... Uz hidroterapiju redaju se prostorije za muljevite i hladne pivoje, fango, odmaranje i prostorija sa šest kada za specijalne medicinske kupelji... Kupališta u suterenu spojena su električnim dizalom sa sunčanim kupalištem na krovu zgrade."

Dana 7. listopada 1928. Središnji je ured za osiguranje radnika u Zagrebu raspisao natječaj za liječnika koji će voditi i nadzirati rad "Javnog kupališta i Zavoda za fizikalno liječenje TERAPIJA", smještenih u suterenu zgrade Središnjega ureda u Mihanovićevoj ulici br. 3. Na natječaj su se javila tri liječnika, a među njima i dr. Drago Čop, specijalist za živčane bolesti i asistent Klinike za živčane i duševne bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Izbor je pao na Čopa, vjerojatno stoga što je on na Neurološkoj klinici od 1922. do 1928. godine vodio odjel za fizikalnu terapiju, pa je u tome imao osobno iskustvo.

¹Sve povijesno relevantne dokumente, odluke, fotografije i dr. pronašao je M. Čuljak, a ustroj i rad u ustanovi iz vlastita je iskustva opisao T. Dürriegl.

Novoosnovani zavod i "javno kupalište" predani su na uporabu općinstvu 15. listopada 1928. godine. O tome su izvijestila tadašnja sredstva javnoga pripočavanja, a o daljnjim pojedinostima građanstvo je obavješćivano posebnim tiskovinama, letcima i dr.

Čop je ponajprije upotpunio opremu. Nabavio je nove aparate za diatermiju, galvanizaciju, faradizaciju i teslizaciju, soluks i kvarc-svjetiljke i dr., te izradio stručni program za liječenje pojedinih bolesti, prvi takav u našoj sredini. Time je zavod postao prva poliklinička (tzv. "ambulantna") ustanova za fizikalno liječenje u Hrvatskoj. Također je odmah administrativno odvojio djelatnost javnoga kupališta od djelatnosti fizioterapije: korisnici kupališta javljali bi se izravno na blagajnu, uplatili uslugu i uputili se u prostorije s kadama, bazenom i tuševima. Bolesnici pak, koje bi na fizikalnu terapiju uputio nadležni liječnik iz tadanje mreže zdravstvenoga osiguranja (žargonski zvane "okružne blagajne"), javili bi se u ordinaciju dr. Čopu, kako bi bili pregledani i upućeni na određene terapijske postupke. Uz Čopa je radila medicinska sestra, premda je u početku to bila tek bolničarka jer su škole za medicinske sestre bile još u začetku. Ona je vodila administraciju, dok su na fizikalnoj terapiji bili uposleni bolničari, priučeni za primjenu aparturne terapije, te veći broj maserki i masera.

Drago Čop još je na Neurološkoj klinici uočio da se često javljaju bolesnici s tegobama na kralježnici i s ishijalgijom, pa se zainteresirao za "reumatske bolesti" kojima se tada u svijetu počela poklanjati sve veća pozornost. Osobno se povezao s reumatolozima (tada još posve novim pojmom među medicinskim specijalnostima) u europskim zemljama, a u našoj je sredini počeo sustavno upozoravati na značenje tih bolesti koje pretežno zahvaćaju organe za kretanje i tako umanjuju bolesnikovu radnu sposobnost. Godine 1930. na III. sveslavenskom liječničkom kongresu u Splitu, održao je predavanje pod naslovom "Reumatizam, problem narodnog zdravlja i narodnog gospodarstva". Zajedno s trojicom naših istaknutih internista - profesorima Karlom Radoničićem, Viktorom Boićem i Vinkom Vuletićem - ustrojio je jezgru predviđenoga jugoslavenskog reumatološkog društva i prijavio ga središnjici Europske lige za suzbijanje reumatizma u Amsterdamu. U svojoj je ordinaciji u Zavodu za fizikalno liječenje prikupljao podatke o vlastitim bolesnicima.

Pošto je Okružnom uredu predočio problem reumatskih bolesti i bolesnika, te obrazložio potrebu sustavnoga pristupa rješavanju toga pitanja, uspio je da se 7. ožujka 1938. godine utemelji "Centralna reuma-stanica i terapija", kao prva zdravstvena ustanova na području tadašnje Jugoslavije koja je u svome nazivu nosila svoju specifičnu namjenu: prepoznati, okupiti, te lijekovima i fizikalnom terapijom liječiti i rehabilitirati reumatske bolesnike. Za njezina je ravnatelja postavljen dr. Drago Čop.

Prema nažalost malobrojnim sačuvanim podacima, obavljalo se tada prosječno 85 liječničkih pregleda tjedno, a do kraja 1938. godine registrirana su 4023 nova reumatska bolesnika. Iduće, 1939. upisana su 4623 nova bolesnika (tj. prvi puta prijavljena), a broj tjednih liječničkih pregleda povećao se na 90.

Godine 1941. otvorena je u Reuma-stanici još jedna reumatološka ordinacija u kojoj je zaposlena dr. Anka Zdunić-Orešković. Za vrijeme Drugoga svjetskog rata dr. Čop je uklonjen s mjesta ravnatelja. Iz toga vremena nisu sačuvani detaljniji podaci, osim napomene da su tu radili dr. Leo Trauner i još dva liječnika kojima imena nisu spomenuta. Po završetku rata dr. Čop vraćen je na svoj prijašnji položaj, a 15. srpnja 1945. pridobio je još jedan liječnik, dr. Herman Jurak. Reuma-stanica se postupno seli iz suterena u prizemlje južnoga krila zgrade, gdje je jedna prostorija uređena kao mali priručni laboratorij. Time je reumatološka sastavnica zavoda prostorno odjeljena od sastavnice za fizikalnu terapiju koja je ostala u suterenu zbog ugrađenih uređaja za hidroterapiju.

Slika. Prvi ravnatelji ustanove: prim.dr. Drago Čop, dr. Anka Zdunić-Orešković i prim.dr. Herman Jurak



U prvim poslijeratnim godinama broj se bolesnika počeo naglo povećavati (zbog novih zakonskih propisa o zdravstvenoj zaštiti stanovništva), pa se i broj liječnika morao uvećati. U prvom je mahu primljeno nekoliko liječnika opće medicine, od kojih je većina u zavodu radila tek kraće vrijeme.

Godine 1955. gradske vlasti Zagreba donose rješenje da se "Centralna reuma-stanica i terapija" u Mihanovićevoj ulici 3 u Zagrebu proglašava "ustanovom sa samostalnim financiranjem, a kojoj je starješina-ravnatelj prim. dr. Čop Drago". Određeni su joj sljedeći zadaci i djelokrug: 1. dijagnosticiranje, liječenje, suzbijanje i proučavanje reumatizma; 2. ispitivanje lijekova za liječenje reumatizma; 3. liječenje i ostalih bolesti fizikalnim metodama, proučavanje fizikalno-terapijskih metoda; 4. higijensko kupanje; 5. briga za stručno usavršavanje kadrova; 6. vođenje statistike o radu i o stanju bolesnika koji su liječeni u specijalističkim ambulantomama.

Već tijekom 1950-ih godina rad u zavodu priznao se u specijalistički staž iz fizikalne medicine i rehabilitacije. Liječniku koji bi bio primljen na rad u zavodu, Republički je sekretarijat za narodno zdravlje odobrio speci-

jalizaciju "fizikalne medicine", koja je isprva trajala samo dvije godine: godinu dana u specijaliziranoj ustanovi (npr. u Reuma-stanici), tri mjeseca interne medicine, tri mjeseca neurologije i šest mjeseci ortopedije. Uskoro je program specijalizacije doraden, trajanje produljeno na tri godine, a i naziv struke osuvremenjen u "fizikalna medicina i rehabilitacija".

Dr. Čop je u 50-im godinama 20. stoljeća uzorno organizirao rad u Reuma-stanici. Na reumatološkom odjelu (koji je zapremao čitavo prizemlje južnoga krila zgrade) radili su liječnici, po jedan u svakoj ordinaciji, uz medicinsku sestru koja je skrblila o sterilizaciji pribora za injekcije i o svim administrativnim poslovima. U sredini južnoga trakta bila je prostorija sa središnjom kartotekom, gdje bi se svaki bolesnik prvo prijavio. Oni koji su se javili prvi put, dobili bi bolesnički karton i bili odmah upućeni u laboratorij radi pregleda sedimentacije krvi; oni pak koji bi došli na kontrolni pregled uputili bi se pred ordinaciju liječnika "kojemu su pripadali". Posebnih, odvojenih čekaonica nije bilo, već su bolesnici čekali u zajedničkom hodniku u kojem je bilo dovoljno klupa i stolaca. (U to se vrijeme sedimentacija krvi uzimala svakom bolesniku kod prvoga dolaska, kako bi se liječnik mogao približno orijentirati je li riječ o upalnoj reumatskoj bolesti.) Svakom su liječniku dodjeljivana po tri nova bolesnika na sat, a na ponovni, kontrolni pregled liječnik je trebao primiti onoliko bolesnika koliko bi ih se toga dana javilo - a mogao ih je unaprijed ravnomjerno naručivati. Ako je bolesnik želio da ga primi određeni liječnik, izlazilo mu se ususret i time je bilo osigurano načelo "slobodnoga biranja liječnika". Broj liječnika bio je krajem 1950-ih, a osobito 1960-ih godina već tolik da se jedva ikad dogodilo da "novi" bolesnik ne bude primljen već istoga dana; čekanja da se dođe na red za prvi pregled uopće nije bilo. To je vrijedilo i za ponovne preglede jer je tu, osim procjene bolesnikova stanja, bila važna i odluka o nastavku liječenja, te o nastavku ili obustavi bolovanja što je liječnik-specijalist predlagao kolegi iz opće medicine ili medicine rada komu je dotični bolesnik izvorno pripadao.

Reumatske bolesnike kojima je bila potrebna i fizikalna terapija upućivao bi liječnik iz reumatološke ordinacije na odjel za fizikalnu terapiju, ispunivši poseban obrazac (koji bi se sačuvao u spomenutom odjelu) i legitimaciju koju bi zadržavao bolesnik i u koju se redovito upisivala svaka fizijatrijska procedura. Dokumentacija za svakoga bolesnika obuhvaćala je, prema tome, sljedeće obrasce: *Temeljni karton* bolesnika, oveću trodijelnu mapu s osobnim podacima, obiteljskom i osobnom anamnezom, nalazom reumatološkoga pregleda, podacima o dopunskim (npr. radiološkim i laboratorijskim) pretragama, s dijagnozom utvrđene reumatske bolesti (a i drugih bolesti ako je bilo komorbiditeta), propisanom

medikamentnom i fizikalnom terapijom, te ocjenom radne sposobnosti. U taj se karton unosio čitav tijek bolesti i liječenja, s datumom svakoga daljnjeg pregleda. Tako se, primjerice, moglo pratiti bolesnika s reumatoidnim artritismom tijekom više desetaka godina. *Karton-uputnicu* na odjel za fizikalnu terapiju u istoj ustanovi koji bi bio pohranjen u tamošnjoj kartoteci radi evidentiranja obavljenog medicinskog rada. *Legitimaciju* za fizikalnu terapiju u koju je upisivan svaki bolesnikov dolazak i primijenjena terapijska procedura, ovjerena žigom. Taj je dokument ostao kod bolesnika.

Odjel za fizikalnu terapiju ostao je, međutim, otvoren i za druge bolesnike, tj. za sve kojima je bila potreba fizikalna terapija. Oni si se javljali izravno na odjel za fizikalnu terapiju gdje ih je primao specijalist fizijatar. Kako je taj odjel godinama bio jedini te vrste u Zagrebu, lako je zamisliti kakvo je u njemu bilo opterećenje osoblja. Često nije bilo moguće izbjeći čekanje bolesnika dok bi došli na red - pa ipak, nijedan nije bio odbijen i svi su istoga dana primili potrebno liječenje.

Dr. Čop je osim toga već 1950-ih godina ustrojio knjižnicu zavoda u koju su redovito stizali vodeći inozemni medicinski časopisi, uz standardne domaće časopise. Ta je knjižnica bila otvorena svim liječnicima zavoda.

Osobita je pozornost bila posvećena uvođenju novih lijekova i metoda u terapiju reumatskih bolesti i bolesnika, što su se mogli primjenjivati u ambulantnom radu s bolesnicima. Tako je dr. Anka Zdunić već 1942. godine započela primjenom soli zlata bolesnicima od reumatoidnog artritisa.

Centralna reuma-stanica iznjedrila je i druge stručne institucije i organizacije. Dana 30. lipnja 1947. u njoj je osnovana prva Sekcija za reumatologiju, fizikalnu medicinu i balneologiju tadašnjeg Zbora liječnika Hrvatske; iz nje je potekla inicijativa za osnivanjem saveznoga udruženje reumatologa. U reuma-stanici je 1954. godine pokrenut časopis "Reumatizam" koji neprekidno izlazi do danas kao službeno glasilo Hrvatskoga reumatološkog društva. Napokon, u njoj je započela i nastava o reumatskim bolestima, od 1950. godine s tzv. "Reumatološkom nedjeljom", tj. praktičnom nastavom u trajanju od tjedan dana za liječnike opće medicine. Od 1957. održavaju se seminari za studente medicine V. godišta, koji su se u okviru predmeta "Socijalna medicina" održavali svake subote prijedodne tijekom jednoga semestra, a sastojali su se od teoretskoga dijela (predavanje o reumatskim bolestima) i praktičnoga dijela (prikazi nekoliko bolesnika, koji su za to prethodno, dakako, dali suglasnost). Ti su seminari obustavljeni umirovljenjem dr. Drage Čopa 31. prosinca 1959. godine.

Pošto je dr. Čop umirovljen na vlastiti zahtjev prije no što mu je istekao mandat, za vršiteljicu dužnosti ravnateljica postavljena je dr. Anka Zdunić. Ona je tu dužnost obavljala od 1. siječnja 1960. do 31. svibnja 1962.,

a tad je za novoga ravnatelja postavljen prim.dr. Herman Jurak, do tada liječnik-specijalist u istome zavodu. On je reorganizirao ustanovu u skladu s novim kretanjima u struci i službi. Ustrojio je dotadašnja dva odjela tako da im je imenovao šefa odjela; na reumatološkom je odjelu proširio laboratorij i na čelo mu postavio visokokvalificiranoga stručnjaka za kliničku laboratorijsku dijagnostiku i citologiju (mr.sc. Vesnu Zergollern), pa se program pretraga znatno proširio, napose testovima za dokaz reumatoidnog faktora. Za šefa toga odjela postavio je T. Dürriгла. Drugi je odjel nazvan "Odjel za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju" na čelu s dr. ing. Nadom Perkovac.

Na poticaj šefa odjela, na reumatološkom su odjelu uvedeni svakodnevni jutarnji stručni sastanci, redoviti interdisciplinarni sastanci s radiolozima (Lujo Križ, Zlatko Häussler, Želimir Fürst) i pokrenuti su vertebrološki sastanci koje je vodio dr. Pavao Dürriгла s Ortopedske klinike na Šalati. Sve je to pridonijelo dizanju ugleda i razine stručnosti rada u zavodu, te su sazreli uvjeti da Centralna reuma-stanica 7. ožujka 1962. dobije naziv "Zavod za reumatske bolesti". Liječnici zavoda postaju sve aktivniji u stručnom radu u okviru tadanjega Zbora liječnika Hrvatske, a načela suvremene reumatologije i svoja iskustva priopćuju u medicinskim centrima širom Hrvatske putem predavanja i usklađenih diskusija.

U pogledu ustroja zavoda, dr. Jurak mijenja radno mjesto glavne sestre u mjesto glavnoga fizioterapeuta. Na Odjelu za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju svi su priučeni bolničari i sestre postupno zamijenjeni školovanim fizioterapeutima, uvodi se individualna medicinska rehabilitacija (s jednim bolesnikom uvijek radi isti fizioterapeut), a na odjelu se započela izvoditi nastava za studente Više škole za fizioterapeute (kad je šefom odjela bila dr. Livija Silobrčić).

Dana 1. veljače 1964. započelo se kućnim liječenjem reumatskih bolesnika, što je bila novost u cijeloj tadašnjoj državi. Nabavkom vozila i uposlenjem vozača, liječnik zavoda obilazio je nepokretne i teško pokretne bolesnike u njihovim domovima radi dijagnostike, te osobito radi prikladnijih terapijskih postupaka. Inicijator i prvi provoditelj te djelatnosti zavoda bio je dr. Marijan Vita-

uš. Zbog nedostatka sredstava ta je hvalevrijedna aktivnost nažalost ugašena.

Nastavna djelatnost u zavodu također je intenzivirana. T. Dürriгла izabran je 1961. godine na zagrebačkom Medicinskom fakultetu za "predavača za predmet reumatologija, za potrebe nastave trećeg stupnja"; reumatologija je postala samostalni kolegij u poslijediplomskoj nastavi iz opće medicine i medicine rada. U tu su nastavu kao pomoćni nastavnici bili uključeni liječnici-specijalisti zavoda Ljerka Mezulić, Stjepan Androić i Marijan Vitauš, a kasnije i Nada Zenić, Alma Butia-Car, Želimir Bartolović, Livija Silobrčić, pa Ksenija Berdnik-Gortan i neko vrijeme Andrija Jelčić i Blanka Matanović. Tako je zavod ostvario višegodišnju suradnju s Medicinskim fakultetom u Zagrebu. Napisan je - prvi u nas - nastavni tekst iz reumatologije, a izdala ga je Škola narodnog zdravlja Medicinskoga fakulteta u Zagrebu. Ta se nastava odvijala sve dok poslijediplomska nastava i specijalizacije u cjelini nisu regulirane novim zakonom 1994. godine.

