

# REUMATIZAM

Volumen 61

Broj 1

Godina 2014.



UDK 616-002.77

ISSN 0374-1338

Slika na naslovnici  
Cover image

**Paul Klee**  
**Rotgrün und Violett-Gelb Rhythms**  
1920.

**Paul Klee** (1879.-1940.) bio je njemačko-švicarski slikar. Razvio je poseban, metaforičan likovni jezik nadrealistično-apstraktnoga nadahnuća. Bolovao je od skleroderme koja je snažno utjecala na njegov osobni razvoj i umjetničku kreativnost te prouzročila njegovu smrt 29. lipnja 1940.

**Paul Klee** (1879-1940) was a German-Swiss painter. He developed a distinctive, metaphorical art language of the surreal-abstract inspiration. He suffered from scleroderma, which strongly influenced his personal development and artistic creativity, and caused his death on June 29, 1940.

# **REUMATIZAM**

**Volumen 61**

**Broj 1**

**Godina 2014.**

**UDK 616-002.77**

**ISSN 0374-1338**

# REUMATIZAM

Glasilo Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a

**Izdavač**  
Publisher

HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO HLZ-a ♦ Zagreb

**Glavni urednici**  
Editors-in Chief

**Drago Čop** (od 1954. do 1963.), **Theodor Dürriegl** (od 1963. do 1990.), **Ivo Jajić** (od 1991. do 1998.), **Goran Ivanišević** (od 1999. do 2013.)

**Glavni urednik**  
Editor-in-Chief

Simeon Grazio

**Urednica**  
Editor

Nadica Laktašić-Žerjavić

**Tajnica redakcije**  
Secretary

Hana Skala Kavanagh

**Urednički odbor**  
Editorial Board

Branimir Anić, Đurđica Babić-Naglić, Nada Čikeš, Marija Glasnović, Frane Grubišić, Marija Jelušić, Tatjana Kehler, Ivan Malčić, Daniela Marasović Krstulović, Miroslav Mayer, Jasminka Milas-Ahić, Joško Mitrović, Dušanka Martinović Kaliterna, Jadranka Morović-Vergles, Srđan Novak, Porin Perić, Višnja Prus, Mislav Radić, Tea Schnurrer-Luke Vrbanić, Tonko Vlasković

**Urednički savjet**  
Editorial Council

Božidar Ćurković, Theodor Dürriegl, Zoja Gnjidić, Andrija Kaštelan, Ladislav Krapac, Želimir Maštrović, Zmago Turk

**Adresa uredništva**  
Editorial address

REUMATIZAM

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju ♦ KBC Sestre milosrdnice ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb ♦ Hrvatska

**Lektor za hrvatski jezik**  
Language editor for Croatian language

Ina Rogošić Blagojević

**Lektor za engleski jezik**  
Language editor for English language

Aleksandra Žmegač Horvat

**Grafički dizajn i tisak**  
Graphic design and printing

RUKUBA d.o.o. ♦ Zagreb

**Naklada**  
Circulation

400

### Uvodnik Editorial

Simeon Grazio  
**Riječ urednika 5**

### Izvorni znanstveni rad Original scientific paper

Šahza Kikanović, Nedima Kapidžić-Bašić,  
Asja Hotić-Hadžiefendić, Dževad Džananović  
**Strukturne promjene na šakama kao prediktivni čimbenici  
strukturnih promjena na vratnoj kralježnici i atlanto-aksijalnom zglobu  
u bolesnika s reumatoidnim artritisom 7**  
Structural changes on hands as predicative factors  
of structural changes in the cervical spine and atlantoaxial joint  
in patients with rheumatoid arthritis

### Stručni rad Professional paper

Khalmurad Sadullaevich Akhmedov,  
Abdigaffar Gadaevich Gadaev, Nodir Yakubovich Sayfiyev  
**Analysis of the course of rheumatoid arthritis  
depending on the climatic and geographic zones of Uzbekistan 13**  
Analiza tijeka reumatoidnog artritisa  
ovisno o klimatskim i geografskim zonama Uzbekistana

### Pregledni radovi Review papers

Dušanka Martinović Kaliterna, Dijana Perković, Mislav Radić,  
Daniela Marasović Krstulović, Katarina Borić, Ivanka Marinović  
**Spolni hormoni, imunološki poremećaji i upalne reumatske bolesti 17**  
Sex hormones, immune disorders, and inflammatory rheumatic diseases  
Lovro Lamot, Mandica Vidović, Marija Perica, Lana Tambić Bukovac, Miroslav Harjaček  
**Genetska podloga različitih oblika spondiloartritisa 23**  
Genetic predisposition for various forms of spondyloarthritis  
Dubravka Bobek, Marija Jelušić  
**Značenje prirođene imunosti u juvenilnom idiopatskom artritisu 32**  
The significance of innate immunity in juvenile idiopathic arthritis

### Prikaz bolesnika Case report

Joško Mitrović, Silva Pukšić, Ivica Horvatić,  
Vesna Sredoja Tišma, Stela Bulimbašić, Jadranka Morović-Vergles  
**Prikaz bolesnice s Henoch-Schönleinovom purpurom  
i kasnom pojavom nekrotizirajućeg glomerulonefritisa 40**  
Henoch-Schönlein purpura  
with late-onset necrotising glomerulonephritis - a case report

46 **Novosti iz stručne literature**  
News from the professional literature

50 **Vijesti**  
News

65 **Prikazi**  
Reviews

**Upute**  
Instructions

68 Upute autorima

71 Instructions for authors



## Riječ urednika

Poštovani čitatelji,

Srdačno vas pozdravljam na početku svog mandata glavnog i odgovornog urednika časopisa Reumatizam. Hrvatska reumatologija ima dugu i bogatu tradiciju, koja je formalno započela u Reuma-stanici u Mihanovićevoj ulici u Zagrebu, davne 1928. Prvi samostalni odjel u sklopu jedne bolnice u kojem su se liječili bolesnici s reumatskim bolestima bio je Odjel za fizikalnu terapiju i reumatologiju bolnice Sestara milosrdnica u Zagrebu, 1941. godine, nakon čega su osnovane brojne organizacijske jedinice i ustanove širom Hrvatske. Prvo stručno društvo koje je obuhvatilo reumatologiju bila je Sekcija za reumatologiju, fizikalnu medicinu i balneoklimatologiju tadašnjeg Zbora liječnika Hrvatske, osnovana 1947. godine. Samostalna Reumatološka sekcija započela je s radom 1967., dok je Hrvatsko reumatološko društvo Hrvatskog liječničkog zbora u samostalnoj Hrvatskoj osnovano 1992. Ovo su samo neki od ključnih podataka koji upućuju na to da je reumatologija u Hrvatskoj prepoznata kao važna medicinska struka. Začeta u krilu fizikalne medicine i rehabilitacije, gdje su glavni terapijski modaliteti nekad bili primjena fizikalnih agensa, a napose hidroterapija i balneoterapija, reumatologija se u međuvremenu, na osnovi novih spoznaja, a prije svega patofiziologije reumatskih bolesti, temeljito promijenila. Te promjene ukorak je pratila i prati hrvatska reumatologija, a vrijedan doprinos stručnog i znanstvenog djelovanja svojim je kontinuiranim radom utkao i časopis Reumatizam, kao službeno stručno glasilo Hrvatskog reumatološkog društva. Osnovan davne 1954. pod vodstvom prvog urednika Drage Čopa (od 1954. do 1963.), tijekom dugogodišnjeg uređivanja prof. Theodora Dürriгла (od 1963. do 1990.), potom prof. Ive Jajića (od 1991. do 1998.) do prim. Gorana Ivaniševića (od 1999. do 2013.), časopis je uspio opstati i održati razinu kvalitete. Vjeru-

jem da iskazujem zahvalnost svih nas, ne samo njima, dosadašnjim glavnim urednicima, nego i svim članovima uredničkih odbora i drugim članovima Društva koji su objavom stručno-znanstvenih radova i drugih priloga te svojim angažmanom u tehničko-organizacijskom smislu pridonijeli da Reumatizam bude i ostane jedan od rijetkih tako dugovječnih časopisa koje izdaje stručno medicinsko društvo HLZ-a. To je zalog i obveza da taj rad nastavimo i da časopis unaprijedimo.

Na početku svog rada kao glavnog i odgovornog urednika, uz izbor nove urednice (prim. dr. sc. Nadice Laktašić Žerjavić) i tajnice (dr. Hana Skala Kavanagh) u Urednički sam odbor pozvao brojne kolege, tako da on sada broji dvadesetak članova, što je znatno više nego u prethodnom razdoblju. Savjet časopisa čini sedam uglednih i iskusnih kolega za koje držim da mogu pridonijeti boljitku časopisa. Glavni su nam ciljevi povećanje godišnje objave časopisa – dva redovita broja i jedan kongresni broj – suplement, redovito recenziranje pristiglih rukopisa prema protokolu, objavljivanje stručno lektoriranih tekstova i za hrvatski i za engleski jezik te povećanje „vidljivosti” časopisa. Radovi će i dalje biti na hrvatskom jeziku, ali ravnopravno će se moći službeno objavljivati i radovi na engleskom jeziku. U skladu s tim, sastavljene su nove upute autorima na hrvatskom i na engleskom jeziku. Kako je, uz redovitost izlaženja, najvažnije obilježje časopisa njegova kvaliteta, izražavam nadu da će recenzenti, a napose članovi Uredničkog odbora i Stručnog savjeta, ako to bude od njih zatraženo, savjesno i u zadanom roku obaviti taj posao.

Uz PubMed/Medline bazu biomedicinskih časopisa i (posredno) Scopus bazu, Reumatizam je uvršten i u hrvatsku bazu znanstvenih časopisa Hrčak, a uvrštavanje u neku od prestižnijih međunarodnih baza ponajprije ovi-

si o redovitosti izlaženja i o kvaliteti radova. Stari brojevi Reumatizma bit će postavljeni u ujednačenom PDF/A formatu na web-stranici Društva, dok će primjerci starih brojeva časopisa biti trajno pohranjeni u sklopu ostale dokumentacije Hrvatskog reumatološkog društva u prostorijama Hrvatskog liječničkog zbora. Ti su poslovi u tijeku. Prvi put časopis Reumatizam ima svoj Pravilnik o radu koji je na prijedlog Uredničkog odbora i Savjeta časopisa usvojio Upravni odbor Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a na sjednici održanoj 21. ožujka 2014.

Dakle, pokrenute su i učinjene neke aktivnosti koje pridonose sveukupnom poboljšanju časopisa. Najvažni-

ji preduvjet za to jest dovoljan broj kvalitetnih radova. Stoga vas pozivam da u naš i vaš časopis pošaljete svoje znanstvene i stručne radove, kratka priopćenja, pregledne radove, preliminarna izvješća i prikaze bolesnika te osobne obavijesti i obavijesti o kliničkom i nekliničkom djelokrugu rada. Samo predanim radom i upornošću časopis može opstati i biti još bolji.



**Simeon Grazio**  
glavni i odgovorni urednik



Šahza Kikanović<sup>1</sup>  
Nedima Kapidžić-Bašić<sup>1</sup>  
Asja Hotić-Hadžiefendić<sup>1</sup>  
Dževad Džananović<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju  
Univerzitetski klinički centar Tuzla  
Tuzla ♦ Bosna i Hercegovina

<sup>2</sup>Poliklinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju  
Dom zdravlja Tuzla  
Tuzla ♦ Bosna i Hercegovina

## Strukturne promjene na šakama kao prediktivni čimbenici strukturnih promjena na vratnoj kralježnici i atlanto-aksijalnom zglobu u bolesnika s reumatoidnim artritisom

### Structural changes on hands as predicative factors of structural changes in the cervical spine and atlantoaxial joint in patients with rheumatoid arthritis

Zaprimljeno:  
28. travnja 2014.  
Prihvaćeno:  
7. srpnja 2014.

Adresa za dopisivanje:  
mr.sc. Šahza Kikanović, dr.med.  
Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju  
Univerzitetski klinički centar Tuzla  
Trnovac bb ♦ 75000 Tuzla ♦ Bosna i Hercegovina  
sahza.k@hotmail.com

#### Sažetak

Utvrđivanje promjena vratne kralježnice važno je u bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA), često je klinički asimptomatsko, a tijekom kineziterapije može doći do komplikacija, pa i smrti. Cilj rada bio je ustanoviti čimbenike koji upućuju na promjene vratne kralježnice i atlanto-aksijalnog zgloba (AA) u bolesnika s RA i njihovu povezanost s promjenama na šakama.

Istraživanje je obuhvatilo 80 ispitanika s RA koji su podijeljeni u dvije grupe prema duljini trajanja bolesti (do 10 godina i više). Strukturne promjene šaka i vratne kralježnice praćene su nativnom radiografijom. Strukturne promjene na vratnoj kralježnici na-

đene su u obje grupe ispitanika, a bez statistički znatne razlike među njima ( $p=0,165$ ). AA-zglob češće je promijenjen u ispitanika s duljim trajanjem bolesti ( $p=0,012$ ). Promjene na šakama bile su veće u ispitanika s trajanjem bolesti više od 10 godina ( $p=0,002$ ) i korelirale su s AA-subluksacijom ( $p=0,002$ ) i luk-sacijom ( $p=0,004$ ) te s erozijama u području vratne kralježnice ( $p=0,000$ ).

Na osnovi ovog istraživanja možemo zaključiti da u bolesnika s RA identificiranje promjena vratne kralježnice zahtijeva redovito radiografsko praćenje bolesnika i trebalo bi biti obvezatno kod duljeg trajanja bolesti i izraženih strukturnih promjena na šakama.

## Ključne riječi

atlanto-aksijalni zglob; radiografija; reumatoidni artritis; šake; vratna kralježnica

## Summary

Determination of changes in the cervical spine of patients with rheumatoid arthritis (RA) is important. Although they are often clinically asymptomatic, during exercise therapy complications, or even death, may occur. The aim of the study was to determine the factors which indicate changes in the cervical spine and atlantoaxial joint (AA) in patients with RA, as well as the association between those changes and changes occurring on the hands.

The study included 80 patients with RA who were divided into two groups according to the duration of the disease (up to 10 years and more than 10 years). Structural changes in the hands and cervical spine were monitored by ordinary radiography. Structural changes in the cervical spine were found in both groups of patients with-

out a statistically significant difference between them ( $p=0.165$ ). The AA joint was more often deformed in patients with a longer duration of the disease ( $p=0.012$ ). The changes on the hands were worse in patients who had the disease for longer than 10 years ( $p=0.002$ ), and they correlated with AA subluxation ( $p=0.002$ ) and luxation ( $p=0.004$ ), as well as with an erosion of the cervical spine ( $p=0.000$ ).

According to our findings, in order to recognize changes in the cervical spine, patients with RA must be regularly monitored radiographically, and monitoring should be mandatory in patients who had a longer duration of the disease as well as those with more advanced structural changes on the hands.

## Keywords

atlantoaxial joint; radiography; rheumatoid arthritis; hands; cervical spine

## Uvod

Reumatoidni artritis (RA) bolest je koja zahvaća sinovijalne zglobove, a ako bolest ima agresivan tijek, tijekom vremena bit će zahvaćena većina zglobova (1). Klinička istraživanja u RA uglavnom su usmjerena na promjene perifernih zglobova povezujući odnos između aktivnosti bolesti, kliničkih znakova i funkcije. Rendgenska verifikacija strukturnih promjena na šakama standardna je procjena napredovanja bolesti i procjene učinka liječenja. Praćenje promjena vratne kralježnice, kao manifestacije RA, malo je proučavano iako ima veliku važnost (2).

Zbog promjena na vratnoj kralježnici u bolesnika s RA javlja se bol, ograničenje pokreta, mogući su i neurološki ispadi različitog stupnja, pa i smrt (3). Prema nekim studijama cervikalna kralježnica predstavlja drugo područje zahvaćeno procesom RA, poslije metakarpofalangealnih zglobova (4). Učestalost pojavljivanja bilo koje lezije vratne kralježnice kod RA varira, iznosi od 25 do 86 % (5), predstavlja važnu i tešku manifestaciju bolesti.

Identificiranje ranih prediktora progresije bolesti i prediktora koji upućuju na moguću zahvaćenost vratne kralježnice i AA-zgloba pomoglo bi u procjeni težine bolesti i pri praćenju bolesnika s RA. To postaje osobito važno tijekom kineziterapije, koja kod neprepoznate lezije atlanto-aksijalnog zgloba (AA-zglob) može dovesti do kompresije kralježnične moždine i smrti. Zbog navedenih komplikacija potrebno je rano otkrivanje promjena u tom području. Tako bi se stvorili uvjeti za odabir odgovarajućeg liječenja za takve skupine reumatskih bolesnika, što bi poboljšalo učinkovitost liječenja, smanjilo komplikacije, a u konačnici poboljšalo i sveukupni socio-ekonomski status bolesnika (6). Cilj je ovog rada ustanoviti promjene na vratnoj kralježnici i AA-zglobu u bolesnika s RA i njihovu povezanost s trajanjem bolesti i sa strukturnim promjenama na šakama kao najčešćoj lokalizaciji strukturnih promjena u RA.

## Ispitanici i metode

Istraživanje je bilo prospektivno, a obuhvatilo je 80 ispitanika oba spola, s dijagnosticiranim RA prema kriterijima Američkog reumatološkog društva (engl. American College of Rheumatology, skraćeno ACR) i Europske lige borbe protiv reumatizma (engl. skraćeno EULAR) iz 2010. (7). Prema duljini trajanja bolesti ispitanici su

podijeljeni u dvije grupe – bolesnici u kojih bolest traje do 10 godina i oni koji boluju dulje od 10 godina. Isključujući kriteriji bili su ozljede vratne kralježnice, operacija vratne kralježnice ili neurološko oboljenje.

Pri istraživanju se rabio strukturirani upitnik koji je sadržavao anamnestičke podatke (dob, spol i trajanje bo-

lesti) i klinička obilježja ispitanika. Strukturne promjene na šakama mjerene su na nativnom radiogramu anterio-posteriorne projekcije primjenom SES-vrijednosti (skraćena skala erozija, engl. Short Erosion Scale, skraćena SES), kojom se ocjenjuju promjene na 12 zglobova, a čiji je raspon vrijednosti od 0 do 60 (8). Strukturne promjene vratne kralježnice također su istraživane na nativnom radiogramu. Učinjene su snimke kralježnice u antero-posteriornom smjeru, profilna snimka u neutralnom položaju, pri maksimalnoj mogućoj fleksiji i ekstenziji te odontoidnoj projekciji. Ocjenjivana je širina intervertebralnog prostora (uredan = 0; snižen 1/3 = 1; snižen 2/3 = 2 i potpuno snižen = 3), postojanje erozija (nema = 0; od 1 do 3 = 1; od 4 do 6 = 2; više od 6 = 3) i postoje li promjene na zigapofiznim zglobovima. Dijagnoza subluksacije AA zgloba postavljena je ako je udaljenost između prednjeg ruba densa i stražnje strane

prednjeg luka atlasa u antefleksijskom položaju vratne kralježnice bila veća od 3 mm, a luksacije ako je bila veća od 5 mm. Profilna snimka vratne kralježnice u neutralnom položaju upotrijebljena je za dijagnozu vertikalne subluksacije. Subaksijalna subluksacija dijagnosticirana je ako je došlo do pomaka kralješka više od 3 mm u odnosu na sljedeći kralježak, mjereno od stražnje linije trupa kralješka. Standardni statistički testovi učinjeni su uz pomoć programskog paketa SPSS 20.0. Rabljeni su Kolmogorov-Smirnov test (za utvrđivanje normalne raspodjele), mjere centralne tendencije i disperzije. Kvantitativne varijable uspoređene su primjenom Studentova t-testa uz korekciju za nejednake varijante, a kod varijabli u kojih nije bila normalna raspodjela rezultata neparametrijski Mann-Whitneyev test. Povezanost je testirana primjenom neparametrijskog testa Spearmanove korelacije. Razina važnosti je postavljena na 95 % ( $p < 0,05$ ).

## Rezultati

Od analiziranih 80 ispitanika s RA, u grupi do 10 godina trajanja bolesti bilo je 33 ispitanika (41,3 %), a u grupi ispitanika u kojih bolest traje više od 10 godina 47 ispitanika (58,8 %). Prema spolnoj strukturi odnos žene/muškarci bio je 68/12, odnosno 5,23:1. Prosječna dob  $\pm$ SD iznosila je  $61 \pm 11$  godina (raspon 30 do 78 god.). Nije bilo znatne razlike u prosječnoj dobi između dvije grupe ispitanika ( $p = 0,28$ ). Prosječno trajanje bolesti iznosilo je  $16 \pm 11$  godina (raspon 1 do 50 god.). Strukturne promjene na šakama, ocijenjene SES-vrijednostima, prikazane su na slici 1. Vrijednosti SES-a bile su znatno veće u skupini ispitanika s trajanjem bolesti više od 10 godina ( $p = 0,002$ ). Strukturne promjene na vratnoj kralježnici nađene su u 76 % (25/33) ispitanika skupine do 10 go-

dina i u 83 % (39/47) ispitanika s trajanjem bolesti više od 10 godina, ali razlika nije bila statistički važna ( $p = 0,165$ ). Težina strukturalnih promjena na vratnoj kralježnici bila je slična u obje grupe. Većina ispitanika u obje grupe imala je suženje intervertebralnog prostora za 2/3 (tablica 1), a nije nađena statistički važna razlika između grupa ( $p = 0,59$ ). Kod većine ispitanika (tablica 2) nađene su 1 do 3 erozije na površini kralješka bez statistički važne razlike između grupa ( $p = 0,45$ ). Na zigapofiznim zglobovima promjene karakteristične za RA pronađene su u 22 (67 %) ispitanika grupe do 10 godina, a u 36 (77 %) ispitanika grupe kod koje bolest traje više od 10 godina. Promjene na AA-zglobu pronađene su u 6,1 % ispitanika u skupini do 10 godina i u 31,9 % ispitanika u skupini s vi-

Tablica 1. **Strukturne promjene na vratnoj kralježnici (suženje intervertebralnog prostora)**  
Table 1. **Structural changes in the cervical spine (reduction of intervertebral space)**

Trajanje bolesti	Suženje intervertebralnog prostora vratne kralježnice								Ukupno	
	0		1		2		3			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Do 10 godina	8	24,2	10	30,3	13	39,4	2	6,1	33	100,0
Više od 10 godina	8	17,0	13	27,7	19	40,4	7	14,9	47	100,0
Ukupno	16	20,0	23	28,7	32	40,0	9	11,2	80	100,0

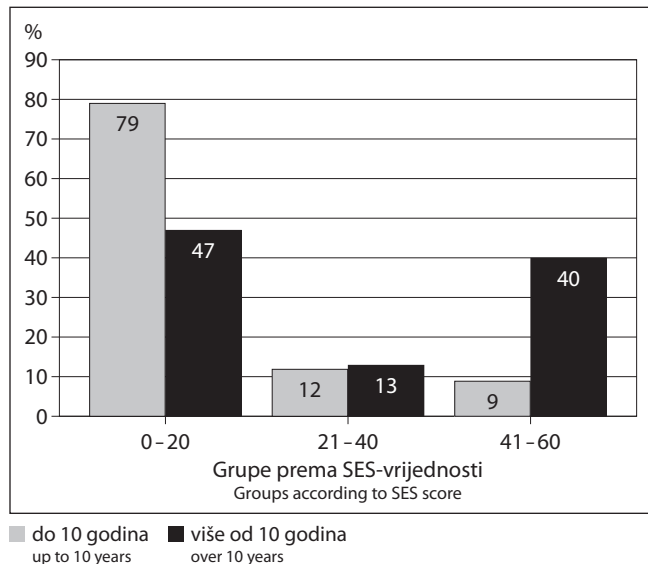
Tablica 2. **Postojanje erozija na površini vratnih kralježaka**  
Table 2. **Presence of erosions on the surface of the cervical spine**

Trajanje bolesti	Erozije cervikalne kralježnice								Ukupno	
	0		1		2		3			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Do 10 godina	20	60,6	10	30,3	3	9,1	0	0,0	33	100,0
Više od 10 godina	24	51,1	14	29,8	6	12,8	3	6,4	47	100,0
Ukupno	44	55,0	24	30,0	9	11,2	3	3,8	80	100,0

še od 10 godina trajanja bolesti, a razlika je bila statistički važna ( $p=0,012$ ). Gledajući učestalost pojave pojedinačnih tipova promjena na AA-zglobu, AA-subluksacija pro-

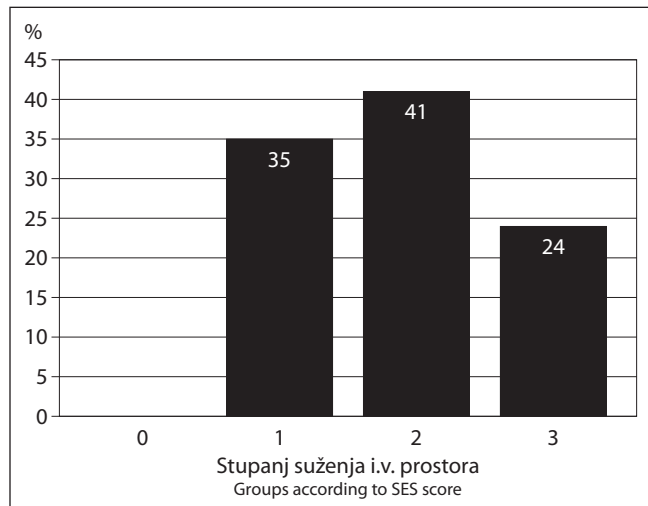
Slika 1. **Skraćena skala erozija (SES) - vrijednost na šakama u ispitanika s reumatoidnim artritisom**

Figure 1. **Short Erosion Scale (SES) score of hands in patients with rheumatoid arthritis**



Slika 2. **Radiološke promjene na vratnoj kralježnici (suženje i. v. prostora) u ispitanika s reumatoidnim artritisom u kojih bolest traje dulje od 10 godina i s promjenama na atlanto-aksijalnom zglobu**

Figure 2. **Radiological changes in the cervical spine (reduction of the i.v. space) in patients with rheumatoid arthritis with a duration of the disease longer than 10 years who experienced changes in the atlantoaxial joint**

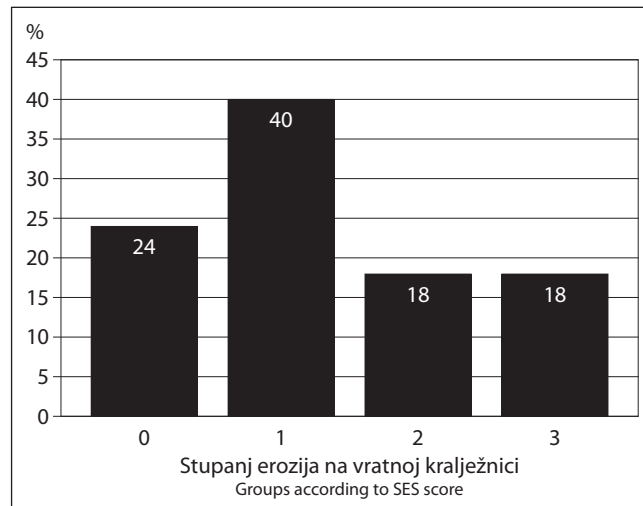


nađena je u 2 ispitanika (6,10 %) u skupini do 10 godina te u 9 (19,15 %) ispitanika s više od 10 godina trajanja bolesti. AA-luksacija bila je dijagnosticirana samo u ispitanika koji boluju dulje od 10 godina, i to u njih 5 (10,63 %). Vertikalna subluksacija pronađena je u 4 (8,51 %) ispitanika, a subaksijalna subluksacija u 1 (2,12 %) ispitanika u grupi bolesnika kod kojih bolest traje dulje od 10 godina. Međutim, ni za jednu od pojedinačnih usporedbi nije nađena statistički važna razlika ( $p>0,15$ ).

Najveći broj ispitanika s promjenama na AA-zglobu boluje dulje od 10 godina. Prosječno trajanje bolesti u ovih ispitanika jest 20,3 godine (raspon 6 do 50 godina). U ispitanika s promjenama na AA-zglobu strukturne promjene bile su izraženije. Broj ispitanika s potpuno suženim intervertebralnim prostorom je veći, iznosi 24 % (slika 2) u usporedbi s drugim ispitanicima u kojih bolest traje dulje od 10 godina (14,9 %). Više od šest erozija nađeno je u 18 % ispitanika s AA-promjenama u usporedbi sa 6,4 % ispitanika bez AA-promjene i trajanjem bolesti dulje od 10 godina (slika 3). Ustanovljena je statistički važna povezanost između strukturnih promjena šaka s AA-subluksacijom ( $p=0,002$ ) i luksacijom ( $p=0,004$ ) te s erozijama vratne kralježnice ( $p=0,000$ ).

Slika 3. **Radiološke promjene na vratnoj kralježnici (erozije) u ispitanika s reumatoidnim artritisom kod kojih bolest traje dulje od 10 godina i s promjenama na atlanto-aksijalnom zglobu**

Figure 3. **Radiological changes (erosions) in the cervical spine in patients with rheumatoid arthritis with a duration of the disease longer than 10 years who have had changes in the atlantoaxial joint**



## Rasprava

Zglobovi su „ciljni” organi kod kojih kronični sinovitis u sklopu RA prouzrokuje promjene. Oštećenja zglobova počinju rano, promjene brzo napreduju tijekom prvih godina bolesti i često dolazi do napredovanja strukturnih oštećenja (9, 10). U našem istraživanju ispitanici u kojih je bolest trajala dulje od 10 godina imali su izražene struk-

turne promjene na šakama s većim vrijednostima SES-a ( $p=0,002$ ), u odnosu na ispitanike do 10 godina trajanja bolesti. Time smo dokazali da je progresija strukturnih oštećenja povezana s duljinom trajanja bolesti.

Vratna je kralježnica, češće nego što se misli, zahvaćena tijekom RA, uz veliku vjerojatnost da će doći do važ-

nih strukturnih promjena (11). Upalna aktivnost može utjecati na zigapofizne zglobove, intervertebralne prostore uz nastanak erozija (12). I u našem uzorku ispitanika u većine njih iz obiju skupina nađene su strukturne promjene na vratnoj kralježnici sa sličnom težinom promjena na intervertebralnom prostoru, broju erozija i promjena na zigapofiznim zglobovima. Izražene strukturne promjene kod ispitanika obje grupe upućuju na zaključak da se ove promjene počinju javljati rano tijekom bolesti i perzistiraju s trajanjem bolesti. To je u skladu s nalazima drugih studija u kojima je također nađena nestabilnost vratne kralježnice, suženje zglobnih prostora, erozije te promjene na zigapofiznim zglobovima (13).

Radiološke promjene AA-zgloba nađene su u bolesnika s prosječnim trajanjem bolesti od 20,3 godine, ali više njih u grupi ispitanika duljeg trajanja bolesti. Znatno veća učestalost promjena AA-zgloba u bolesnika s duljim trajanjem bolesti upućuje na progresiju oštećenja i vratnu nestabilnost zbog RA. Inače, u drugim je istraživanjima duljina trajanja bolesti do početka razvoja AA- nestabilnosti varijabilna. Riise i suradnici navode srednje vremensko razdoblje od 3,9 godina od dijagnoze RA do razvoja AA-subluksacije (14). Ispitanici s promjenama na AA-zglobu imaju izraženije strukturne promjene na drugim dijelovima vratne kralježnice

U našem su istraživanju potvrđene sve vrste promjena AA-zgloba. AA-subluksacija postojala je u obje grupe, ali manje u grupi kraćeg trajanja bolesti. AA-subluksacija oblik je nestabilnosti koji se javlja u ranoj fazi bolesti i predstavlja promjenu AA zgloba koja se javlja naj-

češće (15, 16). AA-luksacija, vertikalna luksacija i subaksijalna subluksacija pronađene su samo u grupi bolesnika u kojih bolest traje dulje od 10 godina. Razlog je tim promjenama vjerojatno dugotrajna upala koja dovodi do pogoršanja stabilnosti ligamenata, oštećenja hrskavice i koštanih struktura AA i atlanto-okcipitalnih zglobova, s posljedičnom nestabilnošću koja može dovesti do vertikalne subluksacije (17). Vertikalna subluksacija i subaksijalna subluksacija pojavljuje se u bolesnika s duljim trajanjem bolesti i u manjem postotku nego AA-subluksacija ili luksacija, u rasponu od 4 do 35 % bolesnika (18, 19).

Ispitanici koji su imali promjene na vratnoj kralježnici imali su visoke vrijednosti SES-a, koji je znatno povezan s AA-subluksacijom, luksacijom i erozijama vratne kralježnice. Povezanost promjena šaka i promjena vratne kralježnice govori nam da promjene perifernih zglobova mogu biti čimbenik koji upućuje na zahvaćenost vratne kralježnice u bolesnika s RA. Da razvoj oštećenja zglobova šake i stopala prvih godina bolesti povećava mogućnost razvoja AA-subluksacije, pokazano je u nekim drugim istraživanjima (20). Stoga se prema ovim saznanjima može zaključiti da progresivni razvoj erozija perifernih zglobova upozorava na povećani rizik od strukturnih promjena vratne kralježnice.

Glavno ograničenje našeg istraživanja jest činjenica da nismo uzeli u obzir liječenje (vrstu, dozu, trajanje) bolesnika s RA, što bi moglo dati bolji uvid u povezanost koju smo istraživali. Također, u obzir nismo uzeli funkcijsku sposobnost tih bolesnika mjerenu upitnikom Health Assessment Questionnaire (engl. skraćenica HAQ) ili nekim drugim testom funkcijske sposobnosti.

## Zaključak

Vratna kralježnica, osobito njezin kranio-cervikalni spoj, jedno je od najčešćih mjesta zahvaćeno promjenama kod RA, a kojem se u kliničkoj praksi relativno malo pridaje pozornosti. Poznavanje stupnja strukturnih oštećenja vratne kralježnice i AA-zgloba važno je zbog pravilnog odabira načina i mjera liječenja i rehabilitacije osoba s RA. Neprepoznavanje težine promjena može dovesti do pogrešnog odabira terapijsko-rehabilitacijskih opcija koje mogu pogoršati stanje pa čak izazvati i smrt. Ovim

istraživanjem pokazali smo da težina radioloških promjena korelira s trajanjem bolesti te da strukturne promjene na šakama kao „test-objektom” radiološke obrade u RA mogu upućivati na promjene vratne kralježnice i AA zgloba. Stoga je vrlo važno prepoznavanje promjena vratne kralježnice i promjena AA zgloba, a takvo stanje zahtijeva redovito praćenje bolesnika s RA, osobito pri duljem trajanju bolesti i kod izraženih strukturnih promjena na šakama.

## Izjava o sukobu interesa

Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

## Literatura

1. Sizova L. Approaches to the treatment of early rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;66:173-8.
2. Matteson EL. Cervical spine disease in rheumatoid arthritis: How common a finding? How uncommon a problem? *Arthritis Rheum.* 2003;48:1775-8.

3. Nguyen HV, Ludwig SC, Silber J, i sur. Rheumatoid arthritis of the cervical spine. *Spine J.* 2004;4:329-34.
4. Roche CJ, Eyes BE, Whitehouse GH. The rheumatoid cervical spine: signs of instability on plain cervical radiographs. *Clin Radiol.* 2002;57:241-9.
5. Rajangam K, Thomas IM. Frequency of cervical spine changes in patient involvement in rheumatoid arthritis. *J Indian Med Assoc.* 1995;93:138-9.
6. Bugatti S, Manzo A, Caporali R, Montecucco C. Assessment of synovitis to predict bone erosions in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2012;4:235-44.
7. 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.
8. Wolfe F, van der Heijde DM, Larsen A. Assessing radiographic status of rheumatoid arthritis: introduction of a short erosion scale. *J Rheumatol.* 2000;27:2090-9.
9. Machold KP, Stamm TA, Nell VP, i sur. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:342-9.
10. Visser K, Goekoop-Ruitreman Y, de Vries-Bouwstra J, Roodhooft H, Seys P, Kerstens P. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1333-7.
11. Heyde CE, Weber U, Kayser R. Instability of the upper cervical spine due to rheumatism. *Orthopade.* 2006;35:270-87.
12. Hirohashi N, Sakai T, Sairyo K, i sur. Lumbar radiculopathy caused by extradural rheumatoid nodules. *J Neurosurg Spine.* 2007;7:352-6.
13. Mansour HE, Metwally KM, Hassan IA, Elshamy HA, Elbeblawy MSM. Antibodies to mutated citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: diagnostic value, association with radiological damage and axial skeleton affection. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2010;3:33-42.
14. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT. High mortality in patients with rheumatoid arthritis and atlantoaxial subluxation. *J Rheumatol.* 2001;28:2425-9.
15. Pellicci PM, Ranawat CS, Tsairis P, Bryan WJ. A prospective study of the progression of rheumatoid arthritis of the cervical spine. *J Bone Joint Surg Am.* 1981;63:342-50.
16. Morizono Y, Sakou T, Kawaida H. Upper cervical involvement in rheumatoid arthritis. *Spine.* 1987;12:721-5.
17. Kauppi M, Sakaguchi M, Konttinen YT, Hämäläinen M. A new method of screening for vertical atlantoaxial dislocation. *J Rheumatol.* 1990;17:167-72.
18. Monsey RD. Rheumatoid arthritis of the cervical spine. *J Am Acad Orthop Surg.* 1997;5:240-8.
19. Santavirta S, Konttinen YT, Laasonen E, Honkanen V, Antti-Poika I, Kauppi M. Ten-year results of operations for rheumatoid cervical spine disorders. *J Bone Joint Surg Br.* 1991;73:116-20.
20. Neva MH, Isomäki P, Hannonen P, Kauppi M, Krishnan E, Soka T. Early and extensive erosiveness in peripheral joints predicts atlantoaxial subluxations in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1808-13.

**Khalmurad Sadullaevich Akhmedov<sup>1</sup>**  
**Abdigaffar Gadaevich Gadaev<sup>2</sup>**  
**Nodir Yakubovich Sayfiyev<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of General Practitioners with Endocrinology  
Tashkent Medical Academy  
Tashkent • Uzbekistan

<sup>2</sup>Cardiology Division of the Third Clinic  
Tashkent Medical Academy  
Tashkent • Uzbekistan

# **Analysis of the course of rheumatoid arthritis depending on the climatic and geographic zones of Uzbekistan**

## **Analiza tijeka reumatoidnog artritisa ovisno o klimatskim i geografskim zonama Uzbekistana**

Received:  
**August 30<sup>th</sup>, 2013**  
Accepted:  
**December 6<sup>th</sup>, 2013**

Correspondence to:  
**Nodir Sayfiyev**  
Department of General Practitioners with Endocrinology  
Tashkent Medical Academy  
2 Farobi Street • Olmazor District • 100047 Tashkent • Uzbekistan  
nsayfiyev@gmail.com

### **Summary**

The aim of this study was to evaluate the features of rheumatoid arthritis (RA) as well as other health problems and treatment necessities in various climatic and geographic zones of Uzbekistan. The data on 2013 patients with a confirmed diagnosis of RA were collected retrospectively. The results showed that the Khorezm and Surkhandarya regions dominated by indicators of disease activity and severity, such as a more expressed progressive course; in addition, marked

alterations in the reproductive system, especially in women, were observed as well. In contrast, patients from the Namangan and Tashkent zones were characterized by relatively better parameters of interest. In conclusion, the differences in climatic and geographic zones in Uzbekistan may be important for patients with RA. More in-depth studies are needed to get a more accurate insight into the possible influence of climate and environmental factors on RA.

### **Keywords**

rheumatoid arthritis; severity; geographic zones; inheritance; comorbid conditions

### **Sažetak**

Cilj ove studije bio je istražiti osobine reumatoidnog artritisa (RA) te druge zdravstvene probleme i potrebe za liječenjem u različitim geografskim i klimatskim zona-

ma Uzbekistana. Retrospektivno su sakupljeni podaci o 2013 bolesnika s potvrđenom dijagnozom reumatoidnog artritisa. Rezultati su pokazali da su regije Horezm

i Surkandarja dominirale glede pokazatelja aktivnosti i težine bolesti kao što je, primjerice, progresivniji tijek. Također je utvrđeno da su u žena češće znatnije promjene reproduktivnog sustava. Nasuprot tome, pacijenti iz zona Namangan i Taškent obilježeni su relativno boljim

parametrima od interesa. U zaključku, razlike u klimatskim i geografskim zonama u Uzbekistanu mogu biti važne za bolesnike s RA. Potrebne su nove, detaljnije studije da bi se dobio točniji uvid u mogući utjecaj klimatskih i okolinskih čimbenika na RA.

## Ključne riječi

reumatoidni artritis; težina bolesti; geografske zone; naslijeđe; pridružene bolesti

## Introduction

Rheumatic diseases (RD) present a serious health and social problem, and therefore remain in the spotlight for both public health professionals and practical physicians. A population-based study carried out using questionnaires among the Dutch population older than 25 years found that the prevalence of RD was 40.8 % among men and 48 % among women (1). A similar research conducted among the Spanish population older than 20 years also determined the dominance of RD, at a percentage of more than 34 % (2). Despite the fact that the prognosis for rheumatoid arthritis (RA) has been improved with the help of modern therapeutic methods, the morbidity and mortality rates remain very substantial (3). Among inflammatory rheumatic diseases RA is the one that represents the major burden for the patient as well as for society. The organization of both preventive measures and high-quality healthcare for patients with RA is not possible without knowledge about and consideration of envi-

ronmental factors, life circumstances, as well as traditions of the affected population. Consequently, there is a need for addressing this problem using the experience of many sciences, such as medicine, ecology, demography, hygiene, and epidemiology. This inevitably includes as the object of study a quite large area, in which there are a variety of components of the geographical environment - both natural and social, related by certain spatial patterns.

So far, in Uzbekistan there have been no studies in patients with RA integrating medical and geographical research, which would take into account the various areas of our country. The unmet needs in that area should be addressed.

Therefore, the aim of this study was to conduct a comparative analysis of the manifestation of RA in various climatic and geographic zones of Uzbekistan, in particular in the Namangan, Khorezm, and Surkhandarya regions, as well as in the city of Tashkent, the country's capital.

## Materials and methods

A comparative analysis was conducted based on retrospective data from outpatient records and extracts from clinical records of RA patients.

A total of 2013 patients with documentary evidence of RA were included in the study. The diagnosis was made by a treating rheumatologist. Based on their place of residence, the patients were conditionally divided into groups by four geographical zones: zone I - Tashkent city (n=461), zone II - Surkhandarya region (n=498), zone III - Khorezm region (n=550), and zone IV - Namangan region (n=504). The patients' age ranged from 14 to 62 years. The analysis included data obtained about the respondents' birthplace and place of residence, the

place of emergence of the disease and its course, the reproductive health, risk factors, and treatment of each patient, including the need for hospitalization over the previous 5 years. In the analysis, the following indicators were used: the percentage of cases with positive clinical changes, the percentage of patients with long-term remission (more than 6 months), the percentage of patients requiring hospitalization, the percentage of patients that frequently visited the doctor with health problems (2 times or more per month for a year), and the percentage of patients with comorbid conditions. The obtained data were subjected to statistical analysis using standard descriptive and non-parametric tests.

## Results

Our study showed certain differences between patients in four distinct climatic and geographic zones in Uzbekistan (Table 1). In zone III, indicators such as the tendency of progression of the disease over the previous 3 years dominated (80.2 %), while the frequency of cases with a

need for hospitalization in one year was 62 %. In this region there were 67 % patients with a positive rheumatoid factor. Also, 49 % patients had a more aggressive form of the disease, and consequently there were 72.5 % patients that needed more aggressive treatment (cytostatics).