Godine 1978. dr. Juraka je kao ravnateljica naslijedila dr. Nada Zenić, a od 1990. ravnatelj ustanove bio je dr. Andrija Jelčić. Godine 1994. ravnateljicom postaje dr. Blanka Matanović, čijom je zaslugom zavod napokon, u listopadu 1995. godine, u svojem naslovu dobio i ime svoga osnivača, te se otada zove "Poliklinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju dr. Drago Čop", na čelu sa sadašnjom ravnateljicom dr. Zojom Gnjiđić.

Neka ovaj letimični pregled djelatnosti zavodu od njegova začetka i u njegovih prvih desetljeća bude poticajem mlađim kolegama da sustavnije istraže njegovu povijest i sadašnjost, pa je možda tiskom objave.

Naime, riječ je o ustanovi koja nije započela "skromno", pa se postupno razvijala - naprotiv, već je od prvih svojih početaka imala ambiciozne planove oko skrbi za reumatske bolesnike te oko praćenja suvremenih stremljenja i načela u liječenju i rehabilitaciji bolesti sustava za kretanje. To je bila prva ustanova te vrste ne samo u Hrvatskoj već u cijeloj bivšoj državi, a imala je i međunarodni ugled, pa stoga zaslužuje da se njezina pri/povijest prezentira današnjim liječnicima i na taj način "usadašnji", odnosno da se učini očitom poveznica između prošlosti i današnje djelatnosti te ustanove.

Redovita Godišnja izborna skupština

U ponedjeljak, **28. svibnja 2012.**, s početkom u 18,00 sati održana je redovita godišnja izborna skupština Društva u velikoj predavaonici HLZ-a u Zagrebu, Šubićeva 9. Nazočno je bilo 56 članova Društva. Sastanak je otvorila profesorica Đurđica Babić-Naglić pozdravivši nazočne, predloživši dnevni red, za zapisničara i dalje vođenje sastanka prim. Gorana Ivaniševića, što su nazočni sve jednoglasno prihvatili.

Dnevni red: 1. Otvaranje Skupštine, izbor zapisničara, ovjervitelja zapisnika i izbornoga povjerenstva. 2. Izvješće Upravnoga odbora (tajničko i blagajničko) za razdoblje 2008.-2012. godine. 3. Izvješće glavnoga urednika časopisa "Reumatizam". 4. Izvješća ogranaka. 5. Rasprava o podnesenim izvješćima. 6. Usvajanje podnesenih izvješća. 7. Davanje razrješnice predsjedniku, dopredsjedniku i Upravnomu odboru. 8. Kandidiranje i biranje predsjednika i dopredsjednika Društva i članova Upravnoga odbora. 9. Prim.dr.sc. Nadica Laktašić - Žerjavić: "Dijagnostički ultrazvuk u reumatoidnom artritisu - prijedlog dijagnostičkog protokola za procjenu opće upalne aktivnosti u RA". Prim.dr.sc. Porin Perić: "TUI (Target Ultrasound Initiative) - Standardizacija ultrazvučnog pregleda i nalaza u reumatologiji". 10. Objava rezultata izbora. 11. Plan rada predsjednika Društva za razdoblje 2012.-2016.. 12. Rasprava o podnesenom planu. 13. Različito. 14. Domjenak.

Ad 1. Odana počast, minutom šutnje, preminulom članu Društva prim. Miljenku Grgiću. Za ovjervitelje zapisnika predloženi i jednoglasno izabrani prim. Nadica Laktašić-Žerjavić i dr. Miroslav Mayer. U izbornu povjerenstvo predloženi i jednoglasno izabrani dr. Nikolina Ljubičić Marković, dr. Frane Grubišić i dr. Ivan Padjen.

Ad 2. Prim. Ivanišević prikazao tajničko, a prim. Porin Perić blagajničko izvješće razdoblja 2008.-2012.

Ad 3. Prim. Ivanišević prikazao uredničko izvješće o časopisu "Reumatizam" razdoblja 2008.-2012.

Ad 4. Prof. Tonko Vlak prikazao izvješće o radu HRD-ovog Ogranaka Split, osnovanog 1992. Prikazao tečaj I. kategorije "Rano prepoznavanje reumatskih bolesti" održan u Splitu 4. i 5. ožujka 2011. i knjigu istog naslova.

Ad 5. U raspravi o izvješćima sudjelovala prof. Babić-Naglić dopunivši tajničko s drugim aktivnostima Društva glede zakonske regulative, suradnje s HZZO-om, UEMS-om i kroz različite preporuke Društva.

Ad 6. Sva su izvješća jednoglasno prihvaćena.

Ad 7. Jednoglasno dana razrješnica predsjednici, dopredsjednici i članovima Upravnoga odbora Društva.

Ad 8. Prikazan prijedlog Upravnoga odbora kandidata za predsjednika Đurđica Babić-Naglić, dopredsjednika Nada Čikeš i 14 kandidata za 10 članova Upravnoga odbora, što su nazočni jednoglasno prihvatili s mogućnošću predlaganja i drugih kandidata za spomenute funkcije. Nakon glasovanja nazočnih, povuklo se izbornu povjerenstvo na prebrojavanje glasova.

Ad 9. Prim.dr.sc. Nadica Laktašić - Žerjavić prikazala zanimljivo priopćenje "Dijagnostički ultrazvuk u reumatoidnom artritisu - prijedlog dijagnostičkog protokola za procjenu opće upalne aktivnosti u RA" a prim.dr.sc. Porin Perić priopćenje "TUI (Target Ultrasound Initiative) - Standardizacija ultrazvučnog pregleda i nalaza u reumatologiji". Autori su, uz ostale, prikazali i svoj UZ obrazac za bolesnike s reumatoidnim artritisom. Oba su predavanja izazvala živu raspravu u kojoj su sudjelovali prof. Babić-Naglić, doc. Tatjana Kehler, prim.dr.sc. Ladislav Krapac, prof. Božidar Ćurković i dr.sc. Blagoje Taseski.

Ad 10. Dr. Grubišić prikazao, na temelju prebrojanih glasova, rezultate izbora, kojemu je pristupilo 53 nazočna člana Društva, 49 listića je bilo važećih a četiri nevažeća. Za predsjednicu Društva izabrana je prof. Đurđica Babić-Naglić, za dopredsjednicu prof. Nada Čikeš, za članove Upravnoga odbora: Branimir Anić, Božidar Ćurković, Simeon Grazio, Marino Hanih, Tatjana Kehler, Sonja Milanović, Jadranka Morović-Vergles, Srđan Novak, Porin Perić i Tonko Vlak

Ad 11. Novoizabrana predsjednica Društva profesorica Đurđica Babić-Naglić prikazala je plan rada za razdoblje 2012.-2016. Nastavit će dosadašnju aktivnost Društva Godišnjim kongresima, plenarnim sastancima u Zboru, organizacijom Registra reumatskih bolesnika, promocijom i edukacijom UZ dijagnostike među članovima, daljnjim razvitkom struke, kao i poticanjem članova Društva da obvezatno na plenarnim sastancima prikažu rezultate svojih putovanja u inozemstvo.

Ad 12. Kratka rasprava.

Ad 13. Prihvaćen prijedlog osnutka Pedijatrijske sekcije Hrvatskoga reumatološkog društva s obvezom da se prof. Miroslav Harjaček i dr. Dragica Lekić učlane u HLZ.

Ad 14. Domjenak i druženje članova Hrvatskoga reumatološkog društva u Klubu Hrvatskoga liječničkog zbora do 21 sat i dulje.

Zapisnik je vodio prim. Goran Ivanišević, a ovjervitelji su bili prim.dr.sc. Nadica Laktašić-Žerjavić i dr. Miroslav Mayer

Sastanci Upravnoga odbora

Dana **26. rujna 2012.** s početkom u 16,00 sati održan je sastanak Upravnoga odbora Društva u Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju u Zagrebu, Kišpatićeva 12. Nazočni su bili Đurđica Babić-Naglić, Božidar Ćurković, Nada Čikeš, Simeon Grazio, Porin Perić, Tatjana Kehler, Daniela Marasović Krstulović, Sonja Milanović, Jadranka Morović-Vergles, Tonko Vlak i Goran Ivanišević. Ispričao se Srđan Novak.

Dnevni red: 1. XIV. Godišnji kongres HRD-a, Šibenik-Solaris, 25.-28. listopada 2012. 2. Različito.

Ad 1. Predstavljani primljeni radovi i sažeci za Kongres. Živa rasprava svih nazočnih. G. Ivanišević će sastaviti program na temelju primljenih radova i sažetaka, poslati ih članovima UO na uvid i primjedbe.

Ad 2. Razmatran dopis glede bioloških lijekova profesorice Babić-Naglić HZZO-u. Živa rasprava svih nazočnih, naročito profesorice Morović-Vergles. Zaključeno je da se osim dopisa zatraži sastanak s Ministrom zdravlja prof. Rajkom Ostojićem.

Odlučeno je da se na bazične UZ EULAR-ove tečajeve ne šalju liječnici, članovi Društva, izvan Hrvatske budući će se kod nas u siječnju 2013. održati ponovno EULAR-ov UZ basic tečaj. Članovi Društva, koji odlaze na put na teret Društva, dužni su podnijeti izvješće.

Predsjednica Društva predložila za rizničara Društva, 2012.-2016., prim. Porina Perića, a za tajnika Društva, 2012.-2016., prim. Gorana Ivaniševića. Oba prijedloga su jednoglasno prihvaćena.

Odlučeno je održati sastanak Društva u prosincu 2012. u Zboru. Sastanak je završio u 18,15 sati.

U utorak, **11. prosinca 2012.** u 16,30 sati, održan je sastanak Upravnoga odbora Društva u knjižnici Hrvatskoga liječničkog zbora u Zagrebu, Šubićeva 9. Nazočni su bili Đurđica Babić-Naglić, Božidar Ćurković, Simeon Grazio, Marino Hanih, Tatjana Kehler, Daniela Marasović Krstulović, Jadranka Morović-Vergles, Srđan Novak i Goran Ivanišević. Ispričao se Porin Perić. Sastanak vodila predsjednica Društva prof. Babić-Naglić, zapisnik zabilježio tajnik prim. Ivanišević.

Dnevni red: 1. Pripreme za 15. godišnji kongres Društva: a. Teme, b. Mjesto, c. Datum. 2. Razno.

Prof. Nada Čikeš je izabrana za predsjednicu Sekcije za reumatologiju UEMS-a - radost nazočnih. Predsjednica Društva izvjestila - na temelju jučerašnje sjednice Stručnoga savjeta HLZ-a - stručna društva smiju organizirati

samo stručno-znanstveni dio skupa, nesmiju najavljivati, pružati i organizirati turističke i ugostiteljske sadržaje. Društvo mora poslovati preko izabrane najpovoljnije turističke agencije.

Ad 1. nakon žive rasprave odlučeno je: 15. godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a održat će se u Splitu, 17.-20. listopada 2013. Znanstveni odbor Kongresa čine voditelji tema - moraju biti članovi Hrvatskoga liječničkoga zbora i Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a. Provjeriti. Oni odlučuju o prihvaćanju radova i sažetaka, kao i razvrstavanju sažetaka u usmeno ili poster izlaganje. Teme: Vaskulitisi, voditelji: Branimir Anić, Dušanka Martinović Kaliterna i Jadranka Morović-Vergles. Izvanzglobni reumatizam, voditelji: Đurđica Babić-Naglić, Simeon Grazio i Tatjana Kehler. IV. UZ tečaj - voditelji: Porin Perić, Nadica Laktašić-Žerjavić i Miroslav Mayer; instruktori: Melanie Ivana Čulo, Tomislav Nemčić i Silva Pukšić. Mladi reumatolozi, voditelji: Marko Barešić, Frane Grubišić i Silva Pukšić. Slobodne teme, voditelji: Marija Glasnović i Srđan Novak. Kotizacija za liječnike i članove komora: 1.000,00 kn. Kotizacija za specijalizante, medicinske sestre i fizioterapeute: 700,00 kn. Predstavnici udruga bolesnika će biti oslobođeni plaćanja kotizacije. Rok za slanje radova i sažetaka: 15. kolovoza 2013. Nakon toga roka radovi se neće primati za objavu u časopisu Reumatizam 2/2013, iako mogu ući u program Kongresa. Predavanje u spomen Drage Čopa - prof. Boris Vucelić "Upalne bolesti crijeva" - pregledni rad opsega 8-10 stranica sa svim prilozi (font Times New Roman, veličina slova 12, prored 1,5). Ostala predavanja: strukturirani rad opsega najviše 5-8 stranica sa svim prilozi - do 30 referenci (font Times New Roman, veličina slova 12, prored 1,5). Sažeci: do 300 riječi, 3-5 ključnih riječi (font Times New Roman, veličina slova 12, prored 1,5) - napisati želi li se usmena ili poster prezentacija.

Ad 2. Razgovor o različitim temama, budućim sastancima etc. Prim. Ivanišević predložio sastaviti popis svih budućih sastanaka u 2013. godini.

U petak, **8. veljače 2013.** održan je sastanak Upravnoga odbora Društva u Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju KBC Zagreb, Kišpatićeva 12.

Dnevni red: 1. Pripreme za 15. godišnji kongres HRD-a, Split, 21.-24. listopada 2013.: a. Voditelji glavnih tema, b. Program. 2. Revizija preporuka za liječenje RA. 3. Ko-

načne preporuke za SpA. 4. Razno: a. Prijedlog dr. Mi-
slava Radića, b. Registar reumatskih bolesnika, c. Etc.
U četvrtak, **14. ožujka 2013.** održan je sastanak Uprav-
noga odbora Hrvatskoga reumatološkog društva u 16,30

sati u knjižnici Hrvatskoga liječničkog zbora u Zagrebu,
Šubićeva 9. Na dnevnom su redu bile pripreme za 15. go-
dišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva i ra-
zličite druge teme.

Stručni sastanci

Dana **11. prosinca 2012.** održan je stručni sastanak Druš-
tva u 18,00 sati u velikoj predavaonici Hrvatskoga liječnič-
koga zbora u Zagrebu, Šubićeva 9. Profesor Srđan Novak
govorio je o ASAS preporukama za primjenu TNF blo-
katora u bolesnika sa spondiloartropatijom, prof. Simeon
Grazio o EULAR preporukama za liječenje psorijatičnog
artritisa a profesorica Đurđica Babić-Naglić o prijedlogu
Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a za primjenu
TNF blokatora u bolesnika sa SpA/PsA. Nakon predava-
nja se razvila živa rasprava. Doc. Porin Perić je prikazao

novosti s Američkog reumatološkog kongresa, održanog
u studenom 2012. Sastanak je završio domjenkom.

Dana **14. ožujka 2013.** održan je stručni sastanak Druš-
tva u 18,00 sati u velikoj predavaonici Hrvatskoga liječ-
ničkoga zbora u Zagrebu, Šubićeva 9. Profesorica Nada
Čikeš je govorila o ulozi UEMS-a u reumatologiji a dr.
Marko Barešić o Projektu UEMS-a za mlade reumato-
loge. Nakon izlaganja razvila se živa rasprava. Na kraju
se raspravljalo i drugim temama.

Goran Ivanišević

Četrnaesti godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a

U Šibeniku, u Hotelu Solaris, održan je od 25. do 28. listopada 2012. Četrnaesti Godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkoga zbora. Kongres je okupio 300-ak liječnika, medicinskih sestara i članova reumatoloških udruga Hrvatske. Kao i ranije, bili su i sudionici iz Bosne i Hercegovine i s Kosova. Kongres je organiziralo Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a. Predsjednica Kongresa bila je profesorica Đurđica Babić - Naglič, tajnik prim. Goran Ivanišević, blagajnik prim. Porin Perić i članovi profesori Nada Čikeš, Božidar Čurković i Simeon Grazio. Članovi Mjesnoga organizacijskoga odbora bili su G. Ivanišević, Ivor Ivanišević i Nikolino Žura. Ovogodišnji je Kongres imao dvije glavne teme: miozitis i kristalinični artritis, a prikazani su i radovi u okviru slobodnih tema.

Kongres je započeo u četvrtak, 25. listopada 2012., navečer predavanjem u spomen Drage Čopa "Masno tkivo i kost" koje je održao dr.sc. Jozo Jelčić.