Table 1. **Some indicators of rheumatoid arthritis in different geographical zones in Uzbekistan (n = 2013)**Tablica 1. **Neki pokazatelji reumatoidnog artritisa u različitim geografskim zonama u Uzbekistanu (n = 2013)**

Indicators	Zone I	Zone II	Zone III	Zone IV
	Tashkent city	Surkhandarya region	Khorezm region	Namangan region
Cases with clinical changes for the better	66.7 %	22.5 %	19.7 %	71.5 %
Patients with long-term remission	41.7 %	13.7 %	22.3 %	61.2 %
Patients who needed hospitalization	33.1 %	42.4 %	39.7 %	24.8 %
Patients frequently visiting a doctor	34.0 %	68.5 %	61.5 %	41.0 %
Patients with comorbid conditions	63.0 %	53.7 %	57.0 %	55.0 %

In zone II the disease started at a younger age (57.4 %). Also, in that region women reported more abnormal symptoms of their reproductive system, i.e., changes and problems associated with the menstrual cycle (56 %), while those percentages were 17 % for zone III, and 24 % for zone IV. According to the data from outpatient records in zone II, 36.4 % women had a miscarriage, 26.7 % patients were registered with secondary amenorrhea, while in 73.3 % of the women various types of menstrual irregularities were recorded. Compared with the other two zones, zones I and IV featured a relatively low prevalence of these abnormalities. How-

ever, in these zones in the majority of patients the disease was characterized by a gradual deterioration of the patients' condition against a background of accompanying diseases.

Given the limitation of the design of the study, it was observed that inheritance plays a more important role in some of the zones than in others. For example, in zone III the percentage of patients with a hereditary burden of RA was predominant, with up to 68.4 % having a blood relative with inflammatory disease, while in zone II an upward trend in the incidence of RA was noticed among the next generation (61 %).

## Discussion

Chronic progressive RD cause disability in 2.8 % of the U.S. population and 8 % of the UK population (4, 5). Therefore, the problem of RD is of utmost importance not only in medical but also in socio-economic terms, as the disease leads to an increase in disability rates, resulting in a significant growth of expenditure on health and social services. Therefore, there is a need to address the whole spectrum of the disease. In concordance with this comprehensive approach, in recent years a geographic approach has become increasingly important, enabling the identification of a large group of cause-and-effect relationships (6). It has been generally proven that adverse climatic and geographic factors cause health deterioration in the population. Under the influence of complex environmental factors changes occur in various organs and systems, and functional, morphological, and genetic alterations ensue in the whole organism (6).

According to our research, the course of RA does correlate with unfavorable climatic and geographic factors, as differences that have been identified among the ob-

served zones in Uzbekistan have shown. According to the available literature, certain geographic factors, such as the quality of the soil, impact on the degree of activity and clinical forms of RA (7). This is in accordance with data obtained in this study, especially those for zone III. The results of our study also correspond to the literature data in so far as they indicate that the residence area may play a role in altering the reproductive system in patients with RA (7). The obtained data are in favor of a cause-and-effect relationship of the course of RA depending on the areas of residence in Uzbekistan.

The main strength of our study is the large number of patients, which allowed us to address the complex relationship of geographical area and RA using different variables of interest. The limitations of our study include, but are not restricted to, the retrospective design of the study, missing data on the education level and socio-economic status of the patients as well as more detailed data regarding disease activity and treatment, and differences in the degree of development of the health-care systems in the various regions.

## Conclusions

Our retrospective study demonstrated that the clinical and epidemiological parameters of RA are different in four geographical zones of Uzbekistan. It does not ex-

clude the probability of the impact of climatic and geographic factors on the course of the disease. The inheritance-effect relationship in these zones is suggestive of

the significant role of genetic alterations in humans due to environmental factors. All of this calls for a more fo-

cused and detailed study of the influence of environmental factors on the development and progression of RA.

## Declaration on conflict of interest

---

The authors declare that there is no conflict of interest.

## Literature

---

1. Badley E, Tennant A. Impact of disablement due to rheumatic disorders in a British population: estimates of severity and prevalence from the Calderdale Rheumatic Disablement Survey. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:6-13.
2. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1040-5.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Arthritis prevalence and activity limitations - United States, 1990. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1994;43:433-8.
4. Malkhazova S. Medical and geographical analysis of areas: mapping, assessment, prediction. Moscow: The Scientific World Publishing House; 2011. p. 35. Russian.
5. Petrenko E, Naumenko N, Sinyachenko O. *Archive for Clinical and Experimental Medicine.* Donetsk. 2012; 21(1). Russian.
6. Picavet HSJ, Hazes JMW. Prevalence of self reported musculoskeletal diseases is high. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:644-50.
7. Sinyachenko O. Rheumatic diseases and the environment. *J Rheumatol Ukraine.* 2007;30(4):64-8. Russian.

**Dušanka Martinović Kaliterna<sup>1</sup>**  
**Dijana Perković<sup>1</sup>**  
**Mislav Radić<sup>1</sup>**  
**Daniela Marasović Krstulović<sup>1</sup>**  
**Katarina Borić<sup>1</sup>**  
**Ivanka Marinović<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Klinički odjel za reumatologiju i imunologiju  
Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Split  
Split • Hrvatska

<sup>2</sup>Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju s reumatologijom  
Klinički bolnički centar Split  
Split • Hrvatska

# **Spolni hormoni, imunološki poremećaji i upalne reumatske bolesti**

## **Sex hormones, immune disorders, and inflammatory rheumatic diseases**

Zaprimljeno:  
**6. ožujka 2014.**  
Prihvaćeno:  
**9. rujna 2014.**

Adresa za dopisivanje:  
**doc. dr. sc. Mislav Radić, dr.med.**  
Klinički odjel za reumatologiju i imunologiju  
Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Split  
Spinčićeva 1 • 21000 Split • Hrvatska  
mislavradic@gmail.com

### **Sažetak**

Danas je sve više podataka koji potvrđuju da su spolni hormoni uključeni u imunološki odgovor te da androgeni i estrogeni moduliraju pojavnost i progresiju autoimunih reumatskih bolesti. Drži se da estrogeni stimuliraju staničnu proliferaciju i humoralni imunološki odgovor dok androgeni iskazuju supresivni učinak na humoralni i stanični imunološki odgovor. Autoimune bolesti česte su u žena, naročito u generativnoj dobi. Sistemski eritemski lupus najbolji je primjer autoimune bolesti ovisne o estrogenima. Poznato je da su u patogenezu bolesti uključeni estrogeni i androgeni te da su i egzogeni i endogeni estrogeni snažni pokretači stvaranja citokina i aktivnosti bolesti. Pojedina fiziološka stanja, lijekovi

i kronični stres mogu mijenjati razinu spolnih hormona. Niške razine gonadalnih androgena nađene su u tkivnim tekućinama muškaraca i žena oboljelih od reumatoidnog artritisa, što upućuje na to da hipoandrogenemija sudjeluje u patogenezi ove bolesti. Stav o primjeni hormonalne nadomjesne terapije ili kontraceptiva u reumatskim bolestima danas je promijenjen. U većini reumatskih bolesti, uključujući reumatoidni artritis, ova terapija nije zabranjena. No, još uvijek postoje dvojbe u sistemskom lupusu. Novi stavovi drže da kontraceptivi nisu kontraindicirani u bolesnicima s inaktivnim ili stabilnim aktivnim sistemskim lupusom, osim u onih koje imaju pozitivna antifosfolipidna protutijela.

### **Ključne riječi**

estrogeni; androgeni; imunološki odgovor; autoimune bolesti; hormonalna terapija

## Summary

It is a well-documented fact that sex hormones are implicated in the immune response and that androgens and estrogens modulate susceptibility and progression of autoimmune rheumatic diseases. Estrogens are considered to stimulate cell proliferation and humoral immune responses while androgens exert suppressive effects on both humoral and cellular immune responses. Autoimmune diseases are common in females, especially during the generative period, the most representative of estrogen-related autoimmune diseases being systemic lupus erythematosus. Estrogens and androgens are involved in the pathogenesis of the disease; both exogenous and endogenous estrogens are strong stimulators of cytokine production and disease ac-

tivity. Some physiological conditions, as well as some drugs and chronic stress, can modulate hormone levels. Low levels of gonadal androgens have been detected in body fluids of both male and female rheumatoid arthritis patients, supporting the possibility of the pathogenic role for decreased androgen levels. Views on hormone replacement therapy or hormonal contraception in rheumatic diseases have been modified and in most rheumatic diseases, including rheumatoid arthritis, hormones are not prohibited. There are still controversies regarding systemic lupus; the new standpoint being that hormonal contraception is not contraindicated in women with inactive or stable active SLE, except for those with positive antiphospholipid antibodies.

## Keywords

estrogens; androgens; immune response; autoimmune diseases; hormonal therapy

## Imuni sustav i spolni hormoni

Spolni dimorfizam imunološkog odgovora u ljudi već je dugo poznat (1). Žene imaju snažnije humoralne i celularne imunološke reakcije, znatno su otpornije na pojedine infekcije, naročito bakterijske. U žena u odnosu na muškarce znatno je veća učestalost autoimunih bolesti (2). Spolni hormoni povezani su s pojavnošću pojedinih autoimunih bolesti kao što su lupus ili multipla skleroza (3). Tijek ovih bolesti usko je povezan s menstrualnim ciklusom ili trudnoćom. Pogoršanje za vrijeme trudnoće može biti posljedica poremećenih odnosa citokina. Očito je da nisu samo spolne različitosti bitne za imunološki odgovor već i varijacije razina hormona tijekom plodnog ciklusa žene. U prošlosti se više pozornosti posvećivalo učinku spolnih hormona na nespecifični imunološki odgovor u odnosu na specifični imunološki odgovor (4, 5). Jajnici reguliraju nespecifičnu imunost djelujući na monocite, granulocite i NK stanice još nedovoljno poznatim putovima (6). Dokazano je da estrogen ima protuupalni učinak na neutrofile i NK stanice, a progesteron ima protuupalno djelovanje na neutrofile (7). Utjecaj spolnih hormona na nespecifičnu imunost s današnjeg stajališta nije dovoljno jasan, i obrnuto, sporan je utjecaj nespecifične imunosti na određene reproduktivne procese kao što su menstruacija i ovulacija. U vezi sa specifičnom imunosti, naročito humoralnom, danas je jasno da estrogeni povećavaju stvaranje protutijela, dok je testosteron suprimira (8). Učinak spolnih hormona na stvaranje limfocitnih citokina također je neosporan, premda valja napomenuti da se izvješća brojnih studija često ne podudaraju (9, 10). U ovim istraživanjima posebno je važno voditi računa o tome u kojem se periodu uzimaju uzorci krvi budući da se limfociti ne ponašaju uvijek jednako (primjerice u različitim intervalima folikularne faze). Uz učinak na lim-

focite, spolni hormoni vjerojatno imaju utjecaj na trombocite i endotelne stanice, premda su podaci o tome iznimno oskudni. Poznato je da su receptori estrogena prisutni na endotelnim stanicama te da estrogen i progesteron mogu potaknuti o endotelu ovisnu vazodilataciju (11). Na fiziološka zbivanja poput menstruacije, ovulacije i trudnoće imunološki sustav ima neosporan upliv. Smatra se da je učinak citokina iznimno važan za stvaranje pogodnih okolnosti za uspješnu implantaciju zametka. Poznato je da je odnos limfocitne produkcije tipa 1 i 2 citokina snižen za vrijeme trudnoće, dok su monociti i granulociti aktivirani.

U perifernoj krvi ljudi 30 % leukocita su limfociti od kojih 85 do 90 % predstavlja T-limfocite. Iako je cjelokupan broj limfocita u žena i muškaraca sličan, postotak T-limfocita u odnosu na cjelokupnu populaciju limfocita niži je u muškaraca u odnosu na žene (12). Moguće je da je testosteron odgovoran za niži broj T-limfocita u muškaraca budući da može stimulirati apoptozu T-limfocita. Za vrijeme menstrualnog ciklusa nisu nađene promjene u ukupnom broju T-limfocita ni u njihovim subpopulacijama (12). Pretpostavlja se da estrogen i progesteron nemaju učinak na limfocite pri izloženosti u kratkim intervalima. Zanimljiva su istraživanja kojima je potvrđeno da žene u menopauzi imaju znatno niže razine cjelokupnog broja T-limfocita u odnosu na trudne žene. Ovo može biti posljedica dugotrajnog nedostatka progesterona i E2, premda valja razmotriti i ostale čimbenike kao što je starenje (13). Nije potvrđeno da sintetički hormoni sadržani u kontraceptivima remete odnose limfocita ili ukupan broj T-limfocita (14). U regulaciji imunološkog odgovora sudjeluju Th1 i Th2 subpopulacije T-limfocita. Th1 stanice stvaraju citokine (IL-2, TNF- $\beta$  i IFN- $\gamma$ ) i potiču stanični

imunološki odgovor. Th2 stanice stvaraju citokine ( IL- 4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13 TGF-  $\beta$  ) i kontroliraju humoralni imunološki odgovor (15). U žena u menopauzi uočeno je povećano stvaranje IL-2. Razina spolnih hormona ne utječe na stvaranje Th2 citokina (16).

B-limfociti, stanice koje su odgovorne za stvaranje protutijela, sačinjavaju 5 do 15 % cirkulirajućih limfocita, a prema ovisnosti o T-limfocitima dijelimo ih u dvije populacije. Uobičajeni B-limfociti (B2) predstavljaju T-limfocitima unutrašnje antigene, pod utjecajem T- limfocita aktiviraju se i razvijaju u plazma-stanice koje stvaraju imunoglobuline. U drugoj populaciji B-limfocita (B1) stvaranje protutijela ne ovisi o T-limfocitima, te se drži da je upravo ova populacija B-limfocita odgovorna za nastajanje autopro-ututijela. Za sada nisu nađene razlike u broju B-limfocita između muškaraca i žena, kao ni unutar menstrualnog ciklusa žene. U menopauzi ukupan broj B-limfocita je sličan ili snižen u odnosu na žene generativne dobi. Kod primjene hormonalne nadomjesne terapije unutar prvih 6 mjeseci ne dolazi do bitnih promjena u broju B-limfocita, ali se nakon šest mjeseci njihov broj značajno povećava, što upućuje da dugotrajno uzimanje hormona ima učinak na porast broja B-limfocita (17). Pokazano je da estrogeni mogu imati različit učinak na populacije B-limfocita. Izgledno je da je populacija B1 limfocita stabilna nakon menopauze i ne pokazuje promjene u odnosu na hormonalnu nadomjesnu terapiju, dok je populacija B2 limfocita snižena u menopauzi i znatno se povećava pod utjecajem hormonalne terapije. U studijama na životinjama pokazan je sličan utjecaj estrogena na populaciju B-limfocita: estrogeni u miša pozitivno djeluju na povećanje broja mladih B-stanica koštane srži tako da ih štite od apoptoze (18). Također imaju pozitivan učinak na preživljavanje B-limfocita u slezeni. Tijekom razvoja B-stanica estrogeni mogu u mišu koji nije dosegao spolnu zrelost smanjiti negativnu selekciju te tako pojačati preživljavanje autoreaktivnih B-stanica, što može poslužiti kao model za razumijevanje veće učestalosti autoimunih bolesti u žena. Budući da je glavni zadatak B-limfocita stvaranje protutijela, razlike među spolovima bi se trebale odraziti na razine protutijela u plazmi (19). Kako su u žena humoralne imunološke reakcije snažnije nego u muškaraca, proizlazi da je aktivnost B-limfocita u žena i muškaraca različita. U žena su utvrđene više razine serumskih imunoglobulina IgM i IgG. Također su zabilježene promjene razina imunoglobulina u odnosu na menstrualni ciklus. Ova saznanja upućuju na zaključak da ženski spolni hormoni potiču stvaranje protutijela, dok testosteron potiskuje njihovo stvaranje. U ljudi je *in vitro* dokazano da estrogeni potiču poliklonsku aktivaciju B-limfocita povećavajući stvaranje IgG i IgM imunoglobulina u žena i muškaraca. I u bolesnika sa SLE-om pokazano je da estrogen ima pozitivan učinak na stvaranje autopro-ututijela, dok je učinak testosterona suprotan (20). Studije na životinjama pokazale su

da estrogen, uz poticanje cjelokupnog stvaranja autopro-ututijela, potiče stvaranje pojedinih izotipova. U miša tretiranog estrogenima povećano je stvaranje autopro-ututijela, i to uglavnom klase IgG, unutar koje su većinom zastupljeni IgG 2 i IgG 1 podtipovi (21).

Monociti predstavljaju 5 do 10 % cirkulirajućih leukocita, imaju kratak poluživot te u cirkulaciji opstaju najduže 24 sata. Učinak spolnih hormona na cjelokupni broj monocita je poznat (22). U žena u menopauzi i u muškaraca nalazi se veći broj monocita nego u žena u folikularnoj fazi. Primjena estrogena u žena u menopauzi smanjuje broj monocita, iz čega se zaključuje da estrogen, a moguće i progesteron, smanjuju broj monocita. U osnovi je ovog zbivanja zastoj mitoze monocita pod uplivom spolnih hormona s posljedičnom apoptozom monocita. Pojedine studije uputile su na veći broj monocita za vrijeme luteinske faze i trudnoće u odnosu na folikularnu fazu. Dokazano je da spolni hormoni imaju utjecaj i na otpuštanje monocita iz koštane srži. Monociti imaju važnu ulogu u imunom sustavu: kontroliraju proizvodnju citokina i odstranjuju patogene čestice iz cirkulacije. Stoga je jasno da se utjecaj spolnih hormona na poremećaj broja monocita bezuvjetno odražava na cjelokupnu imunološku reaktivnost. Imunološki odgovor pod utjecajem spolnih hormona neposredno se odražava oslobađanjem citokina. Važan je posrednik upale i aktivator T-limfocita TNF-alfa, polipeptid koji luče aktivirani makrofazi i monociti. Viša je razina stimuliranog TNF-alfa u muškaraca nego u žena u reproduktivnom periodu, a izgleda da su i plazmatske razine IL-6 snižene pod utjecajem estrogena (23).

Granulociti obuhvaćaju oko 65 % ukupnog broja leukocita, od čega se 0,5 do 1 % odnosi na bazofile, 3 do 5 % na eozinofile i 90 do 95 % na neutrofile. Neutrofile su važan čimbenik upale u mikrobnim infekcijama. Osnovna im je zadaća odgovoriti na kemotaktični stimulans stvaranjem slobodnih radikala čiji je cilj uništenje fagocitirane stanice. Praćenjem utjecaja spolnih hormona na aktivnosti neutrofila pokazano je da progesteron pojačava kemotaktičnu aktivnost neutrofila, dok je estrogen smanjuje (1). Izgleda da E2 smanjuje upalnu reakciju posredovanu neutrofilima, dok je progesteron potiče (1).

NK stanice obuhvaćaju oko 5 % ukupnih leukocita, usmjerene su na uništavanje virusom zaraženih stanica te tumorskih stanica bez prethodne imunizacije odnosno suradnje s genima tkivne podudarnosti. Mogu razgraditi ciljnu stanicu neposrednim dodiranjem bez postojanja protutijela, ali i putem citotoksičnosti ovisne o protutijelima. Osim uloge NK stanica u razvoju ranog imuniteta na određene viruse, unutarstanične bakterije i parazite, zanimljiva je i njihova uloga u humanoj reprodukciji. Nije potvrđen utjecaj testosterona na broj NK stanica, dok je jasno uočljiv utjecaj estrogena (7). Za vrijeme menstrualnog ciklusa mijenja se broj NK stanica u perifernoj krvi (7). U kasnoj sekretornoj fazi ciklusa njihov je broj povećan u odnosu na kasnu

proliferativnu fazu. Za vrijeme primjene estrogena, kao i tijekom trudnoće, broj NK stanica se smanjuje. Povećana aktivnost NK stanica utvrđena je u muškaraca i žena u menopauzi u odnosu na žene generativne dobi. Očito je da estrogen i progesteron imaju supresivan učinak na litičku aktivnost NK stanica. Uz razgradnju stanica, druga važna aktivnost NK stanica jest oslobađanje citokina, posebno citokina tipa 1 (IL-2, IFN- $\gamma$ ) (7).

Učinak spolnih hormona na tkiva ili stanice ostvaruje se vezanjem hormona za receptore u tkivima (24, 25). Iako je

učinak estrogena, testosterona i progesterona na imunološki sustav neosporan, izgleda da u većini stanica imunološkog sustava nema receptora za testosteron (25). Dugo se smatralo da testosteron nema učinak na T-limfocite budući da oni ne izražavaju klasične intracelularne androgene receptore. Međutim, novije studije upućuju na postojanje membranskih receptora testosterona na limfocitima koji se bitno razlikuju od intracelularnih receptora. Za razliku od T-limfocita, B-limfociti, humani monociti, neutrofil i NK stanice posjeduju intracelularne receptore za androgene (26).

## Upalne reumatske bolesti i spolni hormoni

Većina upalnih reumatskih bolesti poput sistemskog eritemskog lupusa (SLE), reumatoidnog artritisa (RA), polimiozitisa, dermatomiozitisa, sistemске skleroze i Sjögrenovog sindroma učestalija je u žena upravo u reproduktivnom razdoblju (27). Naravno da se ova pojavnost vezuje uz estrogene budući da je poznato da oni pojačavaju fagocitnu i antigen-prezentirajuću sposobnost makrofaga, pokreću sazrijevanje T-pomoćničkih limfocita i potiču poliklonalnu aktivaciju B-limfocita. Drži se da kontraceptivi ili hormonalna nadomjesna terapija mogu u predisponiranih osoba potaknuti ove bolesti (28). Danas postoje dvojbe oko primjene hormonske nadomjesne terapije ili kontraceptiva u reumatskim bolestima, posebice u sistemskom lupusu (29). Zna se da osobe oboljele od autoimunih bolesti često primaju citostatsku terapiju koja može prouzročiti prijevremeno iscrpljenje jajnika, a nije nevažno ni pitanje glukokortikoidima prouzročene osteoporoze. Novija istraživanja dijelom su promijenila odnos prema hormonskoj terapiji u autoimunim bolestima, pa se danas drži da nije apsolutno kontraindicirana. Pojedini autori (M. Petri) smatraju da se može primijeniti i kod inaktivnog sistemskog eritemskog lupusa uz uvjet da nema pridruženog antifosfolipidnog sindroma ili drugih protrombotskih čimbenika rizika (30).

### Sistemski eritemski lupus

Sistemski eritemski lupus (SLE) bolest je u kojoj su spolni hormoni posebno važni i primjer uz pomoć kojega se najbolje može objasniti spolni dimorfizam imunološkog sustava. Uz to što su uključeni u patogenezu SLE-a, spolni hormoni moćni su regulatori razina citokina i posljedične aktivnosti bolesti. Aktivnost SLE-a, većinom bolesti mladih žena, pokazuje povezanost s menstrualnim ciklusom, menopauzom, trudnoćom te s primjenom oralnih kontraceptiva (31). Odnos žena u odnosu na muškarce jest 9:1. Studije pokazuju da spolni hormoni, naročito estrogen i dihidroepiandrosteron, sudjeluju u razvoju bolesti te da su sinteza i metabolizam ovih hormona poremećeni u SLE-u. Poznato je da zdrave žene mogu razviti SLE-u sličan sindrom kada se primjene lijekovi koji podižu razinu estrogena. Štoviše, drži se da žene u postmenopauzi pokazuju povećanu sklonost SLE-u ako uzima-

ju produženu nadomjesnu terapiju estrogenom (32). Nerazmjer spolnih hormona u SLE-u očituje se povišenim razinama estrogena i 16 alfa hidroksiliranih metabolita, uz smanjen testosteron i dihidroepiandrosteron, što upućuje na poremećaj hormonalnog metabolizma. Hormoni svoje djelovanje ostvaruju preko receptora. Više godina zna se da receptori za estrogen i dihidroepiandrosteron postoje na timocitima, zrelim T-stanicama i monocitima, a prema novijim studijama i na B-limfocitima. Verthelyi i Petri pokazali su u skupini premenopauzних bolesnica s SLE-om znatno više razine estrogena u odnosu na kontrolnu skupinu (33). U SLE-u periferne mononuklearne stanice pod utjecajem estrogena pokazuju porast anti-dsDNA i IL-10. Žene sa SLE-om pokazuju niže razine dihidroepiandrosterona (DHEA), koji dodatno snižava glukokortikoidna terapija. Nadomjesna terapija s DHEA pokazala se učinkovitom u smanjenju aktivnosti bolesti i prevenciji osteoporoze u SLE-u (34).

### Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis (RA) javlja se tri puta češće u žena u odnosu na muškarce. Drži se da je pojavnost RA povezana s genetskom predispozicijom, stresom i hormonalnim statusom. Budući da se drži da estrogeni potiču humoralnu imunost dok su testosteron i progesteron prirodni imunosupresori, odnos spolnih hormona zanimljiv je u kliničkom tijeku RA (35). Prije primjene glukokortikoidne terapije u žena u premenopauzi i muškaraca nađene su niže razine androgena uz poremećen odnos estrogena i androgena. Razine estrogena su povišene u sinovijalnoj tekućini u oba spola vjerojatno zbog povećane aktivnosti aromataza enzimatskog kompleksa (35). Poremećaj metabolizma estrogena posebice se odnosi na estradiol u muškaraca s RA. Pod utjecajem upalnih citokina (TNF-alfa, IL-1, IL-6) u sinovijalnoj tekućini steroidni prethormoni brzo prelaze u proupalne estrogene (36). Kao i u SLE-u, estrogeni su prisutni u hidroksiliranom obliku (16 $\alpha$ -hidroksiestron) (37). Novije studije pokazale su da 17- $\beta$  estradiol potiče biljege staničnog rasta i proliferacije dok testosteron (T) podržava apoptozu DNA. Lokalno nastali estrogeni u RA (sinovija) i SLE-u (koža) mogu potaknuti staničnu proliferaciju. Drži se da su u patogenezi RA bitne snižene razine androge-

na koji su imunosupresori. Vanjski estrogene, hormonalni poremećaji uslijed stresa (aktivacija hipotalamo-pituitarne-adrenokortikalne osi), kao i fiziološke hormonalne fluktuacije (starenje, menstrualni ciklus, trudnoća) utječu na odnos estrogena i androgena (38). Spolni hormoni mogu izraziti svoj imunomodulatorni učinak kroz sinovijalnu membranu budući da sinovijalni makrofazi, monociti i limfociti posjeduju funkcionalne receptore za androgene i estrogene te mogu metabolizirati spolne hormone. S obzirom na imunosupresivni učinak androgena, novije studije pokazale su pozitivan učinak dodatne supstitucijske terapije androgenima u muškaraca. Postoje podaci o smanjenoj učestalosti RA u osoba koje su uzimale kontraceptive, međutim studije na većem broju bolesnika nisu pokazale statistički znatnu razliku (35). Valja uzeti u obzir da su žene koje boluju od RA podložnije osteoporozi dijelom zbog terapije glukokortikoidima. Iako je potvrđen pozitivan učinak estrogena na osteoporozu, nema dostatnih dokaza da primjena hormonalne nadomjesne terapije djeluje preventivno na nastanak osteoporoze u RA (39). Jednako tako nije dokazano da hormonalna nadomjesna terapija pogoršava bolest, a kako postoje ograničeni dokazi o pozitivnom učinku, nije kontraindicirana u RA (40).

## Izjava o sukobu interesa

Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

## Literatura

1. Bouman A, Heineman MJ, Faas MM. Sex hormones and the immune response in humans. *Hum Reprod Update*. 2005;11:411-23.
2. Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol*. 2001;2:777-80.
3. Cutolo M, Sulli A, Capellino S, i sur. Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus*. 2004;13:635-8.
4. Verthelyi D. Sex hormones as immunomodulators in health and disease. *Int Immunopharmacol*. 2001;1:983-93.
5. Ashar Ahmed S, Penhale WJ, Talal N. Sex hormones, immune responses and autoimmune diseases. Mechanisms of sex hormone action. *Am J Pathol*. 1985;121:531-51.
6. Cutolo M, Paolino S, Sulli A, Smith V, Pizzorni C, Seriolo B. Vitamin D, steroid hormones, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1317:39-46.
7. Bouman A, Moes H, Heineman MJ, de Leij LF, Faas MM. Cytokine production by natural killer lymphocytes in follicular and luteal phase of the ovarian cycle in humans. *Am J Reprod Immunol*. 2001;45:130-4.
8. Kanda N, Tamaki K. Estrogen enhances immunoglobulin production by human PBMCs. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:282-8.
9. Verthelyi D, Klinman DM. Sex hormone levels correlate with the activity of cytokine-secreting cells in vivo. *Immunology*. 2000;100:384-90.
10. Matalka KZ. The effect of estradiol, but not progesterone, on the production of cytokines in stimulated whole blood, is concentration-dependent. *Neuroendocrinol Lett*. 2003;24:185-91.
11. Karpuzoglu E, Zouali M. The multi-faceted influences of estrogen on lymphocytes: toward novel immunointerventions strategies for autoimmunity management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;40:16-26.
12. Giltay EJ, Fonk JC, von Blomberg BM, Drexhage HA, Schalkwijk C, Gooren LJ. In vivo effects of sex steroids on lymphocyte responsiveness and immunoglobulin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1648-57.
13. Thongngarm T, Jenkins JK, Ndebele K, McMurray RW. Estrogen and progesterone modulate monocyte cell cycle progression and apoptosis. *Am J Reprod Immunol*. 2003;49:129-38.
14. Morrison C, Fichorova RN, Mauck C, i sur. Cervical inflammation and immunity associated with hormonal contraception, pregnancy, and HIV-1 seroconversion. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;66:109-17.

## Druge upalne reumatske bolesti

Za sada nema dostatnih istraživanja o sigurnosti primjene kontraceptiva ili hormonalne nadomjesne terapije u bolestima kao što je polimiozitis, dermatomiozitis, Sjögrenov sindrom i sklerodermija, koje su češće u žena reproduktivne dobi.

Za ove bolesti nije dokazana sigurna ovisnost o estrogenima, stoga se drži da je primjena estrogena relativno sigurna ako nema pridruženog hiperkoagulabilnog stanja ili drugih kontraindikacija (41). Antifosfolipidni sindrom često je pridružen ovim bolestima te je neophodno napraviti testiranje na antifosfolipidna protutijela prije primjene hormonalne terapije. U žena s Raynaudovim fenomenom utvrđeno je da estrogene imaju vazodilatatorni učinak te da mogu poboljšati simptome (42). Bolesnici koji dugotrajno uzimaju glukokortikoide skloni su osteoporozi. Postoje pojedini dokazi da hormonalna nadomjesna terapija poboljšava BMD u ovih bolesnika, ali je učinak na prijelome upitan (43). Drži se da su bisfosfonati u ovih bolesnika ipak prvi lijek izbora za osteoporozu potaknutu glukokortikoidima. U žena sa simptomima hipoestrogenemije dolazi u obzir hormonska nadomjesna terapija.

15. Rogers A, Eastell R. Effects of estrogen therapy of postmenopausal women on cytokines measured in peripheral blood. *J Bone Miner Res.* 1998;13:1577-86.
16. Jog NR, Caricchio R. Differential regulation of cell death programs in males and females by Poly (ADP-Ribose) Polymerase-1 and 17 $\beta$  estradiol. *Cell Death Dis.* 2013;4:e758.
17. Medina KL, Strasser A, Kincade PW. Estrogen influences the differentiation, proliferation, and survival of early B-lineage precursors. *Blood.* 2000;95:2059-67.
18. Verthelyi DI, Ahmed SA. Estrogen increases the number of plasma cells and enhances their autoantibody production in nonautoimmune C57BL/6 mice. *Cell Immunol.* 1998;189:125-34.
19. Weetman AP, McGregor AM, Smith BR, Hall R. Sex hormones enhance immunoglobulin synthesis by human peripheral blood lymphocytes. *Immunol Lett.* 1981;3:343-6.
20. Alpízar-Rodríguez D, Romero-Díaz J, Sánchez-Guerrero J, Seuc AH, Cravioto MD. Age at natural menopause among patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2014. U tisku.
21. Ni F, Sun R, Fu B, i sur. IGF-1 promotes the development and cytotoxic activity of human NK cells. *Nat Commun.* 2013;4:1479.
22. Loy RA, Loukides JA, Polan ML. Ovarian steroids modulate human monocyte tumor necrosis factor alpha messenger ribonucleic acid levels in cultured human peripheral monocytes. *Fertil Steril.* 1992;58:733-9.
23. Rachoń D, Myśliwska J, Suchecka-Rachoń K, Wieckiewicz J, Myśliwski A. Effects of oestrogen deprivation on interleukin-6 production by peripheral blood mononuclear cells of postmenopausal women. *J Endocrinol.* 2002;172:387-95.
24. Benten WP, Stephan C, Wunderlich F. B cells express intracellular but not surface receptors for testosterone and estradiol. *Steroids.* 2002;67:647-54.
25. Hampl R, Kubátová J, Stárka L. Steroids and endocrine disruptors - History, recent state of art and open questions. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014. U tisku.
26. Suenaga R, Evans MJ, Mitamura K, Rider V, Abdou NI. Peripheral blood T cells and monocytes and B cell lines derived from patients with lupus express estrogen receptor transcripts similar to those of normal cells. *J Rheumatol.* 1998;25:1305-12.
27. Rojas-Villarraga A, Torres-Gonzalez JV, Ruiz-Sternberg AM. Safety of hormonal replacement therapy and oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(8):e104303.
28. Bernier MO, Mikaeloff Y, Hudson M, Suissa S. Combined oral contraceptive use and the risk of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;61:476-81.
29. Gompel A, Piette JC. Systemic lupus erythematosus and hormone replacement therapy. *Menopause Int.* 2007;13:65-70.
30. Petri M. Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort: an update. *Arthritis Care Res.* 1995;8:137-45.
31. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, i sur. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;142:953-62.
32. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, i sur. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005;353:2550-8.
33. Verthelyi D, Petri M, Ylamus M, Klinman DM. Dissociation of sex hormone levels and cytokine production in SLE patients. *Lupus.* 2001;10:352-8.
34. Bultink IE, Vis M, van der Horst-Bruinsma IE, Lems WF. Inflammatory rheumatic disorders and bone. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14:224-30.
35. Cutolo M, Serio B, Villaggio B, Pizzorni C, Cravotto C, Sulli A. Androgens and estrogens modulate the immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;966:131-42.
36. Nalbandian G, Kovats S. Estrogen, immunity and autoimmune disease. *Curr Med Chem - Immunol Endocr Metab Agents.* 2005;5:85-91.
37. Lahita RG, Bradlow HL, Kunkel HG, Fishman J. Increased 16 alpha-hydroxylation of estradiol in systemic lupus erythematosus. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1981;53:174-8.
38. Oliver JE, Silman AJ. Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Res Ther.* 2009;11:252.
39. D'Elia HF, Larsen A, Mattsson LA, i sur. Influence of hormone replacement therapy on disease progression and bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30:1456-63.
40. Farr SL, Folger SG, Paulen ME, Curtis KM. Safety of contraceptive methods for women with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Contraception.* 2010;82:64-71.
41. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2009;8:998-1005.
42. Generini S, Seibold JR, Matucci-Cerinic M. Estrogens and neuropeptides in Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31:177-86.
43. Bultink IE, Baden M, Lems WF. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14:185-97.



Lovro Lamot<sup>1,2</sup>  
Mandica Vidović<sup>2</sup>  
Marija Perica<sup>2</sup>  
Lana Tambić Bukovac<sup>2</sup>  
Miroslav Harjaček<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
Zagreb ♦ Hrvatska

<sup>2</sup> Reumatološka ambulanta  
Dječja bolnica Srebrnjak  
Zagreb ♦ Hrvatska

# Genetska podloga različitih oblika spondiloartritisa

## Genetic predisposition for various forms of spondyloarthritis

Zaprimljeno:  
**6. svibnja 2014.**  
Prihvaćeno:  
**29. lipnja 2014.**

Adresa za dopisivanje:  
**dr. sc. Lovro Lamot, dr. med.**  
Dječja bolnica Srebrnjak  
Srebrnjak 100 ♦ 10000 Zagreb ♦ Hrvatska  
lovro.lamot@gmail.com

### Sažetak

Već dugo je poznato da postoji snažna veza između spondiloartritisa i HLA-B27 antigena, a nekoliko istraživanja pokazalo je da slična veza postoji i za HLA-B7 antigen. No, cjelokupna MHC-regija odgovorna je za manje od pola rizika, zbog čega su provedena i mnoga druga istraživanja koja su za cilj imala otkriti utjecaj ostalih gena na razvoj bolesti. U mnogim od tih istraživanja upotreblja-

vale su se različite metode visoke propusnosti, a među otkrivenim genima ističu se geni koji sudjeluju u procesuiranju antigena te geni koji kodiraju različite citokine. Zbog svega navedenog može se zaključiti kako bolesti iz skupine spondiloartritisa pripadaju poligenским bolestima u kojima su prisutni autoinflamatorni i autoimunosni mehanizmi.

### Ključne riječi

spondiloarthritis; autoimunosne bolesti; autoinflamatorne bolesti; genski izražaj; genetska podloga

### Summary

In addition to the long-established association of HLA-B27 antigen and spondyloarthritis, several studies have shown a similar association with HLA-B7 antigen. But since the whole MHC region carries less than half of the risk for the development of the disease, the main goal of many recently performed researches, which implemented various high-throughput methods, was to discover

the influence of genes outside the MHC region on disease development. The results showed that genes closely linked to spondyloarthritis participate in antigen processing and coding of various cytokines. This can lead to the conclusion that diseases from the spondyloarthritis group are polygenic, affected by both autoinflammatory and autoimmune mechanisms.

### Keywords

spondyloarthritis; autoimmune diseases; autoinflammatory diseases; gene expression; genetic predisposition

## Uvod

Istraživanje genetske podloge različitih bolesti pod velikim je utjecajem dostupne tehnologije (1). S obzirom na to da se ankilozantni spondilitis (AS), psorijatični artritis (PsA) i upalna bolest crijeva (IBD) često otkrivaju u istog bolesnika ili u članova iste obitelji, već dugo se zna da geni sudjeluju u razvoju spondiloartritisa (SpA). Provede-

## Uloga HLA-genotipa

HLA-sustav je glavni kompleks tkivne srodnosti (engl. major histocompatibility complex, skraćena MHC) u ljudi (2). Ovaj sustav sadržava velik broj međusobno povezanih gena koji se nalaze na kratkom kraku kromosoma 6 (6p21). Nasljeđuju se kao HLA-haplotip mendelskim tipom nasljeđivanja od svakog roditelja, a dijele se u tri razreda. Geni HLA-razreda I. i II. odgovorni su za sintezu antigena HLA, a geni HLA-razreda III. odgovorni za sintezu komponenti komplekta, citokina kao što su čimbenik nekroze tumora - alfa (engl. tumor necrosis factor - alpha, skraćena TNF- $\alpha$ ) i HSP (engl. heat shock protein) te nekih drugih proteina uključenih u imunološki odgovor. Molekule razreda I. građene su od glikoziliranog teškog lanca koji kodiraju HLA-geni razreda I. (A, B i C) te kovalentno vezanog  $\beta$ 2 mikroglobulina (skraćena  $\beta$ 2m) koji kodira gen smješten na kromosomu 15. Teški lanac ima tri izvanstanične domene ( $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2 i  $\alpha$ 3), transmembransku regiju i unutarstanične domene. Izvanstanične domene  $\alpha$ 1 i  $\alpha$ 2 tvore dio na koji se veže peptid i sadrže varijabilni slijed aminokiselina koje određuju antigensku specifičnost, dok  $\alpha$ 3 domena zajedno s  $\beta$ 2m tvori konstantni dio koji slični imunoglobulinu. Molekule razreda II. su heterodimeri koje kodiraju HLA-geni razreda II. (DR, DP i DQ), a sastoje se od dva nekovalentno povezana glikozilirana polipeptidna lanca,  $\alpha$  i  $\beta$ . Oba lanca imaju izvanstanični dio sastavljen od dvije domene ( $\alpha$ 1 i  $\alpha$ 2 ili  $\beta$ 1 i  $\beta$ 2), kratku transmembransku regiju i unutarstaničnu domenu. Domene  $\alpha$ 1 i  $\beta$ 1 imaju varijabilni slijed aminokiselina i tvore dio na koji se veže peptid, dok  $\alpha$ 2 i  $\beta$ 2 domene tvore konstantni dio koji slični imunoglobulinu. Molekule razreda I. izražene su na površini gotovo svih stanica s jezgrom, predočavaju endogene antigene sintetizirane unutar same stanice, a kompleks koji nastaje prilikom toga prepoznaju CD8 limfociti T. Nasuprot tome, molekule razreda II. izražene su samo na stanicama koje predočavaju antigene (engl. antigen presenting cells, skraćena APC), a predočavaju egzogene proteine koji endocitozom ulaze u stanicu, gdje se razgrađuju i stvaraju kompleks s molekulama razreda II. Navedeni kompleks zatim se prenosi na površinu stanice gdje ga prepoznaju CD4 limfociti T. Zahvaljujući polimorfizmu u dijelu koji veže peptid, HLA-molekule mogu prikazati različite peptide, a ovisno o redoslijedu

na istraživanja pokazala su da najvažniju ulogu pri tome imaju geni HLA-sustava (engl. human leukocyte antigen system), no tek je nedavni razvoj metoda visoke propusnosti omogućio otkrivanje uloge gena izvan tog sustava, poput gena uključenih u unutarstanično procesiranje antigena te gena koji kodiraju različite citokine.

aminokiselina, serološki se dokazuje antigenska specifičnost za oba razreda. Međutim, istraživanja su pokazala da je HLA-polimorfizam mnogo veći nego što se to može dokazati serološkim metodama pa su se razvile molekularne metode kojima se dokazuje određeni gen i njegov alel. HLA-molekule imaju važnu ulogu u presađivanju organa, a povezane su i s mnoštvom različitih bolesti, osobito imunološki uvjetovanih.

Već dugo je poznato da postoji snažna veza između spondiloartritisa i HLA-B27 antigena. HLA-B27 antigen predstavlja obitelj blisko povezanih proteina koji se nalaze na površini stanica i koji su kodirani različitim alelima, a nazivaju se podtipovima HLA-B27. Većina ovih podtipova karakterizirana je zamjenom nukleotida u egzonomima 2 i 3 koji kodiraju  $\alpha$ 1 i  $\alpha$ 2 domene dijela na koji se veže peptid, a smatra se da ih je velik dio nastao iz vrlo rasprostranjenog HLA-B2705 podtipa (3). Do danas je diljem svijeta zabilježeno stotinjak različitih podtipova HLA-B27 (<http://hla.alleles.org/alleles/class1.html>). HLA-B2704, HLA-B2705, HLA-B2702 i HLA-B2707 pokazuju snažnu povezanost s AS-om, dok je povezanost HLA-B2706 i HLA-B2709 slabija (4). U većini etničkih grupa, HLA-B27 je prisutan u 90 do 95 % bolesnika s AS-om, u 60 % bolesnika s PsA-om i artritisom povezanim s IBD-om, u 60 do 80 % bolesnika s ReA-om te u 20 do 25 % bolesnika s nediferenciranim SpA-om (5).

Povezanost HLA-B27 antigena sa SpA-om u djece slična je kao i u odraslih, tako da je HLA-B27 antigen prisutan u 60 do 80 % bolesnika s juvenilnom spondiloartritisom (jSpA) (6). Istraživanje provedeno u Velikoj Britaniji pokazalo je da čak 74 % djece u koje je prema kriterijima Međunarodne lige reumatoloških udruženja (engl. International League of Associations for Rheumatology, skraćena ILAR) postavljena dijagnoza artritisa povezanog s entezitisom (engl. enthesitis-related arthritis, skraćena ErA) ima HLA-B27 antigen (7). Istraživanje provedeno u Latviji pokazalo je da u djece s juvenilnim idiopatskim artritisom (engl. juvenile idiopathic arthritis, skraćena JIA) postoji osam različitih podtipova HLA-B27 antigena, da je najčešći HLA-B2705 i da se najčešće javlja u bolesnika s ErA-om (8).