U petak, 26. listopada, održana su edukacijska predavanja u okviru prve glavne teme miozitis, koju su moderirale profesorice Jadranka Morović-Vergles, Đurđica Babić-Naglić i Nada Čikeš. Prikazana su predavanja: Jadranka Morović-Vergles i Joško Mitrović "Patogeneza polimiozitisa i dermatomiozitisa", Višnja Prus i Dražen Bedeković "Laboratorijska dijagnostika polimiozitisa/dermatomiozitisa", Marija Žagar "Elektromioneurografija u dijagnostici upalnih i neupalnih miopatija", Leo Pažanin "Patologijska dijagnoza idiopatskih upalnih miopatija", Miroslav Harjaček "Neinvazivna slikovna dijagnostika kroničnih upalnih bolesti mišića", Branimir Anić i Mislav Cerovec "Polimiozitis/dermatomiozitis - klinička slika i terapija", Dušanka Martinović Kaliterna i suradnici "Polimiozitis, dermatomiozitis: Sindromi preklapanja s autoimunim i malignim bolestima", Srđan Novak "Anti-sintetaza sindrom", Nada Čikeš i Marko Barešić "Rijetki miozitis i miopatije", Lana Tambić Bukovac i sur. "Juvenilni dermatomiozitis", Đurđica Babić-Naglić "Vježbe kod miozitisa - aktivna terapijska mjera?" Prikazana su i petominutna izlaganja izabranih sažetaka: Melanie Ivana Čulo i sur. "Akutno bubrežno zatajenje u bolesnice s nasljednom miopa-

tijom", Goran Šukara i sur. "Kalcinoza u dvije odrasle bolesnice s dermatomiozitisom", Joško Mitrović i sur. "Uspješno liječenje fokalnog miozitisa potkoljenice primjenom toksina botulina A - prikaz bolesnika", Daniela Marasović Krstulović i sur. "Rosuvastatinom potaknut akutni upalni poremećaj s miozitisom i hepatititsom", Iva Žagar i sur. "Povezanost polimiozitisa i reumatoidnog artritisa - prikaz bolesnika".

Farmaceutska tvrtka Servier je sponzorirala simpozij "Novosti s područja osteoartritisa" s priopćenjima: Božidar Čurković "Epidemiologija, patofiziologija i liječenje osteoartritisa" i Simeon Grazio "Učinak stroncijevog ranelata u bolesnika s osteoartritisom koljena".

U sekciji "Mlada reumatologija" s desetominutnim izlaganjima koja su moderirali Miroslav Mayer, Iva Žagar i Joško Mitrović, prikazana su izlaganja: Dubravka Bobek i sur. "Visoka razina alarmina HMGB-1 uz nisku razinu njegova topljiva receptora sRAGE u juvenilnom sistemskom eritemskom lupusu", Ivan Padjen i sur. "Povišena vrijednost kreatin kinaze u reumatološkoj praksi", Marija Bakula i sur. "Sindrom eozinofilija-mialgija induciran povećanim unosom L-triptofana - prikaz bolesnice", Silva Pukšić i sur. "Ultrazvuk u dijagnostici i praćenju dermatomiozitisa - prikaz bolesnice", Frane Grubišić i sur. "Prikaz bolesnice s jednostranim septičkim sakroileitisom" i "Pridržavamo li se ASAS kriterija za aksijalni spondiloartritis prilikom dijagnosticanja?", Ana Gudelj Gračanin i sur. "Prikaz bolesnice s gigantocelularnim vaskulitisom i dijagnostičke dvojbe", Anamarija Sutić i sur. "Raynaudov fenomen kao prvi znak maligne bolesti - prikaz bolesnice".

Slijedile su slobodne teme, s petominutnim izlaganjima, koje su moderirali Daniela Marasović Krstulović, Zoja Gnjidić i Tonko Vlasković. Prikazana su priopćenja: Simeon Grazio i sur. "Bamboo" projekt", Branimir Anić i sur. "Biološka terapija upalnih reumatskih bolesti - 6-godišnje iskustvo u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb", Edin Jusufović, Suada Muhić Bačić, Drago Antić, Mario Križić i Alma Hajdarović "Plućna fibroza u reumatoidnom artritisu - prikaz bo-

lesnika”, Gordana Krnjević-Pezić i sur. “Naftalan ulje u liječenju psorijaze i psorijatičnog artritisa”, Dijana Perковиć i sur. “Hemolitičko-uremijski sindrom u bolesnice sa sistemaskim eritemskim lupusom - prikaz bolesnika” i “Churg-Strauss sindrom povezan s terapijom montelukastom - prikaz bolesnika”, Vesna Budišin “Artritis kod celijakije - prikaz bolesnika”, Vesna Budišin i sur. “Koenzim Q10 u liječenju fibromijalgije - prikaz bolesnika”, Nadica Laktašić-Žerjavić i sur. “Postoji li povezanost tuberkuloze s pojavnosću karcinoma grlića maternice? Prikaz bolesnice s tuberkuloznim monoartritisom koljena”. Potom je održan MSD Simpozij “Naša prva godina”.

U subotu 27. listopada 2012. slijedila su edukacijska predavanja u okviru druge glavne teme kristalinični artritis, koju su moderirali profesori Simeon Grazio, Srđan Novak i Marija Glasnović. Prikazana su priopćenja: Ružica Ćunović - Dubroja “Urični artritis - pogled u prošlost”, Zoja Gnjidić “Epidemiologija i rizični čimbenici za urični artritis”, Jasminka Milas-Ahić i sur. “Patofiziologija uričnog artritisa”, Tonko Vlasković “Klinička slika i laboratorijska dijagnostika uričnog artritisa”, Kristina Potočki i sur. “Radiološko oslikavanje u kristaliničnim artritismima”, Božidar Ćurković “Konvencionalno liječenje uričnog artritisa”, Simeon Grazio “Novi i nadolazeći lijekovi za urični artritis”, Marija Glasnović “Giht kao sustavna bolest. Sistemske manifestacije i komorbiditeti u hiperuricemiji”, Tatjana Kehler “Pseudogiht”. Prikazani su i sažeci s petominutnim izlaganjima: Davorin Šakić i sur. “Prevalencija uričnog artritisa u fizijatrijskim i ambulantama obiteljske medicine”, Šekib Sokolović “Hiperurikemija - kardiovaskularni riziko faktor”, Nadica Laktašić-Žerjavić i sur. “Ultrazvučni prikaz depozita kristala urata i kalcijevog pirofosfata u bolesnice s normouricemijom i anamnezom atake akutnog kristalnog artritisa stopala te osteoartritisa koljena.”

Rocheov simpozij je moderirala Đurđica Babić-Naglić i prikazana su priopćenja: Đurđica Babić-Naglić i sur. “Liječenje biološkom monoterapijom - što to znači za liječnika i bolesnika?”, Dušanka Martinović Kaliterna “Višegodišnja učinkovitost i sigurnost primjene rituximaba” Za licencirane reumatologe u Hrvatskoj, njih 40-ak, Tomislav Barišić je prikazao Registar za reumatske bolesti Hrvatske.

Ultrazvučni tečaj su vodili Nadica Laktašić-Žerjavić, Porin Perić i Tatjana Kehler a prikazana su priopćenja: Porin Perić i Nadica Laktašić-Žerjavić “Muskuloskeletni ultrazvuk u reumatologiji - sadašnje stanje i potencijalna primjena u budućnosti”, Nadica Laktašić-Žerjavić i Porin Perić “Dijagnostički ultrazvuk u procjeni upalne aktivnosti u reumatoidnom artritisu”.

Slijedio je petominutni prikaz slobodnih tema koje su moderirali Branimir Anić, Dušanka Martinović Kaliterna i Marino Hanih. Prikazana su priopćenja: Brani-

mir Anić i sur. “Prepoznavanje i liječenje bolesnika sa spondiloartritisima - anketa reumatologa iz Hrvatske”, Ladislav Krapac “Disimulacija reumatskih tegoba - javnozdravstveni problem?”, Miljenko Cvjetičanin i Zrinka Jajić “Kvantitativna analiza dermatoglifa digitopalarnog kompleksa u pedeset bolesnica s psorijatičnim artritismom”, “Kvantitativna analiza dermatoglifa digitopalarnog kompleksa u četrdesetorice bolesnika s reaktivnim spondiloartritisom (Reiterov sindrom)” i “Kvantitativna analiza dermatoglifa digitopalarnog kompleksa u četrdeset bolesnika s primarnom hipertrofičnom osteoartropatijom”, Ladislav Krapac i Amir Dubravić “Evaluacijski parametri funkcionalnog potencijala šake temeljeni na dinamičkim elektroindometrijskim mjerenjima novim Dynamis sistemom”, Sonja Muraja i Branko Markulinčić “Prikaz ultrazvučnih nalaza i učinkovitosti fizikalne terapije u bolesnika s uganućem gležnja”, Tomislav Badel i sur. “Fizikalno liječenje i korištenje ketoprofen gela za poremećaj temporomandibularnog zgloba potvrđenog magnetskom rezonancijom”, Vesna Potočki Rukavina i sur. “Odnos preporučenih prema propisanim lijekovima protiv osteoporoze”, Ivica Fotez i sur. “Denzitometrijski nalazi bolesnika na kroničnoj dijalizi u Općoj bolnici Virovitica”, Minci-Bejtullahu Ganime-te, Rexhepi Sylejman, Lokaj-Berisha Violete, Gacaferri-Lumezi Besa, Vjollca Sahatçiu-Meka, Rexhepi Mjellma, Rexhepi Blerta i Tafaj Argjend “Mineralna gustoća kosti i niska razina estrogena u menopauzalnih i postmenopauzalnih žena”, Nadica Laktašić-Žerjavić i sur. “Tjelesna sposobnost i povezanost sa statusom vitamina D u hrvatskih žena u postmenopauzi”

Na kraju je Nadica Laktašić-Žerjavić priopćila sponzorirano predavanje Aktis farme “Nadoknada kalcija i vitamina D za zdrave kosti”.

Društvo medicinskih sestara u reumatologiji i rehabilitaciji Hrvatske udruge medicinskih sestara održalo je dvodnevni 23. Edukacijski tečaj s temama urični artritis, miozitis i slobodnim temama.

U petak, 26. listopada 2012., Branimir Anić je imao uvodno predavanje “Miozitis”. Slijedila su priopćenja: Vesna Barbarić i Ivana Papić “Zdravstvena njega bolesnika oboljelih od dermatomiozitisa”, Slavica Ohnjec i Vlasta Bastaić “Zdravstvena njega bolesnika s teškim oblikom juvenilnog dermatomiozitisa s vaskulopatijom”, Brankica Rimac “Zadaci medicinske sestre u reumatologiji”, Nevenka Rihtarić i Iva Lončarić “Urični artritis - giht”, Mateja Znika “Specifičnost fizioterapijskog procesa u oboljelih od uričnog artritisa”, Vesna Jedvaj “Kvaliteta zdravstvene njege / alati za procjenu samostalnosti u bolesnika oboljelih od kristaliničnih artritisa”, Iva Perčin “Sestrinska podrška reumatskom bolesniku”, Iva Lončarić “Važnost procjene psihološkog stanja bolesnika s reumatoidnim artritismom”, Verica Oreščanin, Jagoda Jandrić i Danica Hudin “Specifične preporuke i tim-

ski pristup u liječenju bolesnika s reumatoidnim artritisom”, Marijana Križić-Erceg i Marija Živković “Ispitivanja preosjetljivosti na lijekove”, Marica Čargonja i Renata Tomić “Reumatoidni artritis u starijoj dobi”, Mirjana Kozina, Danica Hudin i Marica Miščančuk “Komunicirajmo asertivno - radionica”.

U subotu, 27. listopada prikazana su priopćenja: Kristina Kovač-Durmiš “Urični artritis”, Marica Petričević i Božena Vešliga “Primjena biološke terapije u reumatoidnom artritisu”, Jadranka Brozd “Bol u sistemske skleroderemiji”, Nikolino Žura, Lukrecija Jakuš, Kristina Curiš i Andreja Matijević “Evaluacija učinka respiratorne fizioterapije na mobilnost u ankilozantnom spondilitisu”, Ljerka Pavković, Saša Majić i Darko Roban “Utjecaj indikatora kvalitete na zdravstvenu njegu u Specijalnoj bolnici Lipik”, Ljerka Pavković, Taša Lacković i Jasna Mesarić “Skrb za bolesnike s dekubitusom kao primjer suradnje liječnika i medicinske sestre”, Danica Hudin,

Suzana Ribarić i Verica Oreščanin “Kompetencije reumatološke medicinske sestre” i Brankica Rimac “Motivacijski trening”.

Na sastanku udruga reumatskih bolesnika, u petak 26. listopada 2012., prikazana su priopćenja: Danijel Buljan “Psihološko-psihijatrijski aspekti kronične boli”, Frane Grubišić “Kvaliteta života i kronična koštano-mišićna bol”, Jadranka Delija, Nino Ondini i Đurđica Marinac (udruga Kolagenoze) “Važnost udruga u prihvaćanju bolesti; zajedničko druženje i smijeh najbolji su put za ublažavanje boli”, Nenad Horvat (udruga Remisija) “Kronična bol i kognitivno-bihevioralne tehnike - vlastito iskustvo”, Antun Jović (Hrvatska liga reumatizma - Klub Reuma Našice) “Psihološki aspekti kronične boli - pogled bolesnika”, Maja Crnković i Vlatka Križan: “Kognitivno - bihevioralne tehnike i kronična bol - radionica”.

Izložba farmaceutike, prikazana u posebnoj dvorani, bila je dobro posjećena.

XII. proljetni simpozij medicinske etike HLZ-a “Prijeponi u zdravstvu - mirenje i/ili sudovanje”

U ponedjeljak, 11. lipnja 2012., od 16,00 do 20,00 sati u velikoj predavaonici Liječničkoga doma u Zagrebu, Šubićeva 9 održan je XII. proljetni simpozij medicinske etike HLZ-a “Prijeponi u zdravstvu - mirenje i/ili sudovanje”. Simpozij je organiziralo Povjerenstvo za medicinsku etiku i deontologiju Hrvatskoga liječničkoga zbora a vodio ga prim. Goran Ivanišević. Nazočilo je 20-ak osoba. Prikazana su priopćenja:

Damir Žarković, Ines Miljković i Zvonimir Kaić, koji je predstavio rad “Prigovori bolesnika u dentalnoj medicini, mirenje ili sudovanje?” iznijeli su podrobno razrađen postupak u Hrvatskoj komori dentalne medicine (HKDM) u slučaju prigovora bolesnika. Ivan Žokalj, predavač, i Mirjana Sabljar Matovinović su u radu “Etički aspekti rješavanja sporova postupkom mirenja u medicini” iznijeli postupak u Hrvatskoj liječničkoj komori. Profesorica Ana Peraica je prikazala rad “Možemo li birati između mirenja i sudskog procesa u svakodnevnoj kliničkoj praksi?” u kojemu je iznijela svakodnevnu praksu rješavanja medicinskih prijepona. Istaknula je ulogu bolničkih etičkih povjerenstava i potrebu njihova uključenja. Primarius Ljubomir Radovančević je u radu “Dvojbe nakon nastale štete u zdravstvu - liječničke pogreške i komplikacije” prikazao dvojbe koje nastaju nakon liječničke pogreške i komplikacija. Poslije svakog predavanja vodila se živa rasprava. Prvi puta ove, 2012. godine, nije unaprijed tiskan zbornik radova. Razlog je bio premali broj prijavljenih radova. Namjera je da se ti-

ska zajednički zbornik dvanaestog i trinaestog Proljetnog simpozija medicinske etike HLZ-a, koji će se održati u lipnju 2013. godine.

Nakon Simpozija predstavljena je knjiga “Bioetičke teme”, koju su uredili prim. Goran Ivanišević i profesorica Stella Fatović-Ferenčić, a izdala 2012. godine Medicinska naklada iz Zagreba uz sudjelovanje Hrvatskoga liječničkoga zbora. Knjiga objedinjuje 101 izlaganje 74 autora, koja su prikazana na 11 Proljetnih bioetičkih simpozija HLZ-a od 2001. do 2011. godine. Urednici su javno zahvalili stručnim društvima Zbora: Hrvatskome društvu za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu - njegovu predsjedniku profesoru dr.sc. Ivanu Džidiću i Hrvatskome pulmološkom društvu - njegovu predsjedniku primarijusu mr.sc. Nevenu Miculiniću. Ta su Društva svojom financijskom potporom omogućila pripremu rukopisa knjige za tisak i izdanju Medicinske naklade. Knjigu je grafički oblikovao Ivor Ivanišević, a “spiritus movens” u svakom pogledu bila profesorica Anđa Raič, direktorica Medicinske naklade. Na predstavljanju “Bioetičkih tema”, osim urednikâ, sudjelovali su recenzenti profesori Mirjana Sabljar Matovinović, Željko Poljak i Zvonimir Kaić. Oni su, ne samo pohvalili izdavanje knjige, nego i istaknuli da će ona koristiti liječnicima kao vademekum i orijentir za rješavanje različitih etičkih pitanja, dopuniti studentski udžbenik medicinske etike, kao i koristiti drugim zdravstvenim djelatnicima koji susreću bolesnike.

XIII. lošinjska škola prirodnih ljekovitih činitelja i lječilišne medicine „Zdravlje i turizam u Hrvatskoj”

Dana 7. i 8. rujna 2012. u Velomu Lošinju je održana XI-II. lošinjska škola prirodnih ljekovitih činitelja i lječilišne medicine „Zdravlje i turizam u Hrvatskoj”. Organizatori su bili Odbor za zdravstveni turizam i lječilišnu medicinu Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, Hrvatsko društvo za balneoklimatologiju i prirodne ljekovite činitelje HLZ-a i Lječilište Veli Lošinj. Predsjednica Organizacijskoga odbora bila je ravnateljica Lječilišta Renata Žugić a voditelj Goran Ivanišević.