Direktna etiopatogenetska uloga HLA-B27 u razvoju SpA-a demonstrirana je na eksperimentalnom modelu

transgeničnih štakora koji su izražavali HLA-B27 s ljudskim  $\beta 2m$  (B27/h $\beta 2m$ ) (9). Još uvijek nisu sasvim jasni mehanizmi kojima HLA-B27 molekula sudjeluje u razvoju bolesti. S obzirom na to da se antigeni u sklopu HLA-B27 predočavaju CD8 limfocitima T, smatralo se da predočavanje određenih bakterija aktivira CTL koji posljedično pokazuje križnu reaktivnost s vlastitim peptidima (10). Takav koncept „artrogenih peptida” na SpA gleda kao na autoimunostnu bolest, no ozbiljno je ugrožen nakon što su dva istraživanja pokazala da odsutnost funkcionalnih CD8 limfocita T ne sprječava razvoj bolesti u B27/h $\beta 2m$  štakora (11, 12). Nedavno su predložene dvije alternativne hipoteze prema kojima HLA-B27 ima važnu ulogu u započinjanju odgovora prirodnog imunološkog sustava. Prva hipoteza polazi od zapažanja da je HLA-B27 molekula sklona stvaranju homodimera na površini stanice (13). HLA-B27 dimere prepoznaju receptori NK stanica slični imunoglobulinima (engl. killer cell immunoglobulin-like receptors, skraćeni KIR) te leukocitni receptori slični imunoglobulinima (engl. leukocyte immunoglobulin-like receptors, skraćeni LILR) koji se, osim na NK stanicama, nalaze i na limfocitima T, što dovodi do aktivacije stanica i stvaranja proupalnih medijatora (14). Nažalost, ova hipoteza ne može objasniti zašto druge HLA-B molekule ili podtipovi HLA-B27 molekula, koji također stvaraju homodimere, nisu povezani sa SpA-om (15). Prema drugoj hipotezi, HLA-B27 molekule sklone su pogrešnom smatanju (engl. misfolding), što prouzročuje stres u endoplazmatskom retikulumu stanice i dovodi do tzv. odgovora na nesmotani protein (engl. unfolded protein response, skraćeni UPR) (16). Takav odgovor u endoplazmatskom retikulumu prouzročuje indukciju proteina koji olakšavaju smatanje drugih proteina, tzv. šaperona, te aktivaciju NF- $\kappa$ B signalnog puta, što pak naposljetku dovodi do povećanog stvaranja proupalnih citokina (17). Eksperiment na HLA-B27 transgeničnim miševima, koji služe kao životinjski model za proučavanje SpA-a, pokazao je da krivo smatanje HLA-B27 molekule i posljedični odgovor u makrofagima posredstvom TLR-a (engl. Toll like receptors) dovodi do pojačanog stvaranja IL-23 (18). Slično je pokazano i na ljudskim dendritičkim stanicama u kojima dolazi do pojačanog stvaranja IL-23 nakon stimulacije TLR-a u uvjetima stresa u endoplazmatskom retikulumu (17). No, treba napomenuti da je nedavno provedeno istraživanje pokazalo da pojačano stvaranje IL-23, potaknuto lipopolisaharidima (skraćeni LPS),

u makrofagima bolesnika s AS-om nije bilo povezano s UPR-om, što dovodi u pitanje ulogu UPR-a potaknutog HLA-B27 molekulom u SpA-u (19). Ipak, na osnovi svega iznesenoga možemo zaključiti da posredstvom HLA-B27 molekule u SpA-u dolazi do nakupljanja stanica prirodnog imunološkog sustava na mjestima koja su izložena bakterijama ili mehaničkom stresu, zbog čega se na SpA treba gledati više kao na autoinflamatornu nego autoimunostnu bolest (20).

Nekoliko istraživanja pokazalo je da slična veza sa SpA-om postoji i za HLA-B7 antigen (21, 22). Regija aminokiselina na poziciji 63-71 u HLA-B27 molekuli sudjeluje u stvaranju najmanje tri različita epitopa zajednička B27 i B7 molekuli, a koja nose nazive ME1, GSP5.3 i GS145.2 (23). Zastupljenost HLA-B7 antigena u sveukupnom stanovništvu Hrvatske jest 9,67 %, a HLA-B27 antigena 6 % (24). Jedini podtip HLA-B7 antigena zabilježen među stanovništvom Hrvatske jest B0702, a najzastupljeniji podtip HLA-B27 jest B2705, koji ima 3,55 % stanovništva Hrvatske (25). U istraživanju provedenom u Hrvatskoj, u kojem je sudjelovalo 74 djece s različitim oblicima jSpA-a, a od kojih je 45 zadovoljilo ILAR-ove kriterije za ErA, HLA-B27 antigen imalo je 31 djeteta s jSpA-om (41,8 %), HLA-B7 26 djece (35,1 %), a oba antigena imalo je šestoro djece s jSpA-om (8,1 %) (26). Molekularnom analizom otkrivena su tek dva podtipa HLA-B27 među bolesnicima s jSpA-om: B2702 (19,35 %) i B2705 (80,65 %).

Unatoč tome što se SpA tradicionalno povezuje s HLA-genima razreda I., pokazano je da su i HLA-geni razreda II. uključeni u razvoj i tijek bolesti (27, 28). Nadalje, pokazalo se da HLA-geni razreda II., osim središnje uloge u stečenom, imaju i važnu ulogu u prirodnom imunološkom odgovoru tako što moduliraju odgovor TLR-a na odgovarajuće ligande (29).

Naposljetku, važno je naglasiti da manje od 5 % ljudi s HLA-B27 antigenom razvije SpA (30). S druge strane, 20 % ljudi s HLA-B27 antigenom koji su u rodu s nekim kome je postavljena dijagnoza AS-a razvit će SpA (31). Istraživanja u kojima su sudjelovale cijele obitelji bolesnika oboljelih od SpA-a pokazala su da se samo oko 40 % ukupnog rizika za razvoj SpA može pripisati HLA-B27 antigenu, dok je cjelokupna MHC-regija odgovorna za oko 50 % rizika (30). Sve navedeno upućuje na to da su osim gena iz MHC-sustava i drugi geni odgovorni za razvoj ove bolesti te da je riječ o klasičnoj poligenoskoj bolesti.

## Uloga gena izvan MHC-sustava

Za otkrivanje genetske podloge bolesti proteklih se godina sve više upotrebljavaju metode visoke propusnosti (engl. high throughput methods). Za razliku od tradicionalnih metoda molekularne biologije kojima se detaljno prou-

čavao jedan gen ili protein, metodama visoke propusnosti moguće je istodobno proučavati velik broj gena, njihovih transkripata, proteina ili nekih drugih bioloških elemenata. U otkrivanju genetske podloge spondiloartritisa,

Tablica 1. **Genetski čimbenici koji utječu na razvoj AS-a, PsA-a i IBD-a** (32)

Table 1. **Genetic factors shared between susceptibility to AS, PsA and IBD** (32)

Geni, funkcionalni putevi i bolesti	Ankilozantni spondilitis	Psorijatični artritis	Upalna bolest crijeva	
			Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis
Unutarstanično procesuiranje antigena	■ HLA-B27 ■ ERAP1	■ HLA-Cw6 ■ ERAP1	■ ERAP2	■ HLA-DRA
Autofagija	-	-	■ IRGM	■ IRGM
TH17 odgovor	■ IL23R ■ IL12B ■ STAT3 ■ PTGER4	■ IL23R ■ IL12B	■ IL23R ■ IL12B ■ STAT3 ■ JAK2 ■ PTGER4 ■ PUS10 ■ IL18RAP	■ IL23R ■ IL12B, ■ STAT3 ■ JAK2 ■ IL18RAP ■ PUS10
NF-κB put	■ CARD9	■ REL	■ REL ■ CARD9	■ REL ■ CARD9
Imunološki odgovor	■ IL1R2 ■ ORMDL3	■ DEFB4 ■ IL2/IL21 ■ PTPN22 ■ TYK2	■ DEFB4 ■ IL2/IL21 ■ NKX2-3 ■ ORMDL3 ■ PTPN22 ■ TNFRSF6B ■ TYK2	■ IL2/IL21 ■ IL1R2 ■ NKX2-3 ■ ORMDL3 ■ TNFRSF6B
Geni nejasne povezanosti s imunološkim sustavom	■ CDKAL1 ■ KIF21B	■ CDKAL1	■ CDKAL1 ■ KIF21B ■ MST1 ■ PSMG1	■ MST1 ■ PSMG1

većina takvih istraživanja bila je usmjerena na bolesnike s AS-om. Tako se pokazalo da u razvoju AS-a, osim gena unutar MHC-regije, određenu ulogu imaju i geni povezani s unutarstaničnom pregradnjom antigena, poput gena ERAP1, geni koji utječu na diferencijaciju TH17 limfocita, poput gena IL23R, IL12B, STAT3 i PTGER4, te geni povezani s NF-κB putem, poput gena CARD9 (32). Uloga tih gena opažena je i u istraživanjima u kojima su sudjelovali bolesnici s postavljenom dijagnozom PsA-a te IBD-a (tablica 1). Nadalje, pokazalo se da su u razvoj IBD-a uključeni i geni koji imaju određenu funkciju u autofagiji,

kao što je gen IRGM. Od svih navedenih gena, na razvoj SpA-a najviše bi mogao utjecati ERAP1 gen. Produkt je tog gena aminopeptidaza koja se nalazi u endoplazmatском retikulumu, a ima važnu ulogu u pripremi peptida koji se predočavaju u sklopu MHC-molekula razreda I. Polimorfizmi navedenog gena stoga bi mogli biti odgovorni za pogrešno predočavanje peptida u sklopu MHC-molekule razreda I. Osim toga, pokazalo se da ERAP1 gen ima povećan izražaj u dendritičkim stanicama bolesnika s postavljenom dijagnozom AS-a, što također potvrđuje ulogu ovog gena u razvoju AS-a.

## Istraživanja genskog sadržaja

S obzirom na mnoštvo različitih fizičkih, biokemijskih i razvojnih čimbenika koji utječu na prepisivanje nekog gena na putu do stvaranja proteina i konačnih fenotipskih obilježja, prilikom proučavanja neke bolesti potrebno je ispitati i izražaj gena, odnosno stvaranje specifičnih molekula prijenosne ribonukleinske kiseline (engl. messenger RNA, skraćenica mRNA). Za to se danas koriste različite metode visoke propusnosti kojima je moguće analizirati sveukupni transkriptom, odnosno sve molekule mRNA koje se nalaze u nekoj stanici. Vrlo često to se postiže korištenjem malih pločica na kojima se nalaze tisuće oligonukleotida specifičnih za mRNA gena

koji kodiraju proteine. Takve pločice nazivaju se DNA čipovi, a najpoznatijima pripadaju čipovi američke tvrtke Affymetrix. Osim toga, molekule mRNA moguće je i sekvencionirati. S obzirom na visoku cijenu DNA čipova te na još višu cijenu sekvencioniranja, ove metode još uvijek nisu široko dostupne. Tako je do danas proveden tek manji broj istraživanja u kojima je učinjena analiza genskoga izražaja u bolesnika sa SpA-om (tablica 2). Dva takva istraživanja provedena su prije više od deset godina, u njima je sudjelovao mali broj bolesnika i napravljena je analiza izražaja malog broja gena (33, 34). Istraživanja provedena u proteklih nekoliko godina pokazala

Tablica 2. Istraživanja genskoga izražaja u bolesnika s različitim oblicima SpA-a

Table 2. Gene expression profiling studies in patients with various forms of SpA

Istraživanje	Važni geni	Izvor mRNA	Dg	P (N)
Analiza izražaja 588 gena izoliranih iz mononuklearnih stanica periferne krvi bolesnika sa SpA-om (33).	MND, MRP8, MRP14, JAK3, MAP kinase p38, TNFR2/p75, CCR1, CXCR4, Integrin beta 1, IL1 beta, IL-8	PBMC	RA	6
			SpA	7
			PsA	6
Otkrivanje patogeneze SpA-a na osnovi analize genskoga izražaja mononuklearnih stanica sinovijalne tekućine (34).	MCP-1, IL-8, IL-1beta, EMAP-II, IFN-Y, TNF alpha, BiP	SFMC	RA	5
			SpA	5
Uvid u patogenezu aksijalnih SpA-a na osnovi analize genskoga izražaja (35).	ALOX12, BCL6, CLU, CR1, DEFA4, GRB10, IL1R1, IL1R2, MAPK14, NCR3, NLRP2/NALP2, PTGS1/COX1, SELP, SLPI, SOD2, SPARC/SPOCK2, THBD, THBS1, TREM1, BMP6, CTNNAL1, KREMEN1, PCSK6	WB	SpA	18
Analiza genskoga izražaja cjelokupnog genoma i RT-PCR ispitivanje uloge RGS1 gena kao potencijalnog biomarkera za nediferencirane SpA (36).	RGS1	PBMC	uSpA	28
			AS	21
Analiza genskoga izražaja otkriva smanjen izražaj gena povezanih s imunološkim sustavom u bolesnika s AS-om (37).	NR4A2, TNFAIP3, CD69	PBMC	AS	18
Analiza genskog izražaja stanica pune krvi u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom pokazuje pojačan izražaj TLR4 i TLR5 gena (38).	TLR4, TLR5	WB	AS	16
Analiza genskog izražaja stanica pune krvi bolesnika s AS-om otkriva nove gene koji potencijalno pridonose upali i oštećenju tkiva (39).	BCL11B, DNMT1, CDC25B, CLSTN1, VAMP5, DOCK10, SPARC/SPOCK2, ITGB7, MCM3, CX3CR1, PTPN1, EP300, PPP2R1A, CLEC4D	WB	AS	18
Analiza genskoga izražaja u bolesnika s JIA-om i jSpA-om: geni za proangiogene ELR <sup>+</sup> kemokine povezani su s tijekom bolesti (40).	STAT1, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8	PBMC	jSpA	6
		SFMC		5
Analiza genskoga izražaja stanica periferne krvi specifičnih za različite podtipove novonastalog JIA-a (41).	Hb α (HbA1/A2, HbA2) i β (HbB)	PBMC	ErA	28
Analiza genskoga izražaja mononuklearnih stanica sinovijalne tekućine upućuje na disregulaciju gena prirodene imunosti u bolesnika s ErA-om (44).	Granzyme H, KLRF1, NKG7, KIR3DL3, CD1c, CD1d, CD244, CXCR3, CXCR7, CXCR16, CD248, FAIM3, CD163	PBMC	ErA	17
		SFMC		7

AS ankilozantni spondilitis ankylosing spondylitis ErA artritis povezan s entezitisom enthesitis-related arthritis jSpA juvenilni spondiloartritis juvenile spondyloarthritis PBMC mononuklearne stanice periferne krvi peripheral blood mononuclear cells PsA psorijatični artritis psoriatic arthritis RA reumatoidni artritis rheumatoid arthritis SpA spondiloartritis spondyloarthritis SFMC mononuklearne stanice sinovijalne tekućine synovial fluid mononuclear cells uSpA nediferencirani spondiloartritis undifferentiated spondyloarthritis WB puna krv whole blood

su da se na osnovi analize genskoga izražaja mogu pouz-  
dano razlikovati bolesnici sa SpA-om od zdravih osoba  
(35 - 39). Pokazalo se da u bolesnika sa SpA-om povećan  
izražaj imaju geni koji sudjeluju u prirodnom immuno-  
loškom sustavu (SPARC, SLPI, NLRP2), zatim geni za

receptore IL-1 te geni koji sudjeluju u pregradnji kosti-  
ju (35). Nadalje, pokazalo se da izražaj gena RGS1 može  
poslužiti kao prediktivni čimbenik za AS, a još bolje za  
nediferencirani oblik SpA-a (36). Osim toga, pokazalo  
se da u bolesnika s AS-om postoji smanjen izražaj gena

povezanih s imunološkim odgovorom (NR4A2, TNFA-IP3, CD69), što može poslužiti kao snažni prediktivni čimbenik za AS (37). K tome se pokazalo da u bolesnika s AS-om povećan izražaj imaju geni za TLR4 i TLR5, što potvrđuje važnost različitih podvrsta TLR-a i odgovora na gram-negativne bakterije u patogenezi SpA-a (38). Naposljetku, nedavno provedeno istraživanje pokazalo je da u bolesnika s AS-om postoji povećan izražaj gena SPOCK2 i EP300, čiji produkti sudjeluju u metabolizmu kosti i hrskavice (39).

Među prvim istraživanjima u kojima je analiziran izražaj gena u bolesnika s jSpA-om bilo je istraživanje provedeno 2004. godine (40). U tom istraživanju sudjelovalo je 26 bolesnika s postavljenom dijagnozom kroničnog artritisa prema ACR-ovim dijagnostičkim i klasifikacijskim kriterijima te 15 osoba odgovarajuće dobi i spola koji su poslužili kao zdrave kontrole. Od toga je pet bolesnika imalo oligoartikularni oblik bolesti, 15 poliarartikularni, a šest je imalo postavljenu dijagnozu jSpA-a. Svim bolesnicima i zdravim kontrolama učinjena je analiza izražaja gena mononuklearnih stanica periferne krvi (engl. peripheral blood mononuclear cells, skraćenica PBMC), a u deset bolesnika s poliarartikularnim oblikom bolesti, pet s oligoartikularnim i pet s jSpA-om učinjena je i analiza genskoga izražaja mononuklearnih stanica sinovijalne tekućine (engl. synovial fluid mononuclear cells, skraćenica SFMC). Za analizu je korišten Affymetixov U95Av2 čip sa 12 651 skupom proba. Dobiveni rezultati pokazali su da u PBMC-u bolesnika s poliarartikularnim oblikom bolesti postoji razlika u izražaju 342 gena u odnosu na zdrave kontrole. Provedena ontološka analiza pokazala je da je većina tih gena povezana s regulacijom stanica imunološkog sustava, signalnim putevima (JAK-STAT), metabolizmom i degradacijom proteina te angiogenezom. Unatoč malom broju bolesnika s jSpA-om, pokazalo se da u PBMC-u ovih bolesnika također postoji statistički znatna razlika u genskomu izražaju ( $P \leq 0,05$ ) za gene CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8 i STAT1. Produkti su CXCL gena kemokini povezani s angiogenezom i mogu se kategorizirati kao angiogeni ili angiostatski, ovisno o prisutnosti ili odsutnosti ELR-motiva (glutaminska kiselina, lizin i arginin). Daljnja analiza genskoga izražaja ovih gena u PBMC-u i SFMC-u svih bolesnika pokazala je znatno povećan izražaj četiri angiogena gena (CXCL1, CXCL2, CXCL3 i CXCL8) u PBMC-u bolesnika s poliarartikularnim oblikom bolesti u usporedbi s izražajem u bolesnika s oligoartikularnim oblikom bolesti i s izražajem u zdravih osoba. Izražaj spomenutih gena u SFMC-u bio je podjednako povećan u svim oblicima bolesti u usporedbi s izražajem u PBMC-u zdravih kontrola. S druge strane, izražaj tri angiostatska gena (CXCL9, CXCL10 i CXCL11) u SFMC-u bolesnika s poliarartikularnim oblikom bio je povećan u usporedbi s izražajem u PBMC-u zdravih kontrola, no smanjen u usporedbi s izražajem u

SFMC-u oligoartikularnih bolesnika. CXCL10 također je bio manje izražen u SFMC-u bolesnika s jSpA-om u usporedbi s izražajem u SFMC-u bolesnika s oligoartikularnim oblikom bolesti. Za gene CXCL3 i CXCL8 učinjena je i lančana reakcija polimerazom u stvarnom vremenu (engl. real-time polymerase chain reaction, skraćenica RT-PCR) analiza u bolesnika s poliarartikularnim oblikom bolesti koja je potvrdila rezultate dobivene na čipu. Među nedostatke ovog istraživanja ubrajamo prije svega malen broj bolesnika s jSpA-om koji nisu odabrani prema ILAR-ovim kriterijima, korištenje PBMC-a i SFMC-a za izolaciju mRNA, zatim malen broj skupova proba na korištenoj pločici te neprovođenje potvrde dobivenih rezultata u većeg broja bolesnika i za veći broj gena. Osim toga, za ontološku klasifikaciju gena korištena je zastarjela baza. Ipak, ovo istraživanje ukazalo je na ulogu CXCL kemokina i JAK-STAT signalnog puta u razvoju JIA-a i jSpA-a.

U drugom istraživanju, koje je provedeno u pet centara i trajalo je dvije godine, sudjelovalo je 136 djece s postavljenom dijagnozom JIA-a te 59 odgovarajućih zdravih kontrola (41). Svi bolesnici klasificirani su prema ILAR-ovim kriterijima, tako da je 28 djece imalo ErA, 43 perzistentni oligoarthritis, 45 RF negativni poliarthritis, a 21 dijete imalo je sistemski oblik JIA-a. Prije sakupljanja uzoraka ni jedan od sudionika istraživanja nije bio liječen lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti (engl. disease-modifying antirheumatic drug, skraćenica DMARD) ni biološkim lijekovima. Također ni jedan od sudionika nije imao postavljenu dijagnozu neke druge upalne bolesti osim JIA-a. Analiza genskog izražaja obavljena je s pomoću Affymetrix HG-U133 Plus 2.0 čipa, a pokazala je da postoji razlika u izražaju 5671 gena. U bolesnika s ErA-om 148 gena pokazalo je razliku u izražaju, u bolesnika s perzistentnim oligoarthritisom 703, u bolesnika s RF negativnim poliarthritisom 608, a u bolesnika sa sistemskim oblikom bolesti 4643 gena. Samo 6 gena pokazalo je razliku u izražaju u svim oblicima bolesti (APPBP2, ZNF230, ZND451, C15orf17, C14orf012, MMD). U 14 bolesnika sa sistemskim oblikom bolesti i 15 zdravih kontrola provedena je potvrda dobivenih rezultata s pomoću RT-PCR-a. Četiri gena za koja je GeneChip analiza pokazala da imaju veću zastupljenost u bolesnika sa sistemskim oblikom bolesti (haptoglobin, IL-10, MS4A4A i SOCS-3) i ovom metodom pokazala su sličan izražaj. Analiza svih gena koji su pokazali razliku u izražaju, uz pomoć Ingenuity Pathway Analysis programa, otkrila je da ti geni sudjeluju u 46 puteva koji su primarno povezani s imunološkim i upalnim odgovorom. Analiza grupa gena pokazala je smanjen izražaj gena za hemoglobin  $\alpha$  (HBA1/A2 i HBA2) i  $\beta$  (HBB) u bolesnika s ErA-om. To je otkriće bilo neočekivano, s obzirom na to da su bolesnici s AS-om i drugim oblicima SpA-a rijetko anemični (42). Međutim, jedan od

uzroka smanjenog izražaja ovih gena mogao bi biti odgovor na TGF- $\beta$ , za koji se zna da je više izražen u AS-u i da može djelovati preko protein 1 aktivatora koji se veže na mjesto blizu gena za hemoglobin (43). Rezultati ovog istraživanja pokazali su da postoje jasne razlike u izražaju gena povezanih s imunološkim i upalnim odgovorom u PBMC-u bolesnika s JIA-om. Prilikom odabira bolesnika s ErA-om korišteni su ILAR-ovi kriteriji, no i u ovom istraživanju glavni naglasak bio je na analizi gena povezanih s drugim oblicima JIA-a, a ErA skupina bolesnika bila je heterogena.

Naposlijetku, krajem 2012. objavljeno je istraživanje u kojem su sudjelovali samo bolesnici s postavljenom dijagnozom ErA-a prema ILAR-ovim kriterijima (44). RNA je izolirana iz PBMC-a 20 bolesnika s ErA-om i 8 odgovarajućih zdravih kontrola te iz SFMC-a 10 bolesnika s ErA-om. Analiza genskog izražaja učinjena je na Illumina Human WG-6\_v3\_BeadChip pločicama u 17 bolesnika s ErA-om i 8 zdravih kontrola kojima je RNA izolirana iz PBMC-a te u 7 bolesnika s ErA-om kod kojih je RNA izolirana iz SFMC-a. RT-PCR učinjen je svim bolesnicima. Uz odabrana svojstva (omjer izražaja  $\geq 2$ ,  $p < 0,05$ ) nije opažena razlika u izražaju gena između PBMC-a bolesnika s ErA-om i zdravih kontrola, dok je u usporedbi s SFMC-om bolesnika s ErA-om 216 gena imalo povećan izražaj, a 131 gen imao je smanjen izražaj. Daljnja analiza s pomoću GeneSpring GX programa pokazala je da 182 od tih gena sudjeluju u 13 različitim puteva, no ni jedan od puteva nije pokazao statistički važnu razliku u regulaciji ( $p < 0,05$ ). Iz liste navedenih gena odabrani su geni za potvrdu RT-PCR-om. Ustanovljeno je da geni Granzyme H, KLRF1, NKG7, KIR3DL3, CD244, CCR7, CD248 i FAIM3 imaju smanjen izražaj u PBMC-u u usporedbi s SFMC-om, dok su geni CD1c i CD1d

imali povećan izražaj. Za topivi CD163 (sCD163) učinjena je ELISA (engl. enzyme-linked immunosorbent assay) u plazmi 27 uzoraka prikupljenih od bolesnika s ErA-om i svih zdravih kontrola te nije uočena razlika u koncentraciji. No u sinovijalnoj tekućini bolesnika s ErA-om koncentracija sCD163 bila je znatno veća nego u plazmi istih bolesnika. Ovo je prvo istraživanje koje je pokazalo da u SFMC-u bolesnika s postavljenom dijagnozom ErA-a postoji različit izražaj gena u odnosu na PBMC istih bolesnika. Većina gena koja je pokazala razliku u izražaju povezana je s imunološkim sustavom, tako da su u SFMC-u povećan izražaj imali geni povezani s predočavanjem antigena, čišćenjem (engl. scavenger function), kemotaksijom i proteazama, a geni uključeni u funkciju NK stanica, adheziju stanica i inhibiciju apoptoze pokazali su smanjen izražaj. Nadalje, povećan izražaj CD163 gena u SFMC-u i povećana koncentracija sCD163 u sinovijalnoj tekućini upućuje na to da bi ovaj gen i njegov produkt, za koji se prije pokazalo da ima protuupalni učinak, mogli imati važnu ulogu u razvoju bolesti. Zanimljivo je da u ovom istraživanju nije otkrivena znatna razlika u izražaju gena u PBMC-u bolesnika i zdravih kontrola. To bi djelomično moglo biti prouzročeno metodama korištenim u istraživanju (izolacija RNA, pločice), a djelomično i odabranim grančnim vrijednostima (omjer izražaja  $\geq 2$ ). Osim navedenoga, u nedostatke istraživanja može se ubrojiti i heterogenost bolesnika te činjenica da su neki bolesnici bili liječeni DMARD-ovima. Nadalje, izražaj gena u bolesnika s ErA-om nije se usporedio s izražajem u bolesnika sa sličnim upalnim bolestima, poput drugih oblika JIA-e. Ipak, ovo istraživanje pokazuje da se u bolesnika s ErA-om u sinovijalnom odjeljku odvijaju imunološki procesi važni za patogenezu bolesti.

## Zaključak

Metode visoke propusnosti omogućile su povezivanje genotipa i fenotipa mnogih kroničnih bolesti, pa tako i bolesti iz skupine spondiloartritisa. Uz otprije poznatu povezanost HLA-B27 i B7 genotipa s bolestima iz ove skupine, novija istraživanja pokazala su da u razvoju bolesti važnu ulogu imaju i različiti geni izvan HLA-sustava. S obzirom na to da je poredak nukleotida u genomu samo jedan od čimbenika razvoja bolesti, istraživanja su danas sve više usmjerena i na ostale unutrašnje čimbenike koji utječu na stvaranje fenotipskih obilježja. Tako je do danas provedeno nekoliko istraživanja u kojima je ispitivan transkriptom bolesnika sa SpA-om. Zanimljivo je da ni u jednom od provedenih istraživanja nisu dobiveni isti re-

zultati, što bi moglo biti prouzročeno heterogenošću bolesnika koji su sudjelovali u istraživanjima, ali i činjenicom da su rezultati analize genskoga izražaja ovisni o stanicama iz kojih se analizira RNA, o čipovima na kojima se provodi analiza te o bioinformatičkim programima kojima se provodi analiza rezultata dobivenih na čipu. Na kraju možemo zaključiti da na razvoj bolesti iz ove skupine utječe mnoštvo različitih gena, među kojima se osobito ističu geni koji kodiraju HLA-B27 i B7 antigene, ali i geni koji sudjeluju u procesuiranju antigena te geni koji kodiraju različite citokine, zbog čega bolesti iz ove skupine predstavljaju poligeneske bolesti u kojima sudjeluju i autoinflamatorni i autoimunosni mehanizmi.

## Izjava o sukobu interesa

Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

## Literatura

1. Brown MA. Breakthroughs in genetic studies of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:132-7.
2. Choo SY. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J*. 2007;48:11-23.
3. Reveille JD, Maganti RM. Subtypes of HLA-B27: history and implications in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Adv Exp Med Biol*. 2009;649:159-76.
4. Thomas GP, Brown MA. Genetics and genomics of ankylosing spondylitis. *Immunol Rev*. 2010;233:162-80.
5. Ehrenfeld M. Geoepidemiology: the environment and spondyloarthropathies. *Autoimmun Rev*. 2010;9:A325-9.
6. Tse SM, Laxer RM. New advances in juvenile spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:269-79.
7. Thomson W, Barrett JH, Donn R, i sur. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:1183-9.
8. Stanevicha V, Eglite J, Zavadska D, i sur. HLA B27 allele types in homogeneous groups of juvenile idiopathic arthritis patients in Latvia. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2010;8:26.
9. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang JP, Taurog JD. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell*. 1990;63:1099-112.
10. Hermann E, Yu DT, Meyer zum Büschenfelde KH, Fleischer B. HLA-B27-restricted CD8 T cells derived from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Lancet*. 1993;342:646-50.
11. May E, Dorris ML, Satumtira N, i sur. CD8 alpha beta T cells are not essential to the pathogenesis of arthritis or colitis in HLA-B27 transgenic rats. *J Immunol*. 2003;170:1099-105.
12. Taurog JD, Dorris ML, Satumtira N, i sur. Spondylarthritis in HLA-B27/human beta2-microglobulin-transgenic rats is not prevented by lack of CD8. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1977-84.
13. Allen RL, O'Callaghan CA, McMichael AJ, Bowness P. Cutting edge: HLA-B27 can form a novel beta 2-microglobulin-free heavy chain homodimer structure. *J Immunol*. 1999;162:5045-8.
14. Kollnberger S, Bowness P. The role of B27 heavy chain dimer immune receptor interactions in spondyloarthritis. *Adv Exp Med Biol*. 2009;649:277-85.
15. Brown MA. Genetics of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:126-32.
16. Colbert RA, DeLay ML, Layh-Schmitt G, Sowders DP. HLA-B27 misfolding and spondyloarthropathies. *Prion*. 2009;3:15-26.
17. Goodall JC, Wu C, Zhang Y, i sur. Endoplasmic reticulum stress-induced transcription factor, CHOP, is crucial for dendritic cell IL-23 expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:17698-703.
18. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2633-43.
19. Zeng L, Lindstrom MJ, Smith JA. Ankylosing spondylitis macrophage production of higher levels of interleukin-23 in response to lipopolysaccharide without induction of a significant unfolded protein response. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3807-17.
20. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377:2127-37.
21. Reynolds TL, Khan MA. B7 crossreactive antigens in spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 1988;15:1454.
22. Cedoz JP, Wendling D, Viel JF. The B7 cross reactive group and spondyloarthropathies: an epidemiological approach. *J Rheumatol*. 1995;22:1884-90.
23. el-Zaatari FA, Taurog JD. In vitro mutagenesis of HLA-B27: single and multiple amino acid substitutions at consensus B27 sites identify distinct monoclonal antibody-defined epitopes. *Hum Immunol*. 1992;33:243-8.
24. Grubić Z, Žunec R, Čečuk-Jeličić E, Kerhin-Brkljačić V, Kaštelan A. Polymorphism of HLA-A, -B, -DRB1, -DQA1 and -DQB1 haplotypes in a Croatian population. *Eur J Immunogenet*. 2000;27:47-51.
25. Grubić Z, Kerhin-Brkljačić V, Perić P, Čečuk-Jeličić E, Žunec R, Kaštelan A. HLA-B27 subtypes in Croatian patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2001;30:51-2.
26. Harjaček M, Margetić T, Kerhin-Brkljačić V, Martinez N, Grubić Z. HLA-B\*27/HLA-B\*07 in combination with D6S273-134 allele is associated with increased susceptibility to juvenile spondyloarthropathies. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:498-504.
27. Flato B, Hoffmann-Vold AM, Reiff A, Førre Ø, Lien G, Vinje O. Long-term outcome and prognostic factors in enthesitis-related arthritis: a case-control study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3573-82.
28. Prahallad S, Glass DN. A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2008;6:11.
29. Frei R, Steinle J, Birchler T, i sur. MHC class II molecules enhance Toll-like receptor mediated innate immune responses. *PLoS One*. 2010;5:e8808.
30. Reveille JD. The genetic basis of spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70 Suppl 1:i44-50.
31. van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in



- HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum.* 1984;27:241-9.
32. Reveille JD. Genetics of spondyloarthritis--beyond the MHC. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:296-304.
33. Gu J, Märker-Hermann E, Baeten D, i sur. A 588-gene microarray analysis of the peripheral blood mononuclear cells of spondyloarthropathy patients. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:759-66.
34. Gu J, Rihl M, Märker-Hermann E, i sur. Clues to pathogenesis of spondyloarthropathy derived from synovial fluid mononuclear cell gene expression profiles. *J Rheumatol.* 2002;29:2159-64.
35. Sharma SM, Choi D, Planck SR, i sur. Insights in to the pathogenesis of axial spondyloarthropathy based on gene expression profiles. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R168.
36. Gu J, Wei YL, Wei JC, i sur. Identification of RGS1 as a candidate biomarker for undifferentiated spondylarthritis by genome-wide expression profiling and real-time polymerase chain reaction. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3269-79.
37. Duan R, Leo P, Bradbury L, Brown MA, Thomas G. Gene expression profiling reveals a downregulation in immune-associated genes in patients with AS. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1724-9.
38. Assassi S, Reveille JD, Arnett FC, i sur. Whole-blood gene expression profiling in ankylosing spondylitis shows upregulation of toll-like receptor 4 and 5. *J Rheumatol.* 2011;38:87-98.
39. Pimentel-Santos FM, Ligeiro D, Matos M, i sur. Whole blood transcriptional profiling in ankylosing spondylitis identifies novel candidate genes that might contribute to the inflammatory and tissue-destructive disease aspects. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R57.
40. Barnes MG, Aronow BJ, Luyrink LK, i sur. Gene expression in juvenile arthritis and spondyloarthropathy: pro-angiogenic ELR+ chemokine genes relate to course of arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:973-9.
41. Barnes MG, Grom AA, Thompson SD, i sur. Subtype-specific peripheral blood gene expression profiles in recent-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2102-12.
42. Golding DN. Hematology and biochemistry of ankylosing spondylitis. *Br Med J.* 1973;2:663.
43. Braun J, Bollow M, Neure L, i sur. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:499-505.
44. Myles A, Tuteja A, Aggarwal A. Synovial fluid mononuclear cell gene expression profiling suggests dysregulation of innate immune genes in enthesitis-related arthritis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:1785-9.

**Dubravka Bobek<sup>1</sup>**  
**Marija Jelušić<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Centar za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu  
Klinička bolnica Dubrava  
Zagreb • Hrvatska

<sup>2</sup>Klinika za pedijatriju Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
Klinički bolnički centar Zagreb  
Zagreb • Hrvatska

# Značenje prirodene imunosti u juvenilnom idiopatskom artritisu

## The significance of innate immunity in juvenile idiopathic arthritis

Zaprimljeno:  
**22. svibnja 2014.**  
Prihvaćeno:  
**12. kolovoza 2014.**

Adresa za dopisivanje:  
**mr. sc. Dubravka Bobek, dr. med.**  
Centar za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu  
Klinička bolnica Dubrava  
Avenija Gojka Šuška 6 • 10000 Zagreb • Hrvatska  
dubravka.bobek@hotmail.com

### Sažetak

Godinama se poremećaj stečene imunosti smatrao ključnim u imunopatogenezi juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) te su istraživanja bila usmjerena na mrežu citokina koja je uključena u stečeni imunosni odgovor. Međutim, rezultati novijih istraživanja sve više upućuju na to da poremećaj

prirodene imunosti igra važnu ulogu u patogenezi JIA te da aktivacija stanica prirodene imunosti uvelike ovisi o alarminima ili molekulama pridruženim oštećenju. Iz navedenog proizlazi da bi alarmini mogli sudjelovati u imunopatogenezi bolesti i koristiti se kao biljezi i mete liječenja JIA.

### Ključne riječi

JIA; prirodena imunost; alarmini

### Summary

For years it was thought that the disorder of adaptive immunity is critical in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis (JIA). However, the results of recent studies emphasize the importance of innate immunity and especially the role of alarmins, a group of multifunctional proteins that are released

into the intercellular space during tissue injury or inflammation, mobilizing and activating the cells of innate immunity. These data indicate that inflammation triggered by alarmins plays a role in the pathogenesis of JIA. Furthermore, alarmins may serve as inflammatory markers and targets of therapy.

### Keywords

JIA; innate immunity; alarmins

## Uvod

Jedna od temeljnih funkcija imunskog sustava jest imunološko prepoznavanje raznovrsnih patogena. Dokazivanje receptora za prepoznavanje strukturnih „predložaka” (PRR, engl. pattern recognition receptors) potpuno je promijenilo postojeće razumijevanje imunskog sustava jer je obrisalo granicu između nespecifične i specifične imunosti. Naime, receptorsko prepoznavanje molekularnih obrazaca povezanih s patogenima (PAMP, engl. pathogen associated molecular patterns) prethodi aktivaciji efektorskih mehanizama prirodene, a posredno i stečene imunosti. PAMP-i su molekule neophodne za preživljavanje patogena koje prepoznaje ograničeni broj receptora za prepoznavanje patogena (PRP, engl. pathogen-recognition receptors) koji se mogu podijeliti u ekstracelularnu skupinu receptora poput Tollu-sličnih receptora (TLR, engl. Toll-like receptors) i intracelularne receptore, u koje se uz Nodu-slične receptore (NLR, engl. Node like receptors) ubrajaju i receptori za inducirane gene putem retinoidne kiseline (RLR, engl. Rig like receptors) (1). Spomenute porodice receptora izražene su ponajprije na površini i u citoplazmi stanica prirodene imunosti, primjerice neutrofila, makrofaga i dendritičkih stanica. Interakcija receptora i ciljnih struktura aktivira

imunosne stanice koji stvaraju različite citokine i druge medijatore radi uklanjanja patogena. Makrofazi i dendritičke stanice, uz to što su efektorske stanice prirodene imunosti, predstavljaju i predočne stanice jer izražavaju molekule HLA i kostimulacijske molekule koje im omogućuju predočavanje vrlo specifičnih struktura (antigena) mikroorganizama limfocitima T i B te aktivaciju efektorskih mehanizama stečene imunosti.

Recentna istraživanja sve više upućuju na to da imunski sustav može prepoznati ne samo egzogene patogene čimbenike (PAMP) nego i endogene signale opasnosti ili molekule koje se nazivaju alarmini tj. molekule pridružene oštećenju (DAMP, engl. damage-associated molecular patterns) (2).

Provedena su brojna istraživanja o ulozi navedenih molekula DAMP u razvoju različitih bolesti, među kojima su i upalne reumatske bolesti. Noviji radovi upućuju na to da alarmini, kao medijatori prirodene imunosti (3), pridonose oštećenju sinovijalnog tkiva (slika 1). Nadalje, iako postoji tek nekoliko kliničkih istraživanja o alarminima u djece koja boluju od juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA), njihovi rezultati upućuju na to da alarmini mogu imati ulogu u patogenezi te bolesti.

## Klinička obilježja juvenilnog idiopatskog artritisa

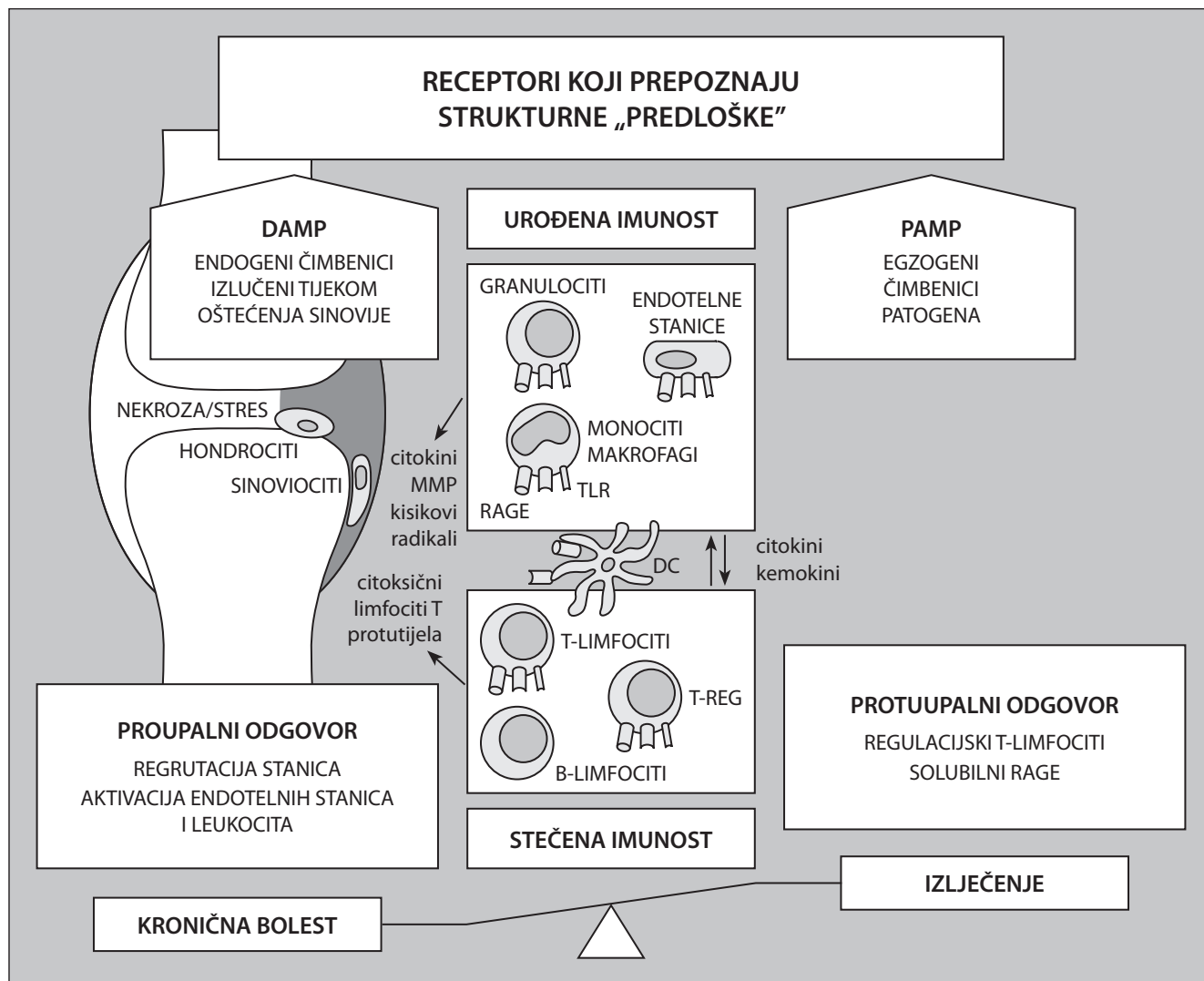
Juvenilni idiopatski artritis (JIA) skupina je sličnih bolesti koje se javljaju prije navršene 16. godine života, a obilježava ga upala jednog ili više zglobova u trajanju od najmanje šest tjedana. To je najčešća kronična upalna reumatska bolest u djece. Iako je točna učestalost bolesti nepoznata upravo zato što JIA ne predstavlja jedinstveni entitet nego više bolesti, danas se smatra da prevalencija iznosi 1 na 1000 djece. Bolest je dva puta češća u djevojčica, najčešće se javlja u predškolskoj dobi te između prve i treće godine života, a rijetko se javlja prije šestog mjeseca života (4, 5).