Prvi dio ovogodišnje Škole održan je u petak, 7. rujna 2012. u Lječilištu. Prikazana su priopćenja: Goran Ivanišević “Zdravlje i turizam u Hrvatskoj”; Simeon Grazio i Ines Doko “Primjena Međunarodne klasifikacije funkcioniranja, nesposobnosti i zdravlja (ICF) - primjer bolesnika s recidivom križobolje”; Amir Muzur, Milena Peršić, Viktor Peršić i Emil Bratović “Treba li nam studij zdravstvenoga turizma? Evaluacija *ante festum* jednog poslijediplomskog specijalističkog programa”; Ivica Vučak “Liječnik dr. Ljubomir Letica i njegova uloga u razvitku dalmatinskog turizma”; Ivona Veselić “Zdravstveni aspekti razvitka ekoturizma i ekopoljoprivrede na području Parka prirode Lonjsko polje”; Oto Kraml i Nada Knežević-Kraml “Glorifikacija izvora termomineralne vode u Lipiku”; Đurđica Šimičić i Goran Ivanišević “Treći forum - Lošinj otok vitalnosti i zdravlja”, Boris Matec “Zdravstvo i turizam - neki problemi uočeni na Lošinju”; Valter Martinolić “Lošinjski meteorološki parametri i njihov utjecaj na zdravlje u razdoblju 2011.-2012.”, Lidija Kosmos “Uloga Ambroza Haračića u proglašenju Malog i Velog Lošinja klimatskim lječilištima i oporavištima”; Matea Vidulić, Fran Kušeta i Lidija Kosmos “Fotoalbum profesora Ambroza Haračića” i Damir Gortani Ksenija Berdnik-Gortan “Zašto, koje i kada odabratu slušno pomagalo?”

Subota, 8. rujna 2012., započela je tjelovježbom na igralištu Lječilišta. Škola je nastavljena na izletničkom brodu priopćenjima: Senka Rendulić Slivar “Lječilišni centar za zdravlje i vježbanje u Lipiku - stručno-znanstvena utemeljenost idejnog projekta i programa “50+”; Ivana Ožbolt “Upute za korištenje tijela - stil života ili potreba”; Renata Grbac Žiković i Rade Knežević “Kvaliteta vode riječkog vodoopskrbnog sustava i njezin utjecaj na ljudsko zdravlje”; Ankica Senta Marić, Damir Andabaka i Josip Lelas “Zdravstveni rizici uporabe dezinfekcijskih sredstava u bazenskoj vodi”; Renata Žugić “Lječilišni centar Veli Lošinj - vizija razvitka”; Goran Ivanišević “Pokrajinsko morsko lječilište u Velom Lošinju” i Anamarija Pažin Morović “Aromaterapija za kućni wellness”.

Svi spomenuti radovi, kao i radovi koji nisu prikazani na ovogodišnjoj Školi Mili Razović “Zdravstveni turizam otoka Hvara”; Blaženka Levinger-Herceg “Likovni dar, priroda i zdravlje - Nenad Levinger” i Danijela Rašić “Isejske terme, Vis (Issa)” tiskani su u zborniku radova “Zdravlje i turizam u Hrvatskoj”, koji je uredio Goran Ivanišević. Zbornik je objavljen prije skupa zahvaljujući novčanoj potpori Turističke zajednice Grada Maloga Lošinja, na kojoj ovom prigodom zahvaljujemo. Tehničkom pogreškom nije tiskan rad Valtera Martinolića “Lošinjski meteorološki parametri i njihov utjecaj na zdravlje u razdoblju 2011.-2012.” Rad će biti tiskan u narednom zborniku 2013. godine.

Druge godine za redom, Škola je održana prvi dan u Lječilištu a drugi na izletničkom brodu. Model se pokazao privlačnim, budući su sudionici bili više izloženi djelovanju velološinjskih prirodnih ljekovitih taslasoterapijskih činitelja.

Goran Ivanišević

Znanstveni skup “MSD Regional Immunology Forum”

Znanstveni skup pod nazivom “MSD Regional Immunology Forum” održan je 9. i 10. ožujka 2013. u hotelu Lone u Rovinju. Svrha skupa bila je pružiti najnovije stručne i znanstvene medicinske informacije s područja liječenja upalnih reumatskih bolesti i s područja liječenja bolesnika s upalnim bolestima crijeva. U ime kompanije

je MSD skup je uvodnim riječima dobrodošlice otvorila Agata Jakončić, generalni direktor kompanije za regiju, a obratili su nam se i gospođa Marinella Govoni i gospodin Richard Tomiak medicinski direktori kompanije za Europu iz područja reumatologije odnosno gastroenterologije.

Na skupu je prisustvovalo oko 200 liječnika specijalista interne medicine, reumatologije, kliničke imunologije, fizijatrije, gastroenterologije i pedijatrije iz Hrvatske kao i iz okolnih zemalja (Italija, Slovenija, Srbija, Bosna i Hercegovina, Makedonija, Rumunjska i Bugarska).

Znanstveni skup bio je podijeljen u dvije usporedne sekcije (reumatologija i gastroenterologija), a uz predavanja renomiranih stručnjaka bile su organizirane i usporedne radionice na kojima su liječnici dodatno mogli razmijeniti vlastita iskustva.

Na početku stručnog dijela skupa, prof.dr. G Burmester iz Njemačke podsjetio nas na trenutačne mogućnosti te buduće perspektive za primjenu anti-TNF alfa inhibitora. Posebno zanimanje pokazalo se za mogućnosti peroralne primjene bioloških lijekova.

Ugledni reumatolog prof.dr. M. Matucci iz Italije upoznao nas je s iskustvima desetogodišnje primjene TNF-alfa inhibitora u liječenju bolesnika s ankilozantnim spondilitisom i podijelio svoja iskustva o djelotvornosti i nuspojavama bioloških lijekova.

Od vrlo zanimljivih tema sa skupa svakako se izdvajaju važnost ranog prepoznavanja i dijagnoze upalnih reumatskih bolesti te pravovremenog postavljanja indikacije za primjenu bioloških lijekova. Pregledom rezultata različitih kliničkih ispitivanja, prikazana je učinkovitost golimumaba u liječenju reumatoidnog i psorijatičnog artritisa te ankilozantnog spondilitisa. U usporednim radionicama iskustva s ostalim sudionicima podijelili su ugledni stručnjaci iz područja reumatologije (po abecednom redu): prof.dr. B. Anić (Hrvatska), prof.dr. Đ. Babić-Naglić (Hrvatska), dr. I. Holc (Slovenija), prof.dr. Z. Kolarov (Bugarska), prof.dr. J. Morović-Vergles (Hrvatska), dr. L. Muntean (Rumunjska), prof.dr. P. Ostojić (Srbija), prof.dr. S. Praprotnik (Slovenija), doc.dr. D. Predeteanu (Rumunjska) i prof.dr. R. Rashkov (Bugarska).

Rana dijagnoza i brzo započeto liječenje kod reumatoidnog artritisa i seronegativnih spondilartritisa sprječava ireverzibilne erozivne promjene i deformitete zglobova te znatno smanjuje stopu invalidnosti u radno sposobne populacije. Iako skupi, na vrijeme primijenjeni biološki lijekovi svakako bi mogli smanjiti ukupne financijske troškove koje imamo

u bolesnika koji nisu na vrijeme započeli liječenje (troškovi bolovanja, invalidska pomagala, troškovi ponavljanih hospitalizacija kao i troškovi medicinske rehabilitacije).

Na gastroenterološkoj sekciji uvodno predavanje o važnosti anti-TNF alfa terapije u upalnim bolestima crijeva održali su prof.dr. A. Sturm (Njemačka) i doc.dr. P. Mamura (SAD). U usporednim radionicama svoja iskustva liječenja upalnih bolesti crijeva s anti-TNF alfa terapijom podijelili su i ostali ugledni stručnjaci iz područja gastroenterologije: doc.dr. D. Bojić (Srbija), prof.dr. M. Diculescu (Rumunjska), doc.dr. I. Ferkolj (Slovenija), prof.dr. B. Mijandrušić Sinčić (Hrvatska), dr. N. Smrekar (Slovenija), prof.dr. A. Tonkić (Hrvatska), prof.dr. Nj. Vignjević Jojić (Srbija) i prof.dr. B. Vucelić (Hrvatska).

Na zadnjem danu skupa raspravljalo se o potrebi primjene registara za upalne reumatske bolesti kao i za upalne bolesti crijeva, a u prvom redu u bolesnika na anti-TNF alfa terapiji. Na zajedničkom reumatološko-gastroenterološkom skupu prof.dr. M. Tomšič iz Slovenije održao je predavanje na kojem nam je prikazao odlična iskustva slovenskih kolega kojima je uvođenjem registra omogućeno znatno bolje praćenje bolesnika a lakše se riješavaju i nezaobilazne administrativne prepreke. U usporednim radionicama razgovarali smo i razmijenili iskustva s uglednim stručnjaci iz područja reumatologije: prof. dr. N. Damjanov (Srbija), prof.dr. M. Matucci (Italija), dr. Ž. Rotar (Slovenija), te iz područja gastroenterologije: doc.dr. D. Bojić (Srbija), dr. J. Breclj (Slovenija), doc. dr. Ferkolj (Slovenija).

Na kraju vrlo korisnih predavanja i uspješnih radionica zaključeno je da posebnu pažnju treba posvetiti dodatnom unapređenju suradnje između liječnika različitih specijalnosti (internista, reumatologa, fizijatarata, kliničkih imunologa, pedijatarata i gastroenterologa) i njegovati multidisciplinarni pristup liječenja bolesnika s upalnim reumatskim bolestima odnosno s upalnim bolestima crijeva. Znanstveni skupovi ovoga tipa osim novih spoznaja i razmjene iskustava između liječnika otvaraju i dodatne mogućnosti stručne medicinske suradnje između različitih zemalja iz regije ali i šire.

Joško Mitrović

Peti proljetni susreti u Klanjcu "Zdravlje, lječilišta i priroda"

U Klanjcu su 12. i 13. travnja 2013. održani Peti proljetni susreti u Klanjcu "Zdravlje, lječilišta i priroda". Organizatori su bili Hrvatsko društvo za balneoklimatologiju i prirodne ljekovite činitelje Hrvatskoga liječničkoga zbora i Grad Klanjec, predsjednica Organiza-

cijski odbor Snježana Ricijaš, voditelj Goran Ivanišević a tvrtka partner Terme Tuhelj. Glavne su teme bile zdravstveni i lječilišni turizam, lječilišna medicina i slobodne teme, a skup je održan u Dvorani Gradske knjižnice Klanjec.

Prvi dan susreta, u petak 12. travnja 2013., prikazana su priopćenja: Goran Ivanišević "Pojmovnik prirodnih ljekovitih činitelja i zdravstvenog turizma"; Radovan Čepelak, Ankica Senta Marić i Damir Andabaka "Rimske Terme, funkcioniranje i njihova nalazišta u Hrvatskoj"; Stjepan Pepeljnjak "Povijesni aspekti prirodne medicine i Salernska medicinska škola"; Rade Knežević i Renata Grbac Žiković "Utjecaj visinskih bolesti na organizaciju turističkog prostora"; Ljiljana Josipović, Čedo Josipović, Jasna Železnjak i Dalibor Paar "Speleološki zdravstveni turizam: primjena EU iskustava u Hrvatskoj"; Jozo Jelčić "Debljina: bolest ili stil života"; Petra Šemnički "Natura 2000 područja rijeke Sutle"; Oto Kraml, Senka Rendulić Slivar i Ivan Žilić "Stručnost, ljubaznost i termomineralna voda - glavni čimbenici kvalitete u zdravstvenom i lječilišnom turizmu lječilišta Lipik" i Tomislav i Petra Novak "Razvitak Terma Tuhelj u posljednjih godinu dana i perspektive budućeg razvitka".

U subotu, 13. travnja, Susreti su nastavljene priopćenjima: Dora Greblički "Mali hoteli u službi zdravstvenog turizma Hrvatskog zagorja"; Damir Gortan i Ksenija

Berdnik-Gortan "Vrijeme prolazi - mijenjaju se bolesti i ozljede uha"; Nikola Benković, Valentina Blažinčić i Vlatka Šoban "Liječenje kroničnih bolesti dišnih puteva sumpornom vodom vrela Tuheljskih Toplica"; Ljerkica Narančik-Gurović i Tihomir Drašković "Boravak u prirodi i moguće opasnosti"; Željka Kralj i Nada Jačmenica "Budućnost zdravstvenog i medicinskog turizma u destinaciji Krapinske Toplice"; Ankica Senta Marić, Damir Andabaka i Radovan Čepelak "Klanjec u arhivskoj građi Škole narodnog zdravlja Andrija Štampar"; Jasna Gmajnički "Stres, bolest i zdravlje"; Vitomir Slavko Zamuda "Obitelj Erdödy i Klanjec" i Mirko Ivanjek "Kajkavska jezična kulturna baština i bezjaki".

Nakon predavanja obišli smo novo zdanje Terma Tuhelj, u kojima je priređen zajednički ručak.

Svi prikazani radovi objavljeni su, kao i ranijih godina, unaprijed u zborniku radova "Zdravlje, lječilišta i priroda", opsega 131 stranice. Zbornik je uredio Goran Ivanišević, izdao Hrvatski liječnički zbor, a financijski omogućio Grad Klanjec na čemu mu izričemo veliku zahvalnost.

Goran Ivanišević

Prvi hrvatski dermatološko-reumatološki simpozij s međunarodnim sudjelovanjem "Koža, zglob i autoimunost"

U Opatiji je 10. i 11. svibnja 2012. održan prvi hrvatski dermatološko-reumatološki simpozij "Koža, zglob i autoimunost" s međunarodnim sudjelovanjem. Ispred HLZ Podružnica Rijeka, a u suradnji s Hrvatskim reumatološkim društvom, Hrvatskim dermatovenerološkim društvom i Hrvatskim društvom za kliničku imunologiju i alergologiju HLZ-a, simpozij su organizirali prof.dr.sc. Ines Brajac, dermatovenerolog i prof.dr.sc. Srđan Novak, reumatolog, oboje s Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Rijeci.

Obzirom da su autoimune bolesti koje zahvaćaju kožu i zglobove predmet zajedničkog interesa dermatovenerologa, reumatologa, kliničkih imunologa te liječnika obiteljske medicine, koji u postavljanju dijagnoze i liječenju bolesnika svakodnevno blisko surađuju, liječnici različitih specijalizacija pokazali su zavidan interes za ovakav skup te je Simpozij okupio 145 sudionika. Glavne teme simpozija bile su psorijaza, psorijatični artritis, biološki lijekovi, sklerodermija, lupus i kapilaroskopija. Pregledna predavanja i najnovija saznanja po pojedinim temama iznijeli su gotovo svi hrvatski stručnjaci u području reumatologije i dermatovenerologije, dok su mahom mlađi kolege kratkim saopćenjima prika-

zali vlastita istraživanja, iskustva te zanimljive prikaze bolesnika.

Uvodno predavanje "Imunološki sustav kože i njegova uloga u razvoju artritisa" prikazao je M. Harjaček. Slijedila su predavanja po sekcijama.

U prvoj sekciji "Psorijaza": "Psorijaza kao sustavna bolest" - M. Kaštelan, "Klinički oblici psorijaze i diferencijalna dijagnoza" - R. Čeović, "Liječenje psorijaze" - I. Brajac, "Neuroimunološka kaskada u patogenezi psorijaze i psorijatičnog artritisa" - D. Anđelinović, "Traumatska iskustva u djetinjstvu i odrasloj dobi u bolesnika sa psorijazom i psorijatičnim artritisom" - E. Simonić.

U drugoj sekciji "Psorijatični artritis i biološki lijekovi": "Psorijatični artritis ili psorijatična bolest?" - Đ. Babić-Nagli, "Ultrazvuk u dijagnostici psorijatičnog artritisa" - T. Kehler, "Liječenje psorijatičnog artritisa danas" - S. Grazio, "Sigurnost bioloških lijekova" - D. Marasović Krstulović. "Kožne nuspojave bioloških lijekova" - S. Peternel, "Citotoksičnost posredovana granulizinom u bolesnika s psorijatičnim artritisom" - D. Massari, "Lupus eritematosus izazvan biološkim lijekovima" - M. Artuković, "Bilateralna spontana ruptura Ahilove tetive u bolesnika s psorijatičnim artritisom" - I. Žagar.

U trećoj sekciji "Sklerodermija": "From Raynaud to gangrene - spectrum of scleroderma vascular involvement" - M. Matucci Cerinic, "Scleroderma spectrum, skin involvement and scleroderma mimics" - L. Czirják, "Lokalizirani oblici sklerodermije" - L. Prpić Massari, "Gastrointestinalni trakt u sistemskoj sklerozi" - D. Martinović Kaliterna, "Važnost ranog prepoznavanja plućne hipertenzije" - M. Sentić, "Intersticijska bolest pluća u sistemskoj sklerozi" - J. Milas-Ahić, "Naša iskustva u liječenju sistemske skleroze ciklofosamidom" - F. Anić.

U četvrtoj sekciji "Kapilaroskopija": "Capillaroscopy: what is it and clinical applications" - V. Smith, "Capillaroscopy and basic science" - M. Cutolo, "Primjena ručnog dermatoskopa u kapilaroskopiji sklerodermije" - Š. Sokolović, "Raynaudov sindrom u sistemskoj sklerozi - kapilaroskopija u svakodnevnoj kliničkoj praksi" - M. Radić, "Prvih 100 kapilaroskopija - iskustvo jednog centra" - M. Barešić.

U petoj sekciji "Lupus": "Sustavni eritemski lupus" - B. Anić, "Kutane manifestacije lupusa eritematodesa" - B. Marinović, "Liječenje sistemskog eritemskog lupusa" - S. Novak, "Obilježja bolesnika oboljelih od SLE u Republici Hrvatskoj" - M. Cerovec, "Lijekom izazvan subakutni lupus eritematodes dijagnostička dilema" - A. Čarija.

U šestoj sekciji "Izazovi u dijagnostici i liječenju autoimunih bolesti": "Dermatološki postupnik u autoimunskim bolestima" - N. Puizina-Ivić, "Sistemske autoimune bolesti i trudnoća" - M. Mayer, "Nova klasifikacija i liječenje ANCA vaskulitisa" - J. Morović-Vergles, "Urtikarijalni hipokomplementemijski vaskulitis-autoimuna

reakcija na C1q komponente komplementa" - A. Stipić Marković, "Prikaz bolesnice s Henoch-Schönlein purpustom - potrebitost interdisciplinarnog pristupa" - L. Kotrulja, "Prikaz bolesnika sa p i cANCA vaskulitisom" - M. Čulo, "Autoimune bulozne dermatoze - prikazi slučajeva i izazovi liječenja" - M. Vičić.

Simpoziju su nazočili i međunarodno priznati predavači iz inozemstva među kojima posebno izdvajamo profesora Mauriza Cutola sa Sveučilišta iz Genove, Italija koji je i aktuelni predsjednik EULAR-a te profesora Laszla Czirjaka iz Pečuha, Mađarska, bivšeg tajnika EULAR-a.

Profesor Czirjak je održao i predavanje umjesto, u zadnji trenutak spriječenog, profesora Marca Matuccia Cerinica iz Firenze, tako da je auditorij imao priliku čuti vrlo zanimljivo i sveobuhvatno predavanje o vaskularnim i kožnim obilježjima sistemske skleroze iza čega je slijedila zanimljiva rasprava. Profesor M. Cutolo i dr.sc. Vanessa Smith sa Sveučilišta iz Genta, Belgija održali su vrlo korisna i stimulativna predavanja o kapilaroskopiji, tehnici koja se koristi u ranom prepoznavanju sklerodermije, a zadnjih godina se sve više izvodi i u Republici Hrvatskoj, koja su također potakla zanimljivu i konstruktivnu raspravu. Kvaliteta predavanja kao i interes stručnjak za teme simpozija očitovale su se vrlo zanimljivim raspravama tijekom čitavog Simpozija tako da je Simpozij postigao svoj cilj a to je još bolje povezivanje i međusobna razmjena znanja i iskustava različitih specijalista koji svakodnevno surađuju u liječenju zajedničkih bolesnika.

Srđan Novak

Treći balneološki skup "Dr. Ivan Šreter"

U Specijalnoj bolnici za medicinsku rehabilitaciju u Lipiku, održan je 17. svibnja 2013. Treći balneološki stručni skup "Dr. Ivan Šreter" pod pokroviteljstvom Akademije medicinskih znanosti Hrvatske. Organizatori su bili Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Lipik i Hrvatsko društvo za balneoklimatologiju i prirodne ljekovite činitelje HLZ-a. Voditelj Skupa je bio dr. Oto Kraml, a članovi Organizacijskoga odbora su bili prim.mr.sc. Goran Ivanišević, Darko Kelemen, dipl.iur., prim.dr.sc. Senka Rendulić Slivar i dr. Marica Topić.

Skup je prigodno započeo poznatom slavonskom pjesmom "Ne dirajte mi ravnicu" koju je uz tamburicu izveo gosp. Igor Frajfogel.

Slijedili su pozdravni govori ravnatelja Bolnice Darka Kelemena i gradonačelnika Lipika Antuna Haramije. Otvorenju Skupa nazočili su kao gosti sestra dr. Šretera gospođa Ankica Havlena i gospodin Željko Žilić ispred Zaklade "Dr. Ivan Šreter" iz Zagreba.

Predavanje u spomen dr. Ivana Šretera održala je prof. dr.sc. Ankica Senta Marić prikazavši pjesmu Ivana Šretera iz studentskih dana. Pjesma je napisana tijekom Šreterove studentske prakse u Zlataru a pronađena je u arhivi Škole narodnog zdravlja "Andrija Štampar". Nakon profesoričina izlaganja čuli smo prvu javnu izvedbu pjesme u čemu su sudjelovali Oto Kraml, Senka Rendulić Slivar i Igor Frajfogel s tamburicom. Izvedba je, uz ushićenje prisutnih, nagrađena burnim pljeskom.

Usljedio je radni dio.

G. Ivanišević je govorio o pojmovima prirodnog liječenja vodom, prof. Spomenka Vlahović o medicinsko-balneološkom postupku liječenja u rimskim termama naselja Aquae Iasae - Varaždinske Toplice, Ines Doko (prvi autor Simeon Grazio) o hidrokineziterapiji u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom, Mira Kadojić (suradnice Suzana Čalošević, Mira Kirner i Stanislava Madjar Klaić) o imerzijskoj hidroterapiji u rehabilitaciji bolesnika na

Odjelu za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KBC Osijek, Senka Rendulić Slivar (koautor Oto Kraml) o učincima individualne hidroterapije u termomineralnoj vodi na osteoartritis, Melita Bahlen Kramar (suradnici Goran Maričić i Vlatka Matić) o primjeni termomineralne vode u Specijalnoj bolnici Naftalan u Ivanić Gradu.

Rad je nastavljen nakon odmora. Senka Rendulić Slivar je kratko prikazala rad Nikole Benkovića, Valentine Blažinčić i Vlatke Šoban o liječenju bolesti dišnih putova inhalacijom mineralnom vodom u Tuheljskim Toplicama, Radovan Čepelak, Ankica Senta Marić i Damir Andabaka o termomineralnim vodama istočnog dijela središnje Hrvatske, Ankica Senta Marić, Damir Andabaka i Radovan Čepelak o Lipiku i Pakracu u arhivskoj građi pohranjenoj u Školi narodnog zdravlja "Andrija Štampar" i na kraju Oto Kraml o pijenju termomineralne vode u svrhu liječenja. Uslijedila je rasprava koju su vodili Senka Rendulić Slivar i G. Ivanišević.

Sudionici III. balneološkog skupa "Dr. Ivan Šreter", održanog u Lipiku 17. svibnja 2013. donijeli su zaključke - zajedničku izjavu: 1. *Balneologija je bitna sastavnica fizikalne i rehabilitacijske medicine u Hrvatskoj.* 2. *Hidroterapija u užem i širem smislu, kao i pijenje termomine-*

ralne vode bitni su terapijski postupci fizikalne i rehabilitacijske medicine u Hrvatskoj. 3. *Lječilišta i specijalne bolnice u mjestima s prirodnim ljekovitim činiteljima temelj su sadašnjeg i budućeg razvitka balneologije, zdravstvenoga i lječilišnoga turizma u Hrvatskoj.* 4. *Podržava se djelovanje Odjela za vode i balneoklimatologiju Škole narodnog zdravlja "Andrija Štampar" na daljnjem razvitku balneologije u Hrvatskoj.* 5. *Balneološke analize termomineralnih voda Hrvatske dragocjen su i neophodan zbir podataka hrvatske medicine i drugih djelatnosti. Potrebno ih je provoditi, obrađivati i objavljevati.* 6. *Predlaže se 2014. godine održati u Lipiku Četvrti balneološki stručni skup "Dr. Ivan Šreter".*

Svi prikazani radovi su unaprijed tiskani u zborniku radova "III. balneološki skup "Dr. Ivan Šreter", koji je uređio Oto Kraml a izdala Specijalna bolnica Lipik. Knjiga ima 148 stranica i bogato je ilustrirana slikama u boji. Zajednički vrlo ukusan ručak priređen je u restoranu Bolnice Lipik. Uslijedila je vožnja otvorenom kočijom s lipicancima do Ergele Lipik. Ponovni susrest s Ergelom, njezinim ždrepcima i odraslim konjima pokazao nam je ove godine još veći broj lijepo njegovanih plemenitih konja.

Oto Kraml

Desetljeće kostiju i zglobova u 2012. godini

Desetljeće kostiju i zglobova je globalna inicijativa kojom se podiže svijest o važnosti reumatskih bolesti i pod čijim okriljem se provode brojne aktivnosti s ciljem poboljšanja sveukupne skrbi za te bolesnike. Specifično, aktivnosti su usmjerene na povećanju svijesti o rastućem "teretu" mišićno-koštanih bolesti za društvo, na ohrabivanju bolesnika da sudjeluju u svom osobnom zdravlju, na promoviranju ekonomske prihvatljivosti i opravdanosti prevencije i liječenja, te povećanju razumijevanja o mišićno-koštanim bolestima i stanjima kroz istraživanja za njihovo sprječavanje i liječenje.

Godine 2012. održane su brojne aktivnosti, a okosnica su bila obilježavanja Svjetskih danâ (artritis, kralježnice, traume i osteoporoze) proglašena od strane Svjetske organizacije. Specifična kampanja Svjetskog dana artritisa je bila ona "mahanja", kojom se željelo sakupiti što više fotografija i video uradaka, čime se nastojalo generirati supersliku s ukupno 100 000 ljudi, čemu smo se i mi u Hrvatskoj pridružili. Slijedi prikaz aktivnosti povodom ovogodišnjeg obilježavanja Desetljeća kostiju i zglobova, a kolegama organizatorima zahvaljujemo na priložima za ovaj tekst.

U Šibeniku je od 20. do 22. rujna 2012. održan 13. tradicionalni stručni skup medicine i tehnike "Ortopedska pomagala 2012.". Na skupu su obrađene dvije važne teme

iz svakodnevne kliničke prakse: protetika i rehabilitacija nakon amputacije donjeg uda, te ortoze za kralježnicu i smjernice za njihovu primjenu. Zbog velikog zanimanja objavljeno je i nekoliko radova iz slobodnih tema. Pozvani predavači su sudionike upoznali s najnovijim zbivanjima u struci i području istraživanja i edukacije, te smjernicama za kliničku praksu. Na Okruglom stolu razmatran je Pravilnik o ortopedskim i drugim pomagalima s aspekta medicine, tehnike i zdravstvenog osiguranja. Konsenzusom su donijete preporuke za njegove izmjene i dopune te poslane u Ministarstvo zdravlja, Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode te Hrvatskom zavodu za zdravstveno osiguranje. Skupu je bilo nazočno oko 200 sudionika, a radovi su objavljeni u devetoj knjizi simpozija. Voditelj skupa je, kao i prošlih godina bio doc. Miroslav Jelić.

Svjetski dan artritisa u organizaciji HNO Desetljeća kostiju i zglobova 2010.-2020. i Hrvatskog reumatološkog društva (HRD) obilježen je 12. listopada u KB Dubrava okruglim stolom na temu "Kardiovaskularni komorbiditet u artritisa". Sudionici okruglog stola bili su (abecednim redom): profesori Đurđica Babić-Naglić, Dušanka Martinović-Kaliterna, Jadranka Morović-Vergles, Srđan Novak i Simeon Grazio. Nakon što je skup pozdravio ravnatelj KB Dubrava dr.sc. Dragan Korolija Marinić

i predsjednica HRD-a prof. Đurđica Babić-Naglić, skupu se obratila voditeljica i moderatorica skupa prof. Morović-Vergles govoreći o kardiovaskularnom komorbiditetu i RA. Profesor Grazio je govorio o kardiovaskularnom komorbiditetu i psorijatičnom artritisu, prof. Novak o kardiovaskularnom komorbiditetu i ankilozantnom spondilitisu a prof. Martinović-Kaliterna o kardiovaskularnim promjenama i sistemskim upalnim bolestima vezivnog tkiva. Potom su se skupu nadahnutim govorom obratili predsjednici udruge bolesnika "Remisija" i "Kolagenoza" gosp. Nenad Horvat i gđa Jadranka Delija. Gosp. Horvat je izvijestio i o uspjehu naših udruga u svijetu, odnosno o dobivenoj prvoj nagradi za poster udruge oboljelih od psorijaze i drugoj nagradi udruge Remisija na kongresu u Londonu. Skupu je cijelo vrijeme bio nazočan i na kraju se obratio ravnatelj HZZO-a prim.dr.sc. Siniša Varga, a kraj druženja i obilježavanje Svjetskog dana artritisa završilo je skupnom fotografijom "Mahanjem protiv artritisa" koja je odaslana u EULAR.

Društvo reumatičara za djecu i odrasle obilježilo je "Desetljeće kostiju i zglobova" 3. listopada u Tribini Grada Zagreba. Uvodno predavanje o značenju Desetljeća održao je izaslanik predsjednice Hrvatskog nacionalnog odbora dr sc. Joško Mitrović, a potom je doc. Porin Perić održao predavanje o biološkoj terapiji u liječenju reumatskih bolesti i sigurnosti njene primjene.

Prvi put ove godine obilježen je Svjetski dan kostiju i zglobova u djece, a na skupu je prof. Miroslav Harjaček održao predavanje o primjeni biološke terapije u liječenju reumatskih bolesti u djece. Uslijedilo je predstavljanje priručnika za bolesnike "Prehrana kod reumatoidnog i uričnog artritisa/gihta/ auroricâ prim.mr.sc. Ksenije Berdnik-Gortan, mr.sc. Irene Martinis dipl.ing., Irene Oreč, dipl.ing. i Mirne Lasić dipl.ing., koja je i priručnik predstavila. Priručnik je podijeljen svim nazočnima. Osim toga, u organizaciji Kineziološkog fakulteta u Zagrebu i Dječje bolnice Srebrnjak 17. listopada 2012. je organiziran poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije pod naslovom "Funkcijska dijagnostika upalnih bolesti lokomotornog sustava". Voditelji tečaja su bili prof. Miroslav Harjaček i prof. Lana Ružić. Cilj tečaja bio je upoznati sudionike s osnovama funkcionalne anatomije lokomotornog sustava te dostupnim metodama ispitivanja motoričkih sposobnosti, s posebnim naglaskom na biomehanička ispitivanja, kao i primijeniti nova saznanja kod odabira prave kombinacije vježbi te pravilno odabrati rekreativni sport, kojim se bolesnik može baviti cijeli život i time postići dobru fizičku kondiciju i normalan život. Uz uvodnu riječ prof. Jadranke Morović-Vergles o ciljevima i aktivnostima Desetljeća kostiju i zglobova predavači su bili nastavnici Kineziološkog fakulteta: doc. Davor Šentija, prof. Lana Ružić, doc. Mario Kasović, prof. kin., te Mandica Vidović, dr.med. iz Dječje bolnice Srebrnjak.

Kao i prethodnih godina povodom Svjetskog dana kralježnice u multimedijskoj dvorani KBC "Sestre milosrdnice" održan je znanstveni simpozij naslova "Neuspjeh kirurških postupaka na slabinskoj kralježnici - uzroci i rješenja", a u organizaciji Hrvatskog vertebralnog društva, ovaj put u suradnji s Hrvatskim društvom za spinalnu kirurgiju te Klinikom za neurokirurgiju i Klinikom za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KBC "Sestre milosrdnice". Također, kao i prošlih godina suvoditelji su bili doc. Damir Kovač, neurokirurg s Klinike za neurokirurgiju KBC "Sestre milosrdnice", predsjednik Hrvatskog vertebralnog društva i prof. Simeon Grazio, predstojnik Klinike za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KBC "Sestre milosrdnice" i drugi dopredsjednik Hrvatskog vertebralnog društva. Uz uvodnu riječ suvoditelja, skup su pozdravili doc. Hrvoje Pintarić, pomoćnik ravnateljice KBC "Sestre milosrdnice", akademik Marko Pećina, ambasador Desetljeća kostiju i zglobova i tajnik razreda medicinskih znanosti HAZU te akademik Zvonko Kusić, predsjednik HAZU. U 10 predavanja (dvadesetak koautora) obrađena je problematika neuspjeha/nedovoljnog uspjeha kirurških ili intervencijskih zahvata na slabinskoj kralježnici. Identificirani su glavni uzroci te predložene mjere za rješenje tog ne tako rijetkog problema. Simpoziju je prisustvovalo više od 120 liječnika različitih specijalnosti (fizijatri, neurokirurzi, kirurzi, neurolozi, ortopedi, anesteziolozi, liječnici obiteljske medicine).

Hrvatska liga protiv reumatizma Ogranak za grad Zagreb organizirala je u mjesecu listopadu dva predavanja za svoje članove i ostale zainteresirane. Dana 16. listopada 2012. u Multimedijskoj dvorani KBC "Sestre milosrdnice" u Zagrebu, Adelmo Šegota, dr.med. održao je predavanje pod naslovom "Što možemo učiniti da spriječimo nastup i napredovanje gihta". Na predavanju su bili nazočni, ali i aktivno sudjelovali brojni članovi Hrvatske lige protiv reumatizma, ogranak za grad Zagreb, te liječnici i medicinski stručnjaci iz područja fizikalne medicine i rehabilitacije i reumatologije. U predavanju su iznijete činjenice o epidemiologiji, čimbenicima rizika i simptomima uričnog artritisa, s posebnim naglaskom na rano prepoznavanje i dijagnosticiranje bolesti, te mogućnosti liječenja, napose mjerama samopomoći. Predstavljene su preporuke medicinske struke o prevenciji bolesti, načinu života te smjernice za prehranu bolesnika s uričkim artritisom. Na kraju predavanja svi su sudionici dobili informativni letak s preporukama o prehrani bolesnika koji boluju od uričnog artritisa, te primjerak glasila Hrvatske lige protiv reumatizma "Reuma". Drugo predavanje Hrvatske lige protiv reumatizma je bilo ono povodom obilježavanja Svjetskog dana osteoporoze. Dana 22. listopada 2012. u multimedijskoj dvorani KBC "Sestre milosrdnice" predavanja su održali prof. Simeon Grazio "Uloga kalcija i D vitamina u

zdravlju kosti” i prim.mr.sc. Zoja Gnjiđić “Osteoporozaliječenje prehranom i pokretom”. Oba predavanja su pred prepunom dvoranom potaknula niz pitanja i zanimljivu raspravu koja je potvrdila zanimanje za ove uvijek važne teme. Naime, kako su dostupni podaci o toj temi ponekad kontradiktorni, važna je edukacija o ulozi kalcija i vitamina D, te njihovom izračunu pri unosu hranom, dok je tema medicinskih vježbi u osoba s osteoporozom potaknula niz pitanja o tome kada i koliko vježbati ili trebaju li i smiju li svi koji imaju osteoporozu vježbati. Svaki sudionik dobio je na poklon brošuru o osteoporozu s prikazom vježbi i popisom namirnica te količinom kalcija i vitamina D u njima radi lakšeg potrebnog dnevnog izračuna.