Američko reumatološko društvo (ACR, engl. American College of Rheumatology) i Europska liga za borbu protiv reumatizma (EULAR, engl. European League Against Rheumatism) sedamdesetih godina 20. stoljeća predložili su dvije različite klasifikacije za kronični artritis u dječjoj dobi, a koristili su se terminima „kronični” ili „reumatoidni” juvenilni artritis (6, 7). Međutim, prema međunarodnoj ligi reumatoloških udruženja (ILAR, engl. International League of Association for Rheumatology) danas se koristimo nazivom „juvenilni idiopatski artritis” (JIA). Prema navedenoj ligi, JIA obuhvaća osam bolesti koje počinju prije navršene 16. godine, a upala zgloba traje najmanje šest tjedana (sistemska tip JIA, poliartikularni tip RF-negativan, poliartikularni tip RF-pozitivan, oligoartikularni tip perzistirajući i oligoartikularni

tip prošireni, psorijatični artritis, entezitisu pridruženi artritis i drugi artritis) (8, 9). Pojedini tipovi JIA razlikuju se prema broju upalom zahvaćenih zglobova u prvih šest mjeseci bolesti te prema postojanju izvanzglobnih očitovanja bolesti. Tri glavna tipa JIA jesu oligoartikularni i poliartikularni tip te sistemska JIA. U oligoartikularnom tipu JIA tijekom prvih šest mjeseci bolesti upalom je zahvaćeno do četiri zgloba. Razlikuju se dvije podskupine: perzistirajući oligoartikularni tip, u kojeg u daljnjem tijeku bolest ostaje ograničena na četiri zgloba (u 90 do 95 % bolesnika) i prošireni oligoartikularni tip, gdje je nakon šest mjeseci bolesti zahvaćeno pet ili više zglobova (u 5 do 10 % bolesnika). Oligoartikularni tip javlja se vrlo rano, između prve i treće godine života, tri puta češće u djevojčica. Do 80 % bolesnika ima pozitivna antinuklearna protutijela (ANA) u kojih postoji najveća opasnost pojave kroničnog uveitisa. Najčešće se očituje nesimetričnom upalom velikih zglobova osobito donjih ekstremiteta, pri čemu su obično zahvaćeni koljeno i gležanj. U poliartikularnom tipu JIA upalom je zahvaćeno pet ili više zglobova tijekom prvih šest mjeseci bolesti. Približno 20 do 30 % bolesnika s JIA ima poliartikularni tip bolesti. Razlikuju se dva osnovna podtipa: poliartikularni tip s negativnim nalazom reumatoidnog faktora (RF) i poliartikularni tip s pozitivnim nalazom reumatoidnog faktora (RF) u najmanje dva uzorka se-

Slika 1. **DAMP-molekule pridonose oštećenju sinovijalnog tkiva** (prilagođeno prema referenciji 3)

Figure 1. **DAMPs contribute to synovial tissue damage** (adjusted from reference 3)



DAMP alarmini ili molekule pridružene oštećenju damage-associated molecular patterns  
 PAMP molekularni obrazac povezan s patogenima pathogen associated molecular pattern  
 TLRs Tollu-slični receptori Toll-like receptors  
 DC dendritičke stanice dendritic cells  
 PRR receptor za prepoznavanje strukturnih „predložaka“ pattern recognition receptor  
 HSPs proteini toplinskog šoka heat shock proteins  
 RAGE receptor za krajnje produkte uznapredovale glikozilacije receptor for advanced glycation end products  
 MMPs matriks metaloproteinaze matrix metalloproteinases  
 ROS reaktivni metaboliti kisika reactive oxygen species

Oslobodene DAMP-molekule kao odgovor na oštećenje stanica, infekciju ili upalu aktiviraju imunosne stanice i vaskularni endotel putem TLR i RAGE, koji predstavljaju receptore za prepoznavanje strukturnih predložaka (PRR, engl. pattern recognition receptors). Navedeni receptori integriraju DAMP ili PAMP signale, što može objasniti način na koji infekcija pridonosi egzacerbaciji artritisa. PRR-i su izraženi na fagocitima, antigen-predložnim stanicama, T-limfocitima, endotelnim stanicama, sinoviocitima, fibroblastima i hondrocitima. Upalnim procesom zahvaćena sinovija obiluje staničnim i proteinskim efektorima prirodnog imunosnog odgovora koji pridonose upali zgloba i destrukciji zglobnih struktura putem oslobađanja MMP-a, ROS ili citokina. Aktivacija PRR-a i specifična prezentacija antigena limfocitima T i B dovodi do otpuštanja citokina i proizvodnje autoreaktivnih protutijela. Citotoksični T-limfociti također pridonose upali. Prirodna i stečena imunost povezana je s mrežom kemokina i citokina koji često djeluju usporedno. Prirodni imuni mehanizmi mogu pojačavati i smanjivati upalu putem regulacijskih T-limfocita. U reumatoidnom artritisu pozitivna povratna petlja koja uključuje DAMP potiče novačenje leukocita, dovodi do rasplamsavanja upale i prouzrokuje kroničet bolesti.

Released DAMP molecules activate immune cells and vascular endothelium in response to cell damage, infection or inflammation. The contribution of infectious triggers to arthritis exacerbations may explain by both TLRs and RAGE which are like pattern recognition receptor (PRR) integrate signals from DAMPs or PAMPs. PRR are expressed on phagocytes, antigen presenting cells, T cells, endothelial cells, fibroblasts, and chondrocytes. The cellular and protein effectors of innate immune responses are abundant in inflamed synovium. Release of MMPs, ROS, or cytokines contribute to joint inflammation and to the resulting destruction of the joint cartilage and degradation of the matrix. Innate immunity and adaptive immunity are linked by a network of chemokines and cytokines often acting alternately. PRR activation and specific antigen presentation can promote an aberrant adaptive immune response involving antigen-presenting DCs. T cells and B cells release cytokines, and B cells also produce autoreactive antibodies. Cytotoxic T cells also contribute to inflammation. Innate immune mechanisms can both amplify and resolve inflammation, either by exhibiting a clearing function or through their potential to modulate adaptive immune reactions, e.g. via regulatory T cells. In rheumatoid arthritis, positive feedback loops involving DAMPs promote further leukocyte recruitment and lead to a proinflammatory amplification causing chronic disease.

ruma uzeta unutar posljednja tri mjeseca trajanja bolesti. Poliartikularni tip s negativnim nalazom RF javlja se najčešće u predškolskoj i školskoj dobi, češće u djevojčica. Klinički se očituje simetričnom upalom velikih zglobova: koljena, gležnjeva, laktova i ručnih zglobova.

Poliartikularni tip s pozitivnim nalazom RF javlja se u kasnom djetinjstvu ili adolescenciji. Ima klinička obilježja slična reumatoidnom artritisu u odraslih. Klinički se očituje kao simetrični poliartritis s erozivnim sinovitisom malih zglobova šaka i stopala. Sistemski tip

JIA javlja se podjednako u djevojčica i dječaka, najčešće između druge i šeste godine života. Definiran je artritisom koji je udružen ili kojemu prethodi intermitentna vrućica u trajanju od najmanje 2 tjedna te barem jedan od sljedećih simptoma sistemske upale: mrljasti ili makulopapulozni osip, splenomegalija ili hepatomegalija, generalizirana limfadenopatija; serozitis (pleuritis, pe-

rikarditis, peritonitis). Simptomi se intenziviraju s porastom vrućice i nerijetko su toliko izraženi na samom početku bolesti da prikriju simptome artritisa. Navedeni klinički znaci sistemskog JIA udruženi su s promjenama laboratorijskih pokazatelja kao što je granulocitoza, trombocitoza i povišeni reaktanti akutne faze u perifernoj krvi (10).

## Razlike u patogenezi artikularnih tipova JIA i sistemskog JIA

Opisana, jasno različita klinička obilježja oligo/poliartikularnog JIA usporedno sa sistemskim JIA upućuju na različitost imunopatogeneze (tablica 1) pojedinih tipova JIA (11).

### Imunopatogeneza

#### oligoartikularnog/poliartikularnog tipa JIA

Oligoartikularni i poliartikularni tip JIA smatra se antigenom prouzročenom, limfocitima posredovanom autoimunom bolešću s poremećajem stečenog imunskog sustava. Naime, smatra se da autoantigeni zglobne hrskavice, kao što je agrekan, fibrilin ili matriks-metaloproteinaza 3 (MMP3) aktiviraju autoreaktivne T-limfocite, uključujući Th1 i Th17 limfocite koji produciraju proupalne citokine IFN- $\gamma$  i IL-17. Smatra se da agrekan, kao jedna od glavnih komponenti izvanstaničnog matriksa čiji se razgradni produkti mogu detektirati u sinovijalnoj tekućini, može biti meta primarne autoreaktivnosti (12). Fibrilin također predstavlja dio izvanstaničnog matriksa i može se detektirati u sinovijalnoj membrani zdravih i bolesnih zglobova. Matriks-metaloproteinaze, ključni enzimi uključeni u remodeliranje ekstracelularnog matriksa u fiziološkim i patološkim stanjima koji mogu regulirati različita upalna stanja i procese cijeljenja (13), izraženi su u sinovijalnom tkivu JIA, ali i u zdravih ljudi i njihov izražaj korelira sa stupnjem upale (14). U oligo/poliartikularnom JIA navedeni autoantigeni aktiviraju autoreaktivne CD4+T limfocite (Th1 i Th17) i prouzročuju T-limfocitnu proliferaciju i produkciju proupalnih citokina (IFN- $\gamma$  i IL-17) (15). S druge strane, inhibicija regulacijskih T-limfocita (Treg), uključujući Foxp3+ T regulacijske limfocite i proteinima toplinskog šoka (HSPs, engl. heat-shock proteins) inducirane T regulacijske limfoci-

te, uz smanjenje protuupalnog citokina IL-10, rezultira gubitkom imune tolerancije (16, 17). Neravnoteža između autoreaktivnih Th1/Th17 i regulacijskih T-limfocita dovodi do poremećaja tolerancije T-limfocita na vlastite antigene, što pridonosi upali sinovije u oligo/poliartikularnom JIA. Prema rezultatima novijih studija, regulacijski T-limfociti kontroliranjem imunskog odgovora na vlastite i strane antigene imaju ključnu ulogu u regulaciji autoimunosti. Regulacijski T-limfociti čine samo mali dio, približno 6 do 15 % ukupnog broja CD4+ T limfocita (18). To su CD4+ limfociti koji na površini imaju receptor za IL-2 (IL-2R) alfa-lanac (CD 25), a za njihov razvoj i djelovanje obavezan je transkripcijski čimbenik Foxp3. Razina regulacijskih T-limfocita smanjena je u djece s težim tipovima JIA (prošireni oligoartikularni tip u odnosu na perzistirajući), a poremećena je i njihova funkcija te znatno slabije suprimiraju proliferaciju ostalih limfocita T (19 - 21). Smatra se da lokalna imunosupresija putem regulacijskih T-limfocita utječe na aktivnost bolesti i njezinu daljnju progresiju. Naime, povećanjem broja regulacijskih T-limfocita u upalom zahvaćenim zglobovima imunski sustav pokušava regulirati autoimunsku reakciju i upalu u ciljanim organima.

U patogenezi oligoartikularnog i poliartikularnog tipa JIA važnu ulogu ima genetska predispozicija bolesnika (22 - 24). Hipoteza o traumi, stresu, određenim imunodeficientnim stanjima, virusnim ili bakterijskim infektivnim agensima (citomegalovirus, rubelavirus, Parvo B19, Epstein-Barrov virus, crijevne bakterije) kao mogućim pokretačima kroničnog artritisa u genetski osjetljivog pojedinca vrlo je atraktivna, međutim još uvijek nije dokazana (25 - 28).

Tablica 1. **Usporedba patogeneze oligo/poliartikularnog i sistemskog JIA** (prilagođeno prema referenciji 11)

Table 1. **Comparison of the pathogenesis of oligo/polyarticular and systemic JIA** (adjusted from reference 11)

Parametar	Sistemski JIA	Oligo/poliartikularni JIA
Autoimunost	■ prirođena	■ stečena
Patogene stanice	■ fagociti	■ T-limfociti
Mehanizam	■ gubitak kontrole alternativnog puta sekrecije ■ neprimjerena aktivacija fagocita ■ autoinflamatorna bolest	■ neravnoteža između Th1/Th2 i regulacijskih T-limfocita ■ poremećaj tolerancije T-limfocita na vlastite antigene
Medijatori	■ ↑ proupalni citokini IL-1, IL-6, IL-18 ■ ↑ proupalni S100 proteini	■ ↑ proupalni citokini IFN- $\gamma$ , IL-17, TNF ■ ↓ protuupalni citokin IL-10, IL4

## Imunopatogeneza sistemskog tipa JIA

Iako nisu identificirani specifični antigeni ni autoantitijela, sistemski JIA (sJIA) zajedno s ostalim tipovima JIA ubraja se u skupinu autoimunih bolesti. Međutim, noviji podaci o patogenezi sJIA naglašavaju važnost neprimjerene kontrole prirodnog imunskog sustava kao važnog mehanizma ovog tipa JIA (29). Većina sistemskih i lokalnih obilježja sJIA, kao i sekundarne komplikacije stalno aktivne upalne bolesti, mogu se objasniti aktivacijom mreže citokina otpuštenih iz aktiviranih fagocita i endotelnih stanica. Tako, u usporedbi s oligo/poliartrikalnim tipovima JIA u kojima čimbenik tumorske nekroze (TNF, engl. tumor necrosis factor) igra središnju ulogu te se specifična blokada ovog proupalnog citokina pokazala učinkovitom u njihovu liječenju, noviji podaci upućuju na istaknutu ulogu IL-1 u bolesnika sa sJIA te na ograničeni odgovor ovog tipa JIA na anti-TNF terapiju (30, 31). Naime, IL-1 kojeg aktivno luče nekoliko tipova upalnih stanica, uključujući monocite i makrofage, djeluje na koštanu srž i stimulira granulocitopoezu rezultirajući neutrofilijom u perifernoj krvi. Nadalje, IL-1 receptori u mozgu aktiviraju termoregulaciju u hipotalamusu i dovode do vrućice. IL-1 $\beta$  također aktivira IL-1 receptore na endotelnim stanicama koje mogu prouzročiti kožni osip u sJIA i rezultirati proizvodnjom IL-6 (30, 32). S druge strane, IL-6 stimulira stanice jetre i potiče proizvodnju više proteina akutne faze kao što su C-reaktivni protein i serumski amiloid A. Serumске razine IL-6 znatno su povišene u bolesnika sa sJIA i koreliraju sa sistemskim obilježjima te bolesti, pogotovo s periodima vrućice i brojem trombocita, kao i s težinom zahvaćenosti zglobova (33). U sinovijalnoj tekućini bolesnika sa sJIA, koncentracije IL-6 su znatno veće nego u drugim tipovima JIA (34). Zaustavljen rast, povećana osteoklastogeneza i smanjena aktivnost osteoblasta može biti izazvana kronično pojačanom ekspresijom IL-6, što je prikazano na IL-6 transgeničnim miševima koji su pokazali skeletne promjene slične bolesnicima sa sJIA (35). Navedena zapažanja potvrđena su nedavnim iskustvima u liječenju bolesnika s kronično aktivnim sJIA.

Liječenje s antagonistom IL-1 receptora smanjuje klinička i laboratorijska obilježja aktivnosti bolesti u bolesnika sa sJIA koji nisu reagirali na konvencionalno liječenje, uključujući i blokatore TNF (31). Također, klinička iskustva s liječenjem antitijelima na IL-6 receptor pokazala su učinkovitost u kontroliranju aktivnosti bolesti u sJIA (36).

Osim toga, još jedan član citokinske obitelji, IL-18 pokazuje vrlo visoku koncentraciju s visokom specifičnošću za sJIA u usporedbi s drugim tipovima JIA (37).

Nadalje, sve gore navedene molekule izlučuju se tzv. alternativnim putem koji se razlikuje od klasičnog unutarstaničnog transportnog mehanizma putem endoplazmatskog retikuluma i Golgijeva kompleksa kojim se koriste drugi citokini. Ovaj put uključuje aktivaciju nukleotidnog receptora P2X7, istjecanje kalija iz stanica, što rezultira prilivom iona kalcija, aktivacijom fosfolipaza i lizosomskom egzocitozom. Aktivacija IL-1 i IL-18 započinje proteolitičkim cijepanjem neaktivnih pro-citokina multiproteinskim kompleksom zvanim inflamatom. Nekontrolirano aktiviranje inflamatom i cijepanje pro-IL-1 kaspazom-1 pokazalo se važnim molekularnim mehanizmom u različitim nasljednim autoimunim sindromima sa spontanim nastupima vrućice (38). Dakle, gubitak kontrole alternativnog puta izlučivanja nizvodno od kaspaza-1 čini se da je uključeno u otpuštanje proupalnih proteina dovodeći do upalnog procesa sJIA. U skladu s navedenim, patogeneza sJIA pokazuje više sličnosti s autoinflamatornim bolestima nego s klasičnim autoimunim bolestima vođenima antigenima.

Dominantna uloga prirodnog imunskog sustava u sJIA, nadalje, naglašena je visokim izražajem i serumskom koncentracijom alarmina iz skupine proteina koji vežu kalcij S100A8/S100A9, a koji se luče tijekom aktivacije neutrofilnih granulocita i monocita. Visoke serumске koncentracije navedenih alarmina u sJIA usko su povezane s aktivnosti bolesti (39). Čini se da je S100A12 član novog upalnog signalnog puta koji inducira ekspresiju adhezijskih molekula, kao i proupalnih citokina na endotelnim stanicama.

## Uloga alarmina kao medijatora prirodne imunosti

Alarmini su skupina strukturno različitih, multifunkcionalnih, endogenih molekula koji se pasivno otpuštaju iz nekrotičnih stanica nakon infekcije ili oštećenja tkiva ili ih rapidno izlučuju stimulirani leukociti i epitelne stanice. Ako nema oštećenja tkiva ili infekcije, alarmini imaju brojne fiziološke uloge unutar stanice. Međutim, nakon što su jednom otpušteni u međustanični prostor, alarmini djeluju kao citokini i aktiviraju stanice prirodne imunosti te regrutiraju stanice koje prezentiraju antigen putem prepoznavanja receptora za molekularne obrasce, primjerice receptora sličnih Toll-u (TLR, engl. Toll-like receptors) (1). Ključna je sposobnost alarmina da pojačavanjem prirodnog imunog odgovora kroz

utjecaj na stanice koje prezentiraju antigen, posredno djeluju na stečenu imunost te povezuju prirodni i stečeni krak imunskog odgovora (40).

U alarminsku obitelj ubrajaju se brojni članovi, kao što je protein visoke pokretljivosti iz skupine 1 (HMGB1, engl. high mobility group box 1 protein), proteini iz skupine S100 koji vežu kalcij (npr. S100A8, S100A9 i S100A12, engl. calcium-binding proteins), proteini toplinskog šoka, neki citokini npr. IL-1 $\alpha$  i IL-33, fibrile amiloida- $\beta$ , hijaluronski fragmenti (41). Smatra se da alarmini sudjeluju u imunopatogenezi brojnih upalnih reumatskih bolesti, kao što je reumatoidni artritis (42), sistemski eritemski lupus (43), Kawasakijev vaskulitis (44), dermatomiozitis (45) i

Sjogrenov sindrom (46), također sepsa (47), ateroskleroza (48) te psorijaza (49). Dosadašnja istraživanja utvrdila su da alarmini svoje učinke ostvaraju preko receptora za krajnje produkte uznapredovale glikozilacije (RAGE, engl. receptor for advanced glycation end products) te preko TLR-a (TLR2, TLR4 i TLR9) (50).

Do danas su opisane brojne uloge alarmina, među kojima se ističe ne samo pojačavanje nego i podržavanje upalnog procesa. Naime, alarmini regrutiraju nezrele dendritične stanice (DCS) koje prenose antigene do sekundarnih limfnih organa gdje ih prezentiraju naivnim T-limfocitima i induciraju stečeni imunski odgovor (51). Nadalje, perzistentno oslobađanje alarmina regulira izražavanje molekule MHC tipa 1 i 2 te prezentaciju antigena, kao i nekontroliranu proliferaciju T-limfocita dovodeći do rasplamsavanja upale.

Rezultati recentnih istraživanja upućuju na to da su u upalnim artritima u ljudi alarmini S100A8, S100A9 izraženi na fagocitima unutar zahvaćenih zglobova (52). Oni aktiviraju endotel, regrutiraju i stimuliraju imune stanice kao što su makrofazi na produciranje proupalnih citokina, uključujući TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$ , i pokazuju citotoksične učinke koji dovode do razaranja zglobnih struktura (53). U različitim upalnim artritima pokazalo se da serumske koncentracije

alarmina S100A8/S100A9 bolje koreliraju s aktivnosti bolesti i destrukcijom zgloba nego klasični pokazatelji upale. Navedeno je vjerojatno prouzročeno lokalnim izražavanjem i otpuštanjem alarmina u izravnom odgovoru na oštećenje tkiva (54). Osim toga, serumski S100A8/S100A9 alarmini mogu precizno prikazati težinu bolesti i odgovor na liječenje (55) te predvidjeti recidiv bolesti, kliničku i radiološku progresiju, kao što je razvoj erozivne bolesti (56) i progresija oštećenja zglobova (57).

Nadalje, noviji radovi usmjereni su na istraživanje mogućnosti farmakološke intervencije u mreži alarmina kao novog biološkog liječenja JIA. Naime, unatoč tome što posljednjih godina dolazi do sve većeg napretka ne samo u razumijevanju imunopatogeneze nego i u mogućnostima liječenja JIA, ipak još uvijek nema jedinstvenog ni optimalnog načina liječenja ove dječje bolesti.