Prigodom Svjetskog dana osteoporoze na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, 22. listopada 2012., kao i svake godine, organiziran je znanstveni simpozij, a u organizaciji Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatskog društva za kalcificirana tkiva, Hrvatskog društva za osteoporozu te Hrvatskog nacionalnog odbora Desetljeća kostiju i zglobova. Na početku simpozija prof. Jadranka Morović-Vergles je izvijestila o programu i aktivnostima vezanim uz Hrvatski nacionalni odbor “Desetljeće kostiju i zglobova 2010.-2020.” Prof.dr.sc. Slobodan Vukićević održao je predavanje na temu “Inovacije u otkrivanju lijekova”. Ukazao je na glavne prednosti i nedostatke u procesu otkrivanja i uvođenja novog lijeka na tržište. Predavanje je počelo prikazom razvoja novih lijekova kroz godine, gdje se analizom pokazalo da porast broja stanovništva i njegovo starenje vode u porast učestalosti kroničnih bolesti, pa se s pravom očekuje dalji rast farmaceutskog tržišta. Opisao je i dio svoje znanstvene aktivnosti unutar odobrenih projekta, uz prikaz pojedinih molekula kao potencijalnih budućih lijekova u terapiji osteoporoze te akutnog infarkta miokarda. Istaknuo je regenerativnu medicinu kao važan dio znanstvene budućnosti koja nudi čitav niz novih terapijskih mogućnosti. Doc. Zlatko Giljević održao je predavanje o novostima u liječenju osteoporoze. Istaknuo je da su najčešće korišteni lijekovi antiresorptivi (bisfosfonati, SERM-ovi, denosumab, hormoni), a značajno manje anabolici ili lijekovi s dvojnim učinkom. Novi mehanizmi djelovanja lijekova za osteoporozu uglavnom se zasnivaju na molekularnom nivou djelovanja osteoblasta i osteoklasta. Monoklonsko protutijelo za sclerostin (SOST) je obećavajući pripravak u fazi II studija na postmenopauzalnim ženama i muškarcima. SOST je glikoprotein primarno iz osteoklasta koji snažno inhibira osteoblastogenezu. Farmakološkim blokiranje SOST-a pokazuje jaki anabolički učinak na sve dijelove skeleta. Druga molekula, inhibitor katepsina K (odanacatib) pokazuje porast mineralne gustoće kosti slično zolendronatu i denosumabu. Slabija je supresija koštanih biljega razgradnje (CTX), ali je još manja supresija biljega izgradnje (KAP). Drugi mehaniz-

mi djelovanja uključuju koštane morfogenetske proteine (BMPs) koji induciraju diferencijaciju matičnih stanica prema zrelim osteoblastima. Interferon γ , protein matičnih stanica u koštanom mikrookolišu pokazuje jaki anabolički učinak u modelu postmenopauzalne osteoporoze. Ohrabrujuće je da se već koristi u liječenju hepatitisa C i osteopetroze. Doc.dr.sc. Lovorka Grgurević održala je predavanje pod naslovom “Novi markeri koštane pregradnje”. Dosadašnji biomarkeri koštane pregradnje pokazali su se korisnima u procjeni rizika od koštanih prijeloma te praćenju učinkovitosti terapije kod postmenopauzalnih žena. Potrebu za pronalaženjem novih specifičnih biomarkera naglašava i upotreba novih lijekova koji imaju snažan učinak na metabolizam kostiju. Cilj istraživanja doc. Grgurević je identificirati nove biomarkere koji su blisko povezani sa strukturnim promjenama koštanog matriksa, jer dosadašnji podaci su samo kvantitativni bez kvalitativne oznake na koji specifični dio koštanog odjeljka se promjena odnosi. Proteomskom analizom uzoraka plazme bolesnika s akutnim koštanim prijelomom identificirano je nekoliko zanimljivih molekula povezanih uz koštani i hrskavični metabolizam. Novootkrivene molekule predstavljaju nove potencijalne dijagnostičke markere u praćenju promjena koštanog metabolizma, procesa koštanog cijeljenja te hrskavične regeneracije. Doc. Donatella Verbanac je govorila o novim pristupima u liječenju osteoporoze i to vezivanjem BMP6 molekule na molekulu bisfosfonata. Vrijednost projekta i ideje je u tome što je ovakvim pristupom omogućeno sinergističko i aditivno djelovanje dviju aktivnih tvari. Dovođenje BMP6 točno na površinu kosti olakšava bisfosfonat, budući da je to molekula koja ima afinitet za kosti. Na mjestu djelovanja, na dijelu kosti zahvaćenom osteoporozom, oba dijela molekule (BMP6 i alendronat) ostvarit će terapijsko djelovanje. Ovakav pristup rezultirat će prvom nehormonalnom anaboličkom terapijom za poticanje stvaranja nove kosti u liječenju osteoporoze, a omogućit će korištenje manjih količina bisfosfonata čime će se uvelike smanjiti i eventualne neželjene posljedice vezane za sadašnju tradicionalnu terapiju osteoporoze u kojoj se koriste isključivo bisfosfonati. Na kraju simpozija o osteoporozu prof. Dalibor Krpan je održao predavanje o individualiziranoj terapiji osteoporoze, jer je dosadašnja klinička praksa u liječenju osteoporoze pokazala niz slabost, što se ogleda u relativno slabom učinku liječenja, razočarenju bolesnika i liječnika te značajnom padu interesa za problem osteoporoze u cjelini. No, s druge strane broj bolesnika s komplikacijama se i dalje povećava i problem osteoporoze objektivno postaje sve veći što nameće nužnost promjena i to ne samo uvođenjem novih lijekova, već i promjene koncepta liječenja. Simpozij o osteoporozu je završen postavljanjem osnovnih zaključaka i smjernica uz jasan naglasak o značajnom znanstvenom napretku i doprinosu u terapiji i dijagnostici osteoporoze.

U Šibeniku je od 25. do 28. listopada održan XIV. godišnji kongres Hrvatskog reumatološkog društva HLZ-a na kojem je sudjelovalo oko 300 liječnika reumatologa, fizijatara, medicinskih sestara, fizioterapeuta, bolesnika i predstavnika farmaceutske industrije. Memorijalno predavanje u spomen Drage Čopa s naslovom "Masno tkivo i kost" održao je dr.sc. Jozo Jelčić. Glavne teme kongresa bile su polimiozitis i kristalinični artritis, a održane su u dopodnevnom satima, dok su poslijepodne predstavljeni radovi mladih reumatologa i slobodne teme. Također, održana je radionica dijagnostičkog ultrazvuka sustava za kretanje koja je kao i prošle godine, pobudila veliko zanimanje. Društvo medicinskih sestara u reumatologiji i rehabilitaciji iz Hrvatske udruge medicinskih sestara je u sklopu Kongresa organiziralo 23. edukacijski tečaj s istim glavnim temama, a u kojem su sudjelovale medicinske sestre i fizioterapeuti iz cijele Hrvatske. Predstavnici udruga bolesnika, Hrvatske lige protiv reumatizma, Remisija i Kolagenoze obradili su temu problemu kronične boli i ulozi psihološke podrške, što je bilo izuzetno dobro primljeno i korisno. Sva plenarna predavanja i sažeci radova objavljeni su u časopisu Reumatizam, volumen 59, broj 2, godina 2012.

Dana 15. studenog 2012. u multimedijskoj dvorani KBC "Sestre milosrdnice" u organizaciji Klinike za traumatologiju KBC "Sestre milosrdnice" održan je već tradicionalni simpozij povodom Svjetskog dana traume. Voditelj simpozija bio je prof. Aljoša Matejčić, a program izlaganja bio je usmjeren na liječenje i rehabilitaciju ozljeda velikih zglobova tijela. Predavanje o zbrinjavanju ozljeda ramena i lakta održali su prim. Ivan Benčić, dr.med. i Tomislav Vlahović, dr.med., a uslijedilo je predavanje o rehabilitaciji prim.dr. Tatjane Nikolić. U nastavku su dr.Tomislav Čuti, dr.Dinko Vidović i doc. Iva Popović sveobuhvatno prikazali koštano-ligamentarne ozljede kuka i koljena i njihovu rehabilitaciju. Posebno je obrađen prometni traumatizam koji je Svjetska zdravstvena organizacija istaknula kao važni problem u okviru koštano-zglobne patologije, o čemu je govorio dr. Tomislav Čengić. Simpozij je bio dobro organiziran i posjećen. Na kraju ovoga izvješća o bogatim aktivnostima Desetljeća kostiju i zglobova može se poželjeti da aktivnosti sljedeće godine budu još plodonosnije.

**Jadranka Morović-Vergles
Simeon Grazio**

Dvadeseta godišnjica Hrvatske lige protiv reumatizma

Hrvatska liga protiv reumatizma je najmasovnija neprofitna udruga građana koja na državnoj razini okuplja bolesnike s reumatskim bolestima, liječnike specijaliste i druge zdravstvene djelatnike koji su uključeni u liječenje i rehabilitaciju reumatskih bolesnika.

Na sjednici Upravnog odbora Lige 27. prosinca 2012. odlučeno je da se dvadeseta godišnjica osnutka Lige obilježi svečanom sjednicom, na kojoj bi bile uručene diplome i spomenice zaslužnim pojedincima, institucijama i tvrtkama koji su posebno bili angažirani u radu Lige ili su podržavali njezin rad. Tako je, s malim zakašnjenjem, 31. siječnja 2013. u multimedijskoj dvorani KBC "Sestre milosrdnice" održana proslava na kojoj su bili nazočni brojni liječnici, fizioterapeuti i bolesnici, članovi Lige, kao i predstavnici specijalnih bolnica za medicinsku rehabilitaciju i farmaceutskih tvrtki, koji pomažu rad Lige.

Nakon pozdravne riječi predsjednika Hrvatske lige protiv reumatizma, prof. Simeona Grazija, skupu su se biranim riječima obratili prof. Božidar Ćurković, dr.sc. Tibor Littvay, dipl.ing., te akademik Zvonko Kusić, koji su istaknuli vrijednost humanitarnog i volonterskog rada koje provodi Liga. Potom je prof. Grazio dao pregled bogatih aktivnosti Lige od njezinog osnutka do danas, čiji kratki prikaz slijedi.

Hrvatska liga protiv reumatizma je utemeljena 14. studenog 1992. u Varaždinskim Toplicama, kao pravni sljednik Društva reumatičara grada Zagreba, koje je djelovalo od 1982. godine. Inicijator osnutka Lige je bio prof.dr.sc. Ivo Jajić (1932.-2010.), začetnik ideje o laičkom udruživanju reumatskih bolesnika u nas. Uz prof. Jajića, u inicijativnom odboru su bili Želimir Vukosav, dipl.ing., dr.sc. Tibor Littvay, dipl.ing. i Tonči Buljanović, dipl.iur., kojima su se pridružili prof. Božidar Ćurković, prof. Nataša Delimar, prim.dr.sc. Goran Ivanišević, prim.dr.sc. Ladislav Krapac, prim.dr.sc. Ante Luetić, prim.dr. Željko Ostrogović i prim.dr. Ljubo Suton. Od tada skromnih početaka, a uz entuzijazam inicijatora te, naravno, rad onih koji su se kasnije uključili, Hrvatska liga protiv reumatizma je izrasla u respektabilnu udrugu s oko 5500 članova u 14 županijskih ogranaka.

Mišićnokoštane bolesti i stanja su najvažniji uzrok dugotrajne boli i onesposobljenosti (prema teretu bolesti na zdravlje). U Europi 20-30 % odraslih osoba u svakom trenutku ima mišićnokoštanu bol, dvije od pet osoba s mišićnokoštanim problemima je ograničeno u svojim aktivnostima, a mišićnokoštane/reumatske bolesti i problemi čine do 60 % razloga preranog umirovljenja. Stoga su glavni zadaci Hrvatske lige protiv reumatizma so-

cijalno-edukativne i promidžbene. Prosvjećivanje pučanstva, a poglavito bolesnika s reumatskim bolestima o uzrocima, simptomima, mjerama prevencije, liječenja i rehabilitacije za konačni cilj ima poboljšanje kvalitete života, produženje radne sposobnosti i sprječavanje ili usporavanje nastanka invalidnosti ugrožene populacije. Prema propisniku Lige, njezini zadaci su i davanje pravnih savjeta, a po mogućnosti i neposredne materijalne i radne pomoći u prilagodbi stana, organiziranju rehabilitacije, nabavi pomagala i lijekova, ali je to, zbog nedostatka sredstava, u praksi rijetko provedeno. Liga se zalaže za edukaciju zdravstvenih djelatnika kao i za znanstveni istraživački rad u timskom pristupu, u kojem bolesnik mora biti aktivno uključen.

Hrvatska liga protiv reumatizma ima četiri odbora: za gospodarsko-promidžbenu, za pravnu, za izdavačku i za socijalno-humanitarnu djelatnost, kao i pet stručnih sekcija za upalne reumatske bolesti, za degenerativne reumatske bolesti, za metaboličke reumatske bolesti, za izvanzglobni reumatizam i za prevenciju bolesti lokomotornog sustava.

Od svog osnutka sjedište Hrvatske lige protiv reumatizma je u Klinici za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KBC "Sestre milosrdnice" u Zagrebu. Prvi predsjednik Lige je bio prof. Ivo Jajić, od 2001. godine to je bio dr. Tomislav Nemčić, a od 2009. prof. Simeon Grazio. Dopredsjednik Lige je Zvonimir Barišić, dipl. ing. dugogodišnji predsjednik Odbora za gospodarsko-promidžbenu djelatnost, grafički urednik tiskanih izdanja i web-stranice Lige. Tajnik je mr.sc. Frane Grubišić, a blagajnik Želimir Vukosav, dipl.ing., inače prethodno dugogodišnji tajnik i "dobri duh" Lige.

Liga je članica nekoliko međunarodnih udruga: EULAR-a (European League Against Rheumatism - Europske lige protiv reumatizma) odnosno njezinog dijela koji se odnosi na bolesnike PARE (Patients with Arthritis and Rheumatism), ASIF-a (Ankylosing Spondylitis International Federation - Međunarodnog udruženja bolesnika s ankilozantnim spondilitisom) i IOF-a (International Osteoporosis Foundation - Međunarodne zaklade za osteoporozu).

U cilju provođenja svojih zadaća Hrvatska liga protiv reumatizma provodi različite aktivnosti. To su organizacija i održavanje popularnih predavanja i tribina za bolesnike i ostale zainteresirane, kojih je u proteklom razdoblju održan vrlo veliki broj i to u gotovo svim svojim ograncima. Liga je jedan od utemeljitelja Nacionalnog odbora "Desetljeća kostiju i zglobova", pa su zadnjih godina aktivnosti bile posebno intenzivne u mjesecu listopadu kada se obilježavaju aktivnosti Desetljeće. Tako su povodom Svjetskog dana osteoporoze, najprije u Zagrebu, ali i u nekim županijskim središtima (npr. Splitu, Rijeci, Osijeku, Puli i Slavonskom Brodu) održana ultrazvučna denzitometrijska mjerenja. Zainteresirani su ispunjava-

li test probira za osteoporozu, a dobili su i savjete glede daljnje obrade ili mjera prevencija i liječenja osteoporoze. Za Svjetski dan artritisa i Svjetski dan kralježnice, također su održavana prigodna predavanja i tribine. Liga ostvaruje svoje djelovanje kroz pojedine projekte, od kojih se neki provode više od desetljeća (npr. "Prevenција, rano otkrivanje i liječenje osteoporoze" i "Za bolji život reumatičara" ogranak za Istarsku županiju), a neki u sklopu drugih aktivnosti npr. zdravstvena tribina u sklopu Dana slavonskih šuma u Našicama. U zadnje vrijeme su poglavito aktualni tzv. biološki lijekovi i njihova dostupnost bolesnicima s najtežim oblicima reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa. Glede potonjeg Liga prvenstveno djeluje u sklopu aktivnosti Desetljeća kostiju i zglobova, te su u tom smislu ostvareni određeni pomaci.

Liga ima kontinuirano dobru suradnju s međunarodnim Udrugama, sudjeluje u aktivnostima PARE-a, kao što je tradicionalnoj Jesenska konferencija i aktivnostima "Desetljeća kostiju i zglobova" (npr. Godišnja konferencija mreže nacionalnih odbora). Na poticaj Hrvatske lige protiv reumatizma u listopadu 2009. održana je tematska sjednica "Odbora za zdravstvo i socijalnu skrb" Hrvatskog sabora pod naslovom "Bolesti kostiju i zglobova kao društveni problem". Na istoj sjednici podržana je u ime Hrvatskog sabora Europska povelja o radu za bolesnike s koštano mišićnim bolestima, a zaključci podržavaju i primjenu odgovarajuće terapije, uključivo i bioloških lijekova. U Zagrebu je 17. i 18. travnja 2010. bio održan sastanak Stalnog odbora organizacije PARE, a Hrvatska liga protiv reumatizma bila je domaćin i organizator lokalnih aktivnosti tijekom boravka učesnika. U svibnju 2011. u organizaciji Lige je u suradnji s Europskom ligom za borbu protiv reumatizma (EULAR), odnosno PARE-om u Muzeju za umjetnost i obrt u Zagrebu ostvarena izložba "Working Wonders Exhibition" gdje su predstavljene sudbine bolesnika oboljelih od reumatske bolesti sa željom senzibilizacije poslodavaca da ih se uključi u radni proces. Liga je jedan od utemeljitelja Agore, mreže udruga reumatskih bolesnika Mediteranskih zemalja (La Valleta, Malta 23. - 24. rujna 2011.), čiji se aktivnosti nastavljaju. Na Jesenskoj PARE konferenciji održanoj u Zürichu u studenom 2012., prikazana je organizirana tjelovježba, koju redovito provode članovi Lige u Našicama. Također, odlučeno je da će se ta konferencija 2014. održati u Zagrebu. Priznanje je to našoj udruzi na dosadašnjem radu kao i našem angažmanu u sklopu te međunarodne organizacije. Na međunarodnom polju najaktivniji je tajnik Lige, mr.sc. Frane Grubišić.

Godine 2011. je u sklopu Godišnjeg kongresa Hrvatskog reumatološkog društva (Cavtat), prvi put organizirana Sekcija za udruge bolesnika, gdje su članovi Hrvatske lige protiv reumatizma zauzeli značajno mjesto kao aktivni sudionici, prezentirajući rad Lige i iznoseći osobna

iskustva nošenja s reumatskom bolešću. Na Godišnjem kongresu Hrvatskoga reumatološkog društva 2012. glavna tema su bili psihološki aspekti kronične boli, gdje je glavnu ulogu u organizaciji imala upravo Hrvatska liga protiv reumatizma.

Hrvatska liga protiv reumatizma je donijela prve Hrvatske nacionalne standarde liječenja bolesnika s osteoartritisom i reumatoidnim artritisom.

Županijske ogranke Hrvatske lige protiv reumatizma vode ugledni stručnjaci. Izuzetak je ogranak za Zagrebačku županiju koji vodi laik, što bi i trebala biti intencija, dok bi zdravstveni djelatnici trebali imati ulogu stručnih savjetnika. Predsjednici ogranaka su: Grad Zagreb - prim.mr.sc. Zoja Gnjiđić (prethodni predsjednici prof. Jadranka Morović-Vergles i prof. Simeon Grazio), Zagrebačka županija - dipl.oec. Vlasta Sršek-Cerkvenik, Krapinsko-Zagorska županija - dr. Branko Markulinčić (prethodni predsjednik dr. Ivan Šantek), Međimurska županija - dr.mr.sc. Olga Novak, Istarska županija - prim.dr. Vlasta Urban Tripović, Primorsko-Goranska županija - doc. Tatjana Kehler (ranija predsjednica prim.mr.sc. Dunja Barak - Smešny), Splitsko-Dalmatinska županija - prof. Tonko Vlák, Zadarska županija - dr. Neven Birkić (prethodna predsjednica dr. Ana Šoša Kosor), Osječko-Baranjska županija - dr.sc. Mira Kadojić, Karlovačka županija - dr. Sonja Milanović, Virovitičko-Podravska županija - dr. Renata Šipoš - Baranac, Bjelovarsko-Bilogorska županija - Jasna Rudec, bacc.physioth. (prethodna predsjednica dr. Sandra Ribarić- Bienenfeld), Dubrovačko-Neretvanska županija - dr. Pero Kolić i Šibensko-Kninska županija - dr. Branka Birkić Plavčić. Posebno valja naglasiti aktivnost predsjednika Kluba Reuma grada Našice gosp. Antuna Jovića.

Možda je najvidljivija djelatnost Hrvatske lige protiv reumatizma izdavanje glasila pod nazivom "Reuma", ranije "Reumatičar". U početku izlaza na čelu Uredničkoga odbora je bio profesor Jajić, a potom su glavni i odgovorni urednici bili prim.mr.sc. Goran Ivanišević (1992.) i prof. Božidar Čurković (1993.-1997.). Od 1998. godine glavni i odgovorni urednik je prof. Simeon Grazio, od čijeg dolaska na čelo je značajno podignuta kvaliteta, a i grafički je puno suvremeniji (grafički urednik dipl.ing. Zvonimir Barišić). Od 500 primjeraka kolika je bila naklada sredinom 1990-tih godina "Reuma" se sada tiska u 6000 primjeraka, besplatno se poštom dostavlja svim članovima Lige, dok se ostatak naklade podijeli bolesnicima za vrijeme njihovog liječenja i rehabilitacije u specijalnim bolnicama za medicinsku rehabilitaciju te u zdravstvenim ustanovama u kojima djeluju stručnjaci članovi Lige.

Liga je izdala 27 priručnika za bolesnike, više njih i u nekoliko izdanja. U tim popularnim knjižicama obrađene su najvažnije reumatske bolesti ili neke teme koje su zajedničke svim reumatskim bolesnicima. Do sada su

iz tiska izašli sljedeći priručnici: Ivo Jajić: "Bol u vratu"; Ivo Jajić: "Križobolja"; Ivo Jajić (u prvom izdanju koautor Goran Ivanišević): "Reumatoidni artritis"; Ivo Jajić (u prvom izdanju koautor Goran Ivanišević): "Ankilozantni spondilitis"; Ivo Jajić i Zrinka Jajić: "Psorijatični artritis"; Ivo Jajić i Zrinka Jajić (u prvom izdanju koautor Branka Oklobdžija): "Urični artritis"; Zrinka Jajić i Ivo Jajić: "Osteoporoz"; Ivo Jajić i Zrinka Jajić: "Osteoartroza"; Ladislav Krapac: "Artroze šaka"; Vlasta Urban Tripović: "Bolno rame"; Jadranka Morović-Vergles i Ksenija Berdnik-Gortan: "Sistemska eritemski lupus"; Jadranka Morović-Vergles i Ksenija Berdnik-Gortan: "Reaktivni artritis"; Zrinka Jajić: "Sjögrenov sindrom"; Ivo Jajić: "Polimijalgija reumatika"; Simeon Grazio i Branimir Anić: "Lijekovi koji mijenjaju tijek upalnih reumatskih bolesti"; Branimir Anić i Simeon Grazio: "Glukokortikoidi u liječenju upalnih reumatskih bolesti"; Simeon Grazio i Tomislav Nemčić: "Fibromijalgija"; Zrinka Jajić: "Algodistrofični sindrom"; Simeon Grazio i Frane Grubišić (u drugom izdanju koautor i Diana Balen): "Alternativno i komplementarno liječenje reumatoloških bolesnika"; Simeon Grazio i Mateja Znika: "Vodič sigurnog vježbanja za osobe s reumatskim bolestima"; Simeon Grazio: "Sindrom karpalnog kanala"; Simeon Grazio i Branimir Anić: "Raynaudov sindrom"; Simeon Grazio i Branimir Anić: "Bol i lijekovi protiv boli u reumatologiji"; Simeon Grazio i Mateja Znika: "Fizikalna terapija u liječenju mišićnokoštane boli"; Simeon Grazio, Mateja Znika: "Kako spriječiti i liječiti osteoporozu"; Tomislav Badel, Ladislav Krapac: "Funkcijski poremećaji žvačnog sustava". Priručnici se besplatno dijele članovima Lige i drugim zainteresiranima, a svi su objavljeni na web stranici Lige. Ivo Jajić i Zrinka Jajić napisali su i knjigu namijenjenu bolesnicima: "Prevenција križobolje i vratobolje".

Iako svi u Ligi rade volonterski, za provođenje brojnih aktivnosti, a napose za tiskanje časopisa i priručnika potrebna su znatna materijalna sredstva. Manji dio prihoda dolazi iz članarine, a tek u nekoliko navrata smo dobivali skromna sredstva od strane državnih i drugih institucija s izuzetkom Istarske županije, gradova Pule i Poreča, te grada Zadra i grada Našica, koji su financirale aktivnosti županijskih ogranaka i klubova. Glavni dio prihoda za svoje djelatnosti Liga ostvaruje putem promidžbenih poruka u glasilu Reuma, kao i donacijama i ugovorima s farmaceutskim tvrtkama i specijalnim bolnicama za medicinsku rehabilitaciju.

Na inicijativu gđe. Vlaste Sršek-Cerkvenik, u okviru Hrvatske lige protiv reumatizma donedavno je djelovala grupa podrške (SUPRA grupe). Njihove aktivnosti su se provodile u prostorijama mjesne samouprave u grupama 5 do 10 osnovnih članova i veći broj podupirućih članova. Članovi su se redovito okupljali tri puta mjesečno u cilju: usvajanja navika svakodnevne medicinske gimnastike (prilagođeno stupnju bolesti, životnim

uvjetima i osobinama pojedinca), zdravih prehrambenih navika, edukacije korištenja mobitela i osobnog računala te "društvenog umrežavanja". Naime, bolesnici trebaju osvijestiti, da unatoč bolesti, sami mogu utjecati na kvalitetu svog života, mijenjajući životni stil, prilagođavajući ga granicama koje postavlja bolest. Na žalost, ova hvalevrijedna akcija je, zbog nedostatka sredstava, nadamo se privremeno, prekinuta.

Što još želimo ostvariti? Liga stoji pred velikim izazovima s obzirom na nepovoljnu financijsku situaciju, odnosno recesiju. Jedan od važnijih ciljeva je povećanje broja članova i ogranaka po županijama, s tim da treba ispraviti i sadašnji nesrazmjer broja članova po ograncima. Postoji potreba za još većom aktivnošću članova Lige s naglaskom na angažiranje upravo samih bolesnika. Želimo intenzivirati naše edukativne aktivnosti kroz predavanja, tribine, okrugle stolove i sl., te ostvariti bolju vidljivost djelovanja naše udruge u javnim glasilima i drugim sredstvima javnog priopćavanja (npr. radio, televizija, internet). Također, želimo organizirati i proširiti praktične grupne aktivnosti kao što je redovito provođenje tjelovježbe. Iako je isto ostvareno u nekim ograncima Lige (npr. Zadar, Našice) svjesni smo da je to povezano s dodatnim troškovima. Treba nastojati povećati broj predavanja za bolesnike, kao i osigurati prostorije za društveno okupljanje bolesnika s reumatskim bolestima i za ostale zainteresirane građane. održavanje javnih akcija (npr. mjerenje snage stiska šake ili "screening" za pojedine reumatske bolesti, odnosno poremećaje funkcije dijelova tijela) kojima podižemo svijest o važnosti lokomotornog sustava u očuvanju ukupnog zdravlja. I dalje namjeravamo biti aktivni u međunarodnim organizacijama, te s tim u svezi angažirati se u odborima, organizacija skupova i sl.

Planira se izdavanje novih naslova tematskih knjižica te ponovni tisak pojedinih za kojima postoji velika potražnja. Želimo nastaviti objavljivati časopis "Reuma", ako nam to financijske okolnosti dozvole i češće nego do sada. Posebno smo ponosni na našu web-stranicu (www.reuma.hr). Na toj se stranici nalaze sve obavijesti o aktivnostima Lige, propisnik, obavijesti o našem glasilu "Reumi" i korisni linkovi, a moguće je isprintati i pristupnicu za učlanjenje u Ligu. Zasiurno, ovakav način predstavljanja spoznaja o reumatskim bolestima pridonosi boljem shvaćanju i prihvaćenosti problema reumatskih bolesti

od strane društva i njegovih institucija, te će, koliko nam financijske, političke i ine okolnosti u društvu budu dozvoljavale, Liga i nadalje nastojati biti što aktivnija i probitačnija u borbi za prava reumatskih bolesnika.

Nakon prikaza aktivnosti Lige podijeljene su diplome i zahvalnice.

Diplome su dobili (abecednim redom): prof. Branimir Anić, prof. Đurđica Babić- Naglić, mr.sc. Diana Balen, dr.med., Zvonimir Barišić, dipl.ing., Neven Birković, dr.med., Marijana Bregni, dipl.ing., Maja Crnković, prof., prof. Božidar Ćurković, dr.med., prim.mr.sc. Zoja Gnjidić, dr.med., prof. Simeon Grazio, mr.sc. Frane Grubišić, prim.mr.sc. Goran Ivanišević, prof. Zrinka Jajić, Antun Jović, prim.dr.sc. Mira Kadojić, doc. Tatjana Kehler, mr.sc. Boris Kirin, Danijela Kovačić Percela, bacc.physioth., prim.dr.sc. Ladislav Krapac, Snježana Kuhar, bacc.physioth., akademik Zvonko Kusić, prim. Ante Luetić, dr.sc. Tibor Littvay, dipl.ing., Danijela Majetić, bacc.physioth., prim.dr.sc. Valentina Matijević Mikelić, prof. Jadranka Morović Vergles, prim. Tomislav Nemčić, akademik Marko Pećina, doc. Porin Perić, Sandra Ribarić Bienefeld, dr.med., Jasna Rudec, bacc.physioth., Ljiljana Skozit Boljkovac, dr.med., Vlasta Sršek- Cerkvnenik, dipl.oec., prim. Ljubo Suton, Ivan Šantek, dr.med., Hrvoje Šimić dr.med., Ana Šoša Kosor, dr.med., Velimir Šušak, dr.med., Vlasta Urban Tripović, dr.med., prof. Tonko Vlasko, Nada Zemčak, Mateja Znika, dipl.physioth., Želimir Vukosav, dipl.ing.,

Institucije i udruge koje su dobile zahvalnice su: KBC "Sestre milosrdnice", Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a, Remisija - udruga građana, Kolagenoza - udruga građana, Radio Našice i Grad Našice. Zahvalnice su dobili i specijalne bolnice: Varaždinske Toplice, Daruvarske Toplice, Krapinske Toplice, Lipik i Topusko, kao i farmaceutske i druge tvrtke: Dietfarm d.o.o., Nexa grupa d.d., Belupo d.d., Pliva Hrvatska d.o.o., Oktal pharma d.o.o., Roche d.o.o., Abbott Laboratories d.o.o., MSD d.o.o., Pharmaswiss d.o.o., Stada d.o.o., Servier Pharma d.o.o., Berlin Chemie Menarini Hrvatska d.o.o., Eli Lilly (Suisse) SA i Feravino d.o.o. (Feričanci).

Na kraju, uz želje da Liga i dalje nastavi svoj rad i da bude što uspješnija, ugodno smo nastavili zajedničko druženje.

Simeon Grazio

Tonko Vlak, Dušanka Martinović Kaliterna, urednici.
Rano prepoznavanje reumatskih bolesti.
Dijagnostika i liječenje.
Split: Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu. 2011:1-239.

Pred nama je nova hrvatska reumatološka knjiga *Rano prepoznavanje reumatskih bolesti. Dijagnostika i liječenje*. Zbirka je to predavanja održanih na istoimenom poslijediplomskom tečaju prve kategorije, održanom svibnja 2011. u Splitu.

U knjizi su sljedeća poglavlja: Daniela Marasović Krstulović i Dijana Perković "Reumatoidni artritis", Daniela Marasović Krstulović "Kardiovaskularni rizik kod liječenja upalnih reumatskih bolesti", Tonko Vlak "Spondiloartritis - Spondiloartropatije", Ivanka Marinović "Ankilozantni spondilitis", Jadranka Morović-Vergles "Psorijatični artritis", Tonko Vlak "Nefarmakološko liječenje najučestalijih spondilartritisa (ankilozantni spondilitis i psorijatični artritis)", Dušanka Martinović Kaliterna i Dijana Perković "Sistemska eritemski lupus", Mislav Radić i Dušanka Martinović Kaliterna "Sistemska skleroza", Daniela Šošo "Najvažnije laboratorijske pretrage kod reumatskih bolesnika i njihovo tumačenje", Daniela Marasović Krstulović "Cijepljenje u upalnim reumatskim bolestima", Ivanka Marinović i Tonko Vlak "Osteoartritis", Tonko Vlak "Osteoartritis - degenerativne bolesti slabinske kralježnice (križobolja)", Dinko Pivalica

"Estra-artikularni ili izvanzglobni reumatizam", Tonko Vlak "Načela liječenja reumatskih bolesti", Tonko Vlak "Nefarmakološko liječenje" i Tonko Vlak "Evaluacija uspješnosti liječenja reumatskih bolesti". U poglavljima se nalaze ukusne dvobojne tablice i lijepe slike u boji, a na kraju svakoga poglavlja slijedi popis literature, u kojemu su autori samo u dva rada abecedno poređani? Knjiga sadrži kazalo pojmova, na šest stranica, što omogućuje bolje snalaženje u tekstu. Posve na kraju je zahvala farmaceutskim tvrtkama (9) koje su potpomogle tiskanje knjige, praćena sa četiri cijelostranične reklame lijekova: jednog klasičnog antireumatika, dva kombinirana analgetika i jednog preparata za intraartikularnu primjenu. Knjiga je tvrdo uvezana i sadrži 239 stranice. Na zadnjoj stranici korica ima navedenu iznadaujuće visoku cijenu od 195,00 kuna!

U poglavlju "Nefarmakološko liječenje" veća je pažnja posvećena kineziterapiji, o kojoj je pisao Dinko Pivalica, kao i pomagalicama, dok je balneoterapija spomenuta jednom riječju uz ljekovite vode kao fizikalni agens! Knjiga se preporuča kao reumatološki podsjetnik sudionicima tečaja, kao i onima koji žele korisno reumatološko štivo.

Dunja Barak-Smešny, suradnici Sofija Kukić-Brusić i Tonči Šitić.
Manualna medicina kralježnice.
Rijeka: EDIT. 2012:1-171.

Knjiga mr.sc. Dunje Barak-Smešny *Manualna medicina kralježnice* prvijenac je u hrvatskoj medicinskoj literaturi. Rezultat je autoričina dugogodišnjeg osobnog iskustva bavljenja manualnom medicinom, koje je stekla edukacijom u Češkoj školi manualne medicine profesora Karla Lewita i docentice Eve Richlikove, kao i cjeloživotnim stručnim bavljenjem tom granom medicine. Sustavno bavljenje manualnom medicinom, kako

praktično, tako i putem organizacije i vođenja mnogobrojnih tečajeva manualne medicine, učinilo je autoricu poznatom ne samo u Hrvatskoj, nego i izvan nje u Italiji i Sloveniji, a i šire. Vrijedno je spomena da je autorica dugogodišnji voditelj kolegija manualne medicine na poslijediplomskom studiju iz fizikalne medicine i rehabilitacije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Na početku knjige je reproducirana recenzija knjige istaknutoga slovenskog liječnika iz Maribora, sveučilišnoga profesora tamošnjega Medicinskog fakulteta dr.sc. Zmaga Turka, specijaliste fizijatra i akademskog specijaliste reumatologije, dugogodišnjeg prijatelja hrvatske medicine i njezinih mnogih liječnika. U recenziji je profesor Turk vrlo pohvalno prikazao sadržaj knjige i istaknuo njezinu vrijednost za učenje studenatima medicine i fizioterapije, kao i specijalizantima iz područja spinalnih tehnika, ortopedije, fizijatrije, neurokirurgije, neurologije i traumatologije.

Na početnoj je stranici (5) reproduciran moto knjige: "Medicina je znanost u stalnoj evoluciji. Istraživanja i klinička iskustva stalno povećavaju fundus znanja, naročito o načinu primjene terapije. Autor i izdavač učinili su što je moguće da sve navedeno odgovara stanju znanstvenih spoznaja u trenutku objavljivanja priručnika." Čitanje i korištenje ove knjige može odgovoriti na pitanje koliko je autorica u tome uspjela.

Knjiga je podijeljena u osam poglavlja u kojima su obrađeni opći pojmovi, dijagnostički postupci, pripremni postupci za terapiju, terapijski postupci vratne kralježnice, grudne kralježnice, slabinska kralježnice i zdjelice. Slijedi poglavlje o radiološkoj analizi kralježnice, koje je napisala dr. Sofija Kukić-Brusić, specijalistica radiologije. Tonči Šitić, terapeut prvostupnik, surađivao je kod obrade postizometrične relaksacije mišićja.

Kazalo pojmova sadrži 120 kratko objašnjenih pojmova na hrvatskom jeziku i izvornom grčkom, latinskom, engleskom i drugim jezicima. Slijede dva popisa literature, 18+105 navoda.

Knjiga je A4 formata, tiskana na 171(4) stranice na papiru za umjetnički tisak i od 15. do 153. stranice opremljena sa slikama i fotografijama u boji na svakoj neparnoj stranici, tvrdo uvezana kombinacijom klasičnog i spiralnog uveza.

Knjigu preporučamo hrvatskim fizijatrima i svima koje zanima manualna medicina kralježnice.

Goran Ivanišević

Ksenija Maštrović Radončić

Ksenija Maštrović Radončić, specijalistica fizikalne medicine i rehabilitacije u Zavodu za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju u Kliničkoj bolnici "Sveti Duh" obranila je 7. svibnja 2013. doktorsku disertaciju "Polimorfizam mikrosatelita G gena za interleukin-10 kod bolesnika s ankilozantnim spondilitisom". Mentor je bila prof.dr.sc. Nada Čikeš, a disertacija je

izrađena u Klinici za unutrašnje bolesti Sveučilišta Johannes Gutenberg u Mainzu (Njemačka) i na Medicinske fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. U Povjerenstvu za obranu bili su prof.dr.sc. Branimir Anić, prof.dr.sc. Drago Batinić i prof.dr.sc. Branko Malenica, pred kojim je dr. Maštrović Radončić uspješno odbranila disertaciju. Čestitamo!

Nagrada Ladislav Rakovac

Na redovitoj Godišnjoj izornoj skupštini HLZ-a, održanoj 23. veljače 2013. u Zagrebu, dobitnicima odličja Nagrada Ladislav Rakovac za 2012. godinu proglašeni su članovi Hrvatskoga reumatološkog društva profesori dr.sc. Brani-

mir Anić na prijedlog Izvršnoga odbora Zbora, dr.sc. Dušanka Martinović Kaliterna na prijedlog Hrvatskoga društva za alergologiju i kliničku imunologiju i dr.sc. Tonko Vlaku na prijedlog našega Društva. Čestitamo!

Reumatolozi na čelu Hrvatskoga društva za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu

Istaknuti članovi Hrvatskoga reumatološkog društva, fizijatri-reumatolozi, profesori Tonko Vlaku i Simeon Grazio izabrani su 12. veljače 2013. na redovitoj godišnjoj

izornoj skupštini Hrvatskoga društva za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu za predsjednika odnosno dopredsjednika. Čestitamo!

Hrvatsko vertebrološko društvo dobilo novo vodstvo

Hrvatsko vertebrološko društvo, pri Hrvatskome liječničkom zboru, koje već 30-tak godina aktivno proučava prevenciju, dijagnostiku, liječenje i rehabilitaciju bolesti i stanja kralježnice, s konzervativnog i kirurškog stanovišta, na izornoj skupštini 10. travnja 2013. izabralo je novo vodstvo. Novi predsjednik je dosadašnji drugi dopredsjednik

društva prof.dr.sc. Simeon Grazio, prvi dopredsjednik je prof.dr.sc. Boris Božić, a izabrano je i 12 članova novog upravnog odbora. Na prvoj sjednici upravnog odbora izabrani su drugi dopredsjednik, dr.sc. Darko Perović, tajnik mr.sc. Frane Grubišić, dok je blagajnica prim.dr. Tatjana Nikolić. Čestitamo i želimo im puno uspjeha u radu!

Doc.dr.sc. Karl Chlud (1929.-2012.)

Dana 5. srpnja 2012. godine preminuo je u Beču dr. Karl Chlud, sveučilišni docent, reumatolog, dobro poznat našim starijim kolegama kao organizator i učesnik brojnih zajedničkih stručnih sastanaka u Beču, Zagrebu i tadašnjoj SR Njemačkoj, prijatelj hrvatskih reumatologa i nadalje drag čovjek.

Rođen je 24. travnja 1929. u Beču, gdje je završio studij medicine i specijalizaciju iz interne medicine, nakon čega se usmjerio na problematiku bolesti zglobova i kosti, odnosno na reumatologiju, te radio na II. internoj klinici u Bolnici Franje Josipa, uz profesora Jesserera, sve do svojega umirovljenja.

Zajedno s prof. Jessererom počeo je dr. Chlud organizirati, a kasnije i sam voditi, stručne i znanstvene reumatološke sastanke, na koje su - osim kolega iz zemalja njemačkoga govornog područja - bili pozivani i istaknuti reumatolozi iz tadašnje Čehoslovačke i Jugoslavije, iz Mađarske i Poljske, dakle ponajprije iz zemalja negdašnje Monarhije, ali i iz drugih zemalja, a organizirao je i bilateralne znanstveno-stručne reumatološke simpozije. Mene je zapala čast da budem pozvan na prvi takav simpozij u Badenu kraj Beča 1967. godine, na kojemu se raspravljalo o imunosupresivnom liječenju reumatoidnog artritisa. Tu se začelo srdačno prijateljstvo, pa je dvoje mojih tadašnjih suradnika (prim.dr. Zvezdana Henneberg i prof.dr. Zlatko Domljan) proveli određeno vrijeme na Jessererovoj klinici uz dr. Chluda, a on je više puta sudjelovao na našim reumatološkim sastancima u Zagrebu i Dobrni. U *Reumatizmu* je objavio dva rada: "Indikacije i granice imunosupresivnog liječenja reumatoidnog artritisa" (1972. g.) i "O metabolizmu kolagena u osteoporozi čovjeka" (1973. g.).

Glavno područje njegova stručnog interesa bili su imunosupresivna terapija u reumatologiji i farmakoterapija

uopće. Na temelju habilitacijskoga rada "Prilog djelovanju ciklofosfamida kod eksperimentalnog artritisa u kunića", Sveučilište u Beču mu je u kolovozu 1985. g. dodijelilo *venia legendi* te je izabran za sveučilišnoga docenta. Još u prosincu 1973. g. primio je, kao prvi, Austrijsku državnu nagradu za reumatologiju. Godine 1993. izabran je za predsjednika Austrijskoga reumatološkog društva. Objavio je više od 200 znanstvenih i stručnih radova.

Imao je iznimne organizacijske sposobnosti, pa je ostvario cijeli niz uspješnih sastanaka u okviru Europske reumatološke lige, u kojoj je obnašao razne dužnosti - primjerice, bio je član njezina Predsjedništva, te osam godina urednik njezina *Biltena*. Osobito se ističe svečano obilježavanje 50. obljetnice te lige. Bio je jedan od vodećih austrijskih reumatologa, cijenjen i izvan granica svoje domovine, pa i Europe. Resila ga je vedra, otvorena i srdačna narav, a u tančine je poznao staru austrijsku tradiciju o kojoj je rado govorio i često naglašavao povijesnu povezanost s Hrvatima. A kada bi stručni program kojega simpozija završio i uslijedila bi svečana večera, često je bio zamoljen držati (po starome bečkom običaju) "zahvalni govor suprugama". U tim je duhovitim govorima uvijek isticao za-

sluge supruga i njihova odricanja zbog profesionalnih dužnosti njihovih muževa. U tome je moj prijatelj Karli bio upravo nenadmašan!

S njime je, po mojem osjećaju i sjećanju, otišao posljednji reumatolog - predstavnik izvornoga staro-austrijskog naraštaja. No, smjena generacija je nužna, jer uvijek dolaze "mladi" i "novi" na kojima svijet ostaje. Oni su možda ponešto drukčiji, ali i među njima treba sačuvati uspomenu na dragu osobnost docenta Karla Chluda, reumatologa, liječnika i prijatelja.

Theodor Dürriegl



Prim.dr.sc. Slavko Čunović (1928.-2012.)

28. prosinca 2012. godine, nakon duge i teške bolesti, preminuo je primarijus dr.sc. Slavko Čunović, cijenjeni internist-reumatolog, najbolji poznavatelj problematike uričnog artritisa u našoj sredini.

Rodio se 21. rujna 1928. godine u Gornjem Mrzлом Polju (općina Duga Resa). Po završenom osnovnom i srednjem školovanju, upisao je studij medicine na zagrebačkom Medicinskom fakultetu i diplomirao 1955. godine. Nakon obvezatnoga liječničkog staža, zaposlio se u Bolnici za reumatske bolesti i rehabilitaciju Krapinske Toplice, specijalizirao internu medicinu na zagrebačkim klinikama, te položio specijalistički ispit 1965. godine.

Kad je radio kao mlad stažist na internom odjelu jedne opće bolnice daleko od Zagreba, zbilo se nešto što je potaklo, i kroz cijeli život dalje poticalo, njegov posebni stručni interes. Primarijus Čunović taj je događaj živo i plastično opisao u svojoj knjizi "Urični artritis": Kao mlad liječnik, dakle, zatekao je jednoga jutra bolesnika koji je primljen s uputnom dijagnozom kroničnoga primarnog poliartritisa. Za taj je prijem dežurnomu liječniku prigovoreno kako se tomu bolesniku ionako ne može pomoći, a da svojim zapomaganjem samo uznemiruje druge bolesnike. Čunović je odmah zapazio otečene nožne palce i počeo opisivati tofe na njima, ali ga je uvažena gospođa primarijus toga odjela prekinula: pa valjda ne želi kazati da su to urički tofi, kad je znano da u nas gihta nema! Bolesnik je doista otpušten kući, ali je uskoro ponovo zaprimljen jer su tofi na nogama perforirali doslovce pred očima liječnika, u iscjelku su nađeni kristali urata i tad je i drugim kolegama dijagnoza postala jasna. "To je bio moj prvi bolesnik s uričnim artritismom. I danas mu znam ime i prezime i još uvijek čuvam njegove kristale. Sve sam to dobro zapamtio - za cijeli život.", zapisao je prim.dr. Čunović.

Pozornim je motrenjem prim. Čunović nalazio nove i nove "slučajeve" uričnog artritisa, pa je prvu skupinu vlastitih bolesnika prikazao u *Liječničkom vjesniku* 1964. godine; pri dijagnostičkoj obradi sudjelovao je i F. Petrović kao radiolog, a osobitu vrijednu, pače možda i odlučujuću, pomoć pružala mu je (i nadalje, kroz niz godina) supruga Katarina, kao diplomirana klinička biokemičarka. Ta prva uzorno dokumentirana radnja bila

je konačni dokaz da uričnog artritisa ima i u nas, pa je i mene potakla da - zajedno s prof.dr. Stjepanom Steinerom - u istom broju *Liječničkoga vjesnika* napišem osvrt s pomalo izazovnim naslovom: "Ulozi - "zaboravljena" ili "zanemarena" bolest?"

Problematika uričnog artritisa postala je tako "crvena nit" koja je prim.dr. Čunovića vodila kroz čitav radni vijek. Proučavao je tu bolest sa svih gledišta, od epidemiologije do radne sposobnosti bolesnika, te je na tome području i doktorirao, obranivši 10. siječnja 1982. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu disertaciju "Evolucija uričnog artritisa, sadašnje zdravstveno stanje i radna sposobnost vlastitih bolesnika".

Tijekom vremena prim.dr. Čunović vodio je i opću internističku ordinaciju za stanovnike zagorskoga kraja, među kojima je bio vrlo obljubljen. Na zamolbu prof. dr. Zdenka Škrabala sudjelovao je i u nastavi za studente medicine u Zagrebu, s predavanjima iz reumatologije u okviru predmeta Interna medicina. Svojom je neumornom energijom i zalaganjem dokazao kako tzv. "mala sredina" ne mora biti zapreka za znanstveni rad, jer je kao aktivni sudionik zapaženim izlaganjima sudjelovao ne samo na brojnim domaćim nego i međunarodnim reumatološkim kongresima i sastancima, te je sam ili sa suradnicima objavio mnoge znanstvene i stručne radove. Među njegovim publikacijama, po mojem mišljenju, monografija "Urični artritis-giht-podagra-ulozii" (Medicinska naklada, Zagreb 2000.) poput bisera sjaji u hrvatskoj medicinskoj literaturi.

U okviru Zbora liječnika Hrvatske bio je član Upravnoga odbora Reumatološke sekcije, a bio je i član uprave Udruženja reumatologa Jugoslavije.

U privatnom životu, prim.dr. Slavko Čunović bio je nadasve pažljiv i brižan suprug i otac. Supruga Katarina bila mu je i u stručnom radu suradnica, a kćer Ružicu uputio je da nastavi njegovim stručnim putem.

Svi koji su poznavali prim.dr.sc. Slavka Čunovića voljeli su ga, jer je vazda bio pošten, iskren, spreman pomoći, nesebičan i samozatajan - riječju: bio je čovjek. Kao takav ostat će nam svima u trajnoj uspomeni. Meni je na ponos što mi je bio drag i dobar prijatelj.

Theodor Dürriegl

Upute autorima Instructions for authors

REUMATIZAM, glasilo Hrvatskoga reumatološkog društva, objavljuje uvodnike, stručne, znanstvene i pregledne radove, prikaze bolesnika, knjiga i članaka, osvrte, vijesti i druge priloge, napisane na hrvatskom ili engleskom jeziku, uz uvjet da već nisu u istom obliku objavljeni drugdje.

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

PRILOZI SE ŠALJU na adresu:

dr. Goran Ivanišević

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Kišpatićeva 12

10000 Zagreb

g_ivanisevic@hotmail.com

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

Uvodnik i radovi mogu imati do 15, a ostali prilozi do 6 stranica. Treba pisati jasno i sažeto.

Prva stranica sadrži kratak i jasan **NASLOV RADA** na hrvatskom i engleskom jeziku, imena i prezimena autora, puni naziv i sjedište ustanove svakog od autora, a na dnu stranice ime i 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. Kod pisanja brojeva u tekstovima na hrvatskom jeziku koristi se decimalni zarez, a u tekstovima na engleskom decimalna točka.

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

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

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

SLIKE se prilažu u obliku crteža ili 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 jeziku rada. 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 ili JPEG formatu visoke kvalitete, najmanje širine 1500 piksela. Uredništvo pridržava pravo ne objaviti slike koje ne zadovoljavaju ove uvjete.

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 Medicusu*.

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 obvezan uzeti u obzir mišljenja recenzenata u izradi konačne verzije rada.

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

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

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