Zaključno, JIA nije benigna bolest, što potvrđuje podatak da određeni broj bolesne djece ulazi u odraslu dob s perzistentno aktivnom bolešću, a također određeni broj djece razvije teški tjelesni invaliditet. Stoga se u novije vrijeme s velikim zanimanjem iščekuju rezultati istraživanja alarmina koji sudjeluju u upalnoj kaskadi prirodne imunosti te bi mogli predstavljati potencijalnu terapijsku metu napose sistemskog tipa JIA.

## Izjava o sukobu interesa

Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

## Literatura

1. Kawai T, Akira S. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Int Immunol*. 2009;21:317-37.
2. Lukić IK, Jelušić-Dražić M, Kovačić N, Grčević D. Damage-associated molecular patterns - emerging targets for biologic therapy of childhood arthritides. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2009;8:139-45.
3. Foell D, Wittkowski H, Rot J. Mechanisms of disease: a 'DAMP' view of inflammatory arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3:382-90.
4. Woo P, Wedderburn LR. Juvenile chronic arthritis. *Lancet*. 1998;351:969-73.
5. Woo P. Systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, management, and outcome. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2:28-33.
6. Brewer EJ Jr, Bass J, Baum J, i sur. Current proposed revision of JRA criteria. JRA criteria subcommittee of the diagnostic and therapeutic criteria committee of the American Rheumatism Section of the Arthritis Foundation. *Arthritis Rheum*. 1977;20:195-9.
7. Wood PH. Nomenclature and classification of arthritis in children. U: Munthe E, urednik. *The care of rheumatic children*. Basel: European League Against Rheumatism; 1978. str. 47-50.
8. Petty RE, Southwood TR, Baum J, i sur. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol*. 1998;25:1991-4.
9. Brewer EJ, Bass JC, Cassidy TJ. Criteria for the classification of juvenile rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis*. 1973;23:712-9.
10. Jelušić M. Juvenilni idiopatski artritis. U: Jelušić M, Malčić I, i sur. *Pedijatrijska reumatologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 160-81.
11. Lin YT, Wang CT, Gershwin ME, Chiang BL. The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs. systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2001;10:482-9.
12. Poole AR, Ionescu M, Swan A, Dieppe PA. Changes in cartilage metabolism in arthritis are reflected by altered serum and synovial fluid levels of the cartilage proteoglycan aggrecan. Implications for pathogenesis. *J Clin Invest*. 1994;94:25-33.
13. Parks WC, Wilson CL, Lopez-Boado YS. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2004;4:617-29.
14. Gattorno M, Gerloni V, Morando A, i sur. Synovial membrane expression of matrix metalloproteinases

- and tissue inhibitor 1 in juvenile idiopathic arthritides. *J Rheumatol.* 2002;29:1774-9.
15. Kamphuis S, Hrafnkelsdottir K, Klein MR, i sur. Novel self-epitopes derived from aggrecan, fibrillin, and matrix metalloproteinase-3 drive distinct autoreactive T-cell responses in juvenile idiopathic arthritis and in health. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:178.
  16. de Graeff-Meeder ER, van Eden W, Rijkers GT, i sur. Juvenile chronic arthritis: T cell reactivity to human HSP60 in patients with a favorable course of arthritis. *J Clin Invest.* 1995;95:934-40.
  17. de Kleer IM, Wedderburn LR, Taams LS, i sur. CD4+CD25bright regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis. *J Immunol.* 2004;172:6435-43.
  18. Langier S, Sade K, Kivity S. Regulatory T cells: the suppressor arm of the immune system. *Autoimmun Rev.* 2010;10:112-5.
  19. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science.* 2003;299:1057-61.
  20. Vukmanovic-Stejić M, Zhang Y, Cook JE, i sur. Human CD4+ CD25hi Foxp3+ regulatory T cells are derived by rapid turnover of memory populations in vivo. *J Clin Invest.* 2006;116:2423-33.
  21. Horwitz DA, Zheng SG, Gray JD. Natural and TGF-beta-induced Foxp3(+)/CD4(+)/CD25(+) regulatory T cells are not mirror images of each other. *Trends Immunol.* 2008;29:429-35.
  22. Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2261-8.
  23. Prahalad S. Genetics of juvenile idiopathic arthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:588-94.
  24. Thomson W, Donn R. Juvenile idiopathic arthritis genetics-what's new? What's next? *Arthritis Res.* 2002;4:302-6.
  25. Shoenfeld Y, Blank M, Abu-Shakra M, i sur. The mosaic of autoimmunity: prediction, autoantibodies, and therapy in autoimmune diseases - 2008. *Isr Med Assoc J.* 2008;10:13-9.
  26. Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G, Stojanovich L, i sur. The mosaic of autoimmunity: hormonal and environmental factors involved in autoimmune diseases - 2008. *Isr Med Assoc J.* 2008;10:8-12.
  27. Zandman-Goddard G, Berkun Y, Barzilai O, i sur. Neuropsychiatric lupus and infectious triggers. *Lupus.* 2008;17:380-4.
  28. Zandman-Goddard G, Berkun Y, Barzilai O, i sur. Exposure to Epstein-Barr virus infection is associated with mild systemic lupus erythematosus disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173:658-63.
  29. Frosch M, Roth J. New insights in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol (Oxford).* 2008;47:121-5.
  30. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, i sur. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1093-101.
  31. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med.* 2005;201:1479-86.
  32. Dinarello CA. Blocking IL-1 in systemic inflammation. *J Exp Med.* 2005;201:1355-9.
  33. De Benedetti F, Massa M, Robbioni P, Ravelli A, Burgio GR, Martini A. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1991;34:1158-63.
  34. De Benedetti F, Pignatti P, Gerloni V, i sur. Differences in synovial fluid cytokine levels between juvenile and adult rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1997;24:1403-9.
  35. De Benedetti F, Rucci N, Del Fattore A, i sur. Impaired skeletal development in interleukin-6-transgenic mice. A model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3551-63.
  36. Woo P, Wilkinson N, Prieur AM. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:1281-8.
  37. Jelušić M, Lukić IK, Tambić-Bukovac L, i sur. Interleukin-18 as a mediator of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1332-4.
  38. Tschopp J, Martinon F, Burns K. NALPs: a novel protein family involved in inflammation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003;4:95-104.
  39. Foell D, Roth J. Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3762-71.
  40. Bianchi ME, Manfredi AA. High-mobility group box 1 (HMGB1) protein at the crossroads between innate and adaptive immunity. *Immunol Rev.* 2007;220:35-46.
  41. Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, i sur. Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest.* 2012;122:2711-9.
  42. Odink K, Cerletti N, Brügggen J, i sur. Two calcium-binding proteins in infiltrate macrophages of rheumatoid arthritis. *Nature.* 1987;330:80-2.
  43. Urbonaviciute V, Fürnrohr BG, Meister S, i sur. Induction of inflammatory and immune responses by HMGB1-nucleosome complexes: implications for the pathogenesis of SLE. *J Exp Med.* 2008;205:3007-18.
  44. Wittkowski H, Hirono K, Ichida F, i sur. Acute Kawasaki disease is associated with reverse regulation of so-



- luble receptor for advance glycation end products and its proinflammatory ligand S100A12. *Arthritis Rheum.* 2007;56:4174-81.
45. Ulfgren AK, Grundtman C, Borg K, i sur. Down-regulation of the aberrant expression of the inflammation mediator high mobility group box chromosomal protein 1 in muscle tissue of patients with polymyositis and dermatomyositis treated with corticosteroids. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1586-94.
46. Ek M, Popović K, Harris HE, Naclér CS, Wahren-Herlenius M. Increased extracellular levels of the novel proinflammatory cytokine high mobility group box chromosomal protein 1 in minor salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2289-94.
47. Yang H, Ochani M, Li J, i sur. Reversing established sepsis with antagonists of endogenous high-mobility group box 1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:296-301.
48. Porto A, Palumbo R, Pieroni M, i sur. Smooth muscle cells in human atherosclerotic plaques secrete and proliferate in response to high mobility group box 1 protein. *FASEB J.* 2006;20:2565-6.
49. Zenz R, Eferl R, Kenner L, i sur. Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of Jun proteins. *Nature.* 2005;437:369-75.
50. Areschoug T, Gordon S. Pattern recognition receptors and their role in innate immunity: focus on microbial protein ligands. *Contrib Microbiol.* 2008;15:45-60.
51. Yang D, Tewary P, de la Rosa G, Wei F, Oppenheim JJ. The alarmin functions of high-mobility group proteins. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1799:157-63.
52. Fosch M, Strey A, Vogl T, i sur. Myeloid-related proteins 8 and 14 are specifically secreted during interaction of phagocytes and activated endothelium and are useful markers for monitoring disease activity in pauci-articular-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:628-37.
53. van Lent PL, Grevers L, Blom AB, i sur. Myeloid-related proteins S100A8/S100A9 regulate joint inflammation and cartilage destruction during antigen-induced arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1750-8.
54. Hammer HB, Odegard S, Fagerhol MK, i sur. Calprotectin (a major leucocyte protein) is strongly and independently correlated with joint inflammation and damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1093-7.
55. Foell D, Ichida F, Vogl T, i sur. S100A12 (EN-RAGE) in monitoring Kawasaki disease *Lancet.* 2003;361:1270-2.
56. Liao H, Wu J, Kuhn E, i sur. Use of mass spectrometry to identify protein biomarkers of disease severity in the synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3792-803.
57. Hammer HB, Ødegård S, Syversen SW, i sur. Calprotectin (a major S100 leucocyte protein) predicts 10-year radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:150-4.

Joško Mitrović<sup>1</sup>  
Silva Pukšić<sup>1</sup>  
Ivica Horvatić<sup>2</sup>  
Vesna Sredoja Tišma<sup>3</sup>  
Stela Bulimbašić<sup>4</sup>  
Jadranka Morović-Vergles<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju  
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
Klinička bolnica Dubrava  
Zagreb • Hrvatska

<sup>2</sup>Zavod za nefrologiju i dijalizu  
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
Klinička bolnica Dubrava  
Zagreb • Hrvatska

<sup>3</sup>Kabinet za dermatovenerologiju  
Klinička bolnica Dubrava  
Zagreb • Hrvatska

<sup>4</sup>Klinički zavod za patologiju  
Klinička bolnica Dubrava  
Zagreb • Hrvatska

## **Prikaz bolesnice s Henoch-Schönleinovom purpurom i kasnom pojavom nekrotizirajućeg glomerulonefritisa**

### **Henoch-Schönlein purpura with late-onset necrotising glomerulonephritis - a case report**

Zaprimljeno:  
**20. veljače 2014.**  
Prihvaćeno:  
**4. travnja 2014.**

Adresa za dopisivanje:  
**dr. sc. Joško Mitrović, dr. med.**  
Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju  
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
Klinička bolnica Dubrava  
Avenija Gojka Šuška 6 • 10000 Zagreb • Hrvatska  
josko.mitrovic@kdbd.hr

#### **Sažetak**

Henoch-Schönlein purpura (HSP) najučestaliji je oblik sistemskog vaskulitisa u djece, dok je u odraslih rijedak. Klinički se HSP očituje palpabilnom purpurom bez trombocitopenije i/ili koagulopatije, artritism/artralgijama, bolovima u trbuhu i/ili oštećenjem bubrega. U odraslih bolesnika u usporedbi s pedijatrijskim bubrežna

bolest općenito je težeg tijeka, a manifestacije bubrežnog oštećenja najčešće se javljaju u razdoblju od nekoliko dana do mjesec dana od pojave prvih znakova bolesti.

U radu smo prikazali 22-godišnju bolesnicu s kožnim vaskulitičnim promjenama i artralgijama u koje je nakon osam tjedana od prvih simptoma prvi put u nalazu urina

zabilježena eritrociturija i proteinurija, a biopsijom bubrega utvrđen je nekrotizirajući glomerulonefritis s IgA depositima. Započeto je liječenje visokim dozama glukokortikoida uz postupno snižavanje doze i postignuta je potpuna remisija bubrežne bolesti.

Iz prikaza ove bolesnice zaključujemo da je u bolesnika s HSP-om potrebno praćenje funkcije unutarnjih organa zbog mogućnosti razvoja teškog bubrežnog oštećenja koje se može očitovati i nekoliko mjeseci nakon pojave prvih simptoma bolesti.

## Ključne riječi

Henoch-Schönleinova purpura; vaskulitis; glomerulonefritis

## Summary

Henoch-Schönlein purpura (HSP) is the most common systemic vasculitis in children, while it is rare in adults. Typical clinical manifestations include palpable purpura without thrombocytopenia and/or coagulopathy, arthritis/arthralgia, abdominal pain, and/or renal involvement. In adulthood the disease tends to be more serious than in children, with renal manifestations developing over a period of several days to one month after initial symptoms.

In this article we present a 22-year-old female patient with cutaneous vasculitis and arthralgia, in whom renal

disease developed 8 weeks after disease onset with microscopic hematuria and proteinuria in urinalysis. Renal biopsy subsequently performed revealed focal necrotizing glomerulonephritis with IgA deposits. The patient was treated with high dose methylprednisolone followed by gradual tapering, which induced complete remission of the disease.

In conclusion, patients with HSP should be carefully monitored for systemic involvement, since serious renal disease can develop even as late as two months after disease onset.

## Keywords

Henoch-Schönlein purpura; vasculitis; glomerulonephritis

## Uvod

Henoch-Schönlein purpura (HSP) ili IgA vaskulitis najučestaliji je oblik sistemskog vaskulitisa u djece (1). Oko 90 % HSP-a javlja se u djece, dok je u odraslih bolest rijetka (2). Klinički se HSP očituje palpabilnom purpurom bez trombocitopenije i/ili koagulopatije, artritism/arthralgijama, bolovima u trbuhu i/ili oštećenjem bubrega (3, 4). Etiologija nije poznata, ali se smatra da važnu ulogu kod osoba s genetskom predispozicijom u stvaranju IgA-imunokompleksa i njihovom taloženju u stijenkama malih krvnih žila imaju i vanjski čimbenici (virusi i bakterije) koji aktiviraju imunostni sustav (5).

Kod adolescenata i odraslih bolesnika, u usporedbi s pedijatrijskim, bubrežna bolest općenito je težeg tijeka, nerijetko je povezana s razvojem nefrotskog sindroma i

bubrežne insuficijencije, pa u većine bolesnika zahtijeva liječenje primjenom imunosupresiva (2, 6, 7, 8). Kliničko-laboratorijske manifestacije bubrežnog oštećenja najčešće se javljaju u razdoblju od nekoliko dana do mjesec dana od pojave prvih znakova bolesti (2, 9, 10).

Dijagnoza HSP glomerulonefritisa zasniva se na patohistološkom nalazu bioptata bubrega u kojem se na imunofluorescentnoj mikroskopiji utvrde IgA depoziti.

U liječenju HSP glomerulonefritisa primjenjuju se visoke doze glukokortikoida (11, 12), a u izostanku odgovora mogu se primijeniti imunosupresivi kao što je ciklofosamid, ciklosporin, azatioprin (13–16), čija učinkovitost nije do kraja dokazana. Povremeno se primjenjuje postupak plazmafereze (17) i/ili imunoglobulini intravenski (18).

## Prikaz bolesnice

Dvadesetdvostrana bolesnica hospitalizirana je zbog purpura donjih ekstremiteta, praćene arthralgijama i nespecifičnim bolovima u trbuhu. Bolesnica do tada nije teže bolovala i nije uzimala lijekove. Anamnestički nije bilo nedavnih infekcija, febriliteta, proljeva ili hematurije. U statusu na donjim udovima bile su prisutne palpabilne purpurične morfe simetrične distribucije. Mali

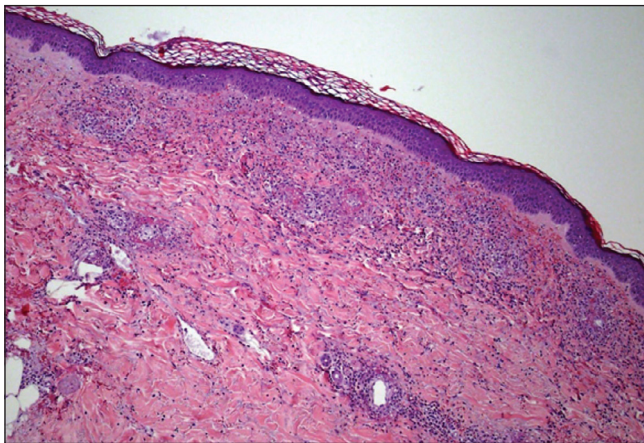
zglobovi šaka i koljena bili su bolni na palpaciju, koljena otečena, a trbuh bolan na duboku palpaciju. Ostali fizikalni status bio je uredan.

U laboratorijskim nalazima kompletna krvna slika, sedimentacija eritrocita, C-reaktivni protein, rutinski biokemijski nalazi, koagulogram, kompletni urin i proteini u 24-satnom urinu bili su uredni. Okultno krvarenje

u stolici, hormoni štitnjače, brisovi ždrijela, nosa, uretre i cerviksa bili su uredni, kao i serologija na bakterijske i virusne infekcije (*Chlamydia trachomatis*, *Borrelia burgdorferi*, Herpes virus 1 i 2, HIV, virusi hepatitisa A, B, C, Citomegalovirus, Epstein-Barrov virus, Parvovirus B 19). Imunološki parametri bili su također u referentnim vrijednostima (antinuklearni faktor, protutijela na dvolančanu dezoksiribonukleinsku kiselinu, protutijela na ekstraktibilne nuklearne antigene, serumski komplement, krioglobulini, reumatoidni faktori, antineutrofilna citoplazmatska protutijela, antikardiolipinska protutijela, serumski imunoglobulini IgM, IgG, IgA i IgE).

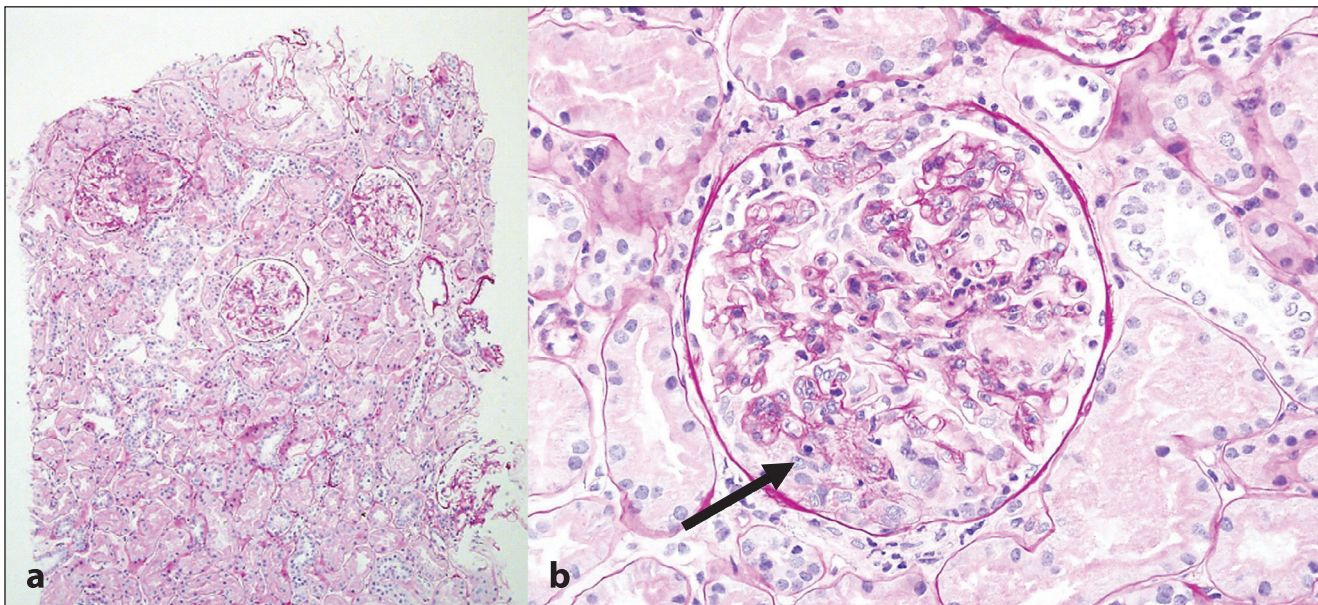
Slika 1. **Svjetlosna mikroskopija: leukocitoklastični vaskulitis s fibrinoidnom nekrozom malih krvnih žila površinskog i dubokog dijela dermisa (hematoksilin i eozin bojenje, × 200)**

Figure 1. **Light microscopy: leukocytoclastic vasculitis with fibrinoid necrosis of small blood vessels of superficial and deep dermal plexus (hematoxylin/eosin stain, × 200)**



Slika 2. **Svjetlosna mikroskopija (PAS bojenje, × 200): a) fokalno segmentalni nekrotizirajući glomerulonefritis sa segmentalnim nekrozama i segmentalnim celularnim polumjesecima u 4 od 30 (13%) glomerula; b) segmentalna endokapilarna proliferacija i segmentalna nekroza i celularni polumjesec (strelica)**

Figure 2. **Light microscopy (PAS stain, × 200): a) focal segmental necrotising glomerulonephritis with segmental necroses and segmental cellular crescents in 4/30 (13%) glomeruli; b) segmental endocapillary proliferation, segmental necrosis, and a cellular crescent (arrow)**



EKG nalaz, radiološka snimka srca i pluća te ultrazvuk abdomena bili su uredni.

Učinjena je biopsija kožnih promjena kojom su se u koriumu i potkožnom masnom tkivu prikazale veće nakupine eritrocita izvan krvožilnih prostora. Pored toga, stijenke manjih krvnih žila obilno su bile prožete upalnim stanicama, pretežno granulocitima, mjestimice s potpunom opstrukcijom lumena, a vidjele su se i nakupine amorfnog eozinofilnog materijala. U bazalnom dijelu bile su prisutne veće nakupine raspalih granulocita i eritrocita (nekroza) te je patohistološki nalaz odgovarao leukocitoklastičnom vaskulitisu otvorene etiologije (slika 1).

Započeta je terapija metilprednizolonom u dozi od 32 mg dnevno uz redukciju doze za 4 mg svakih 5 dana do doze održavanja od 16 mg dnevno.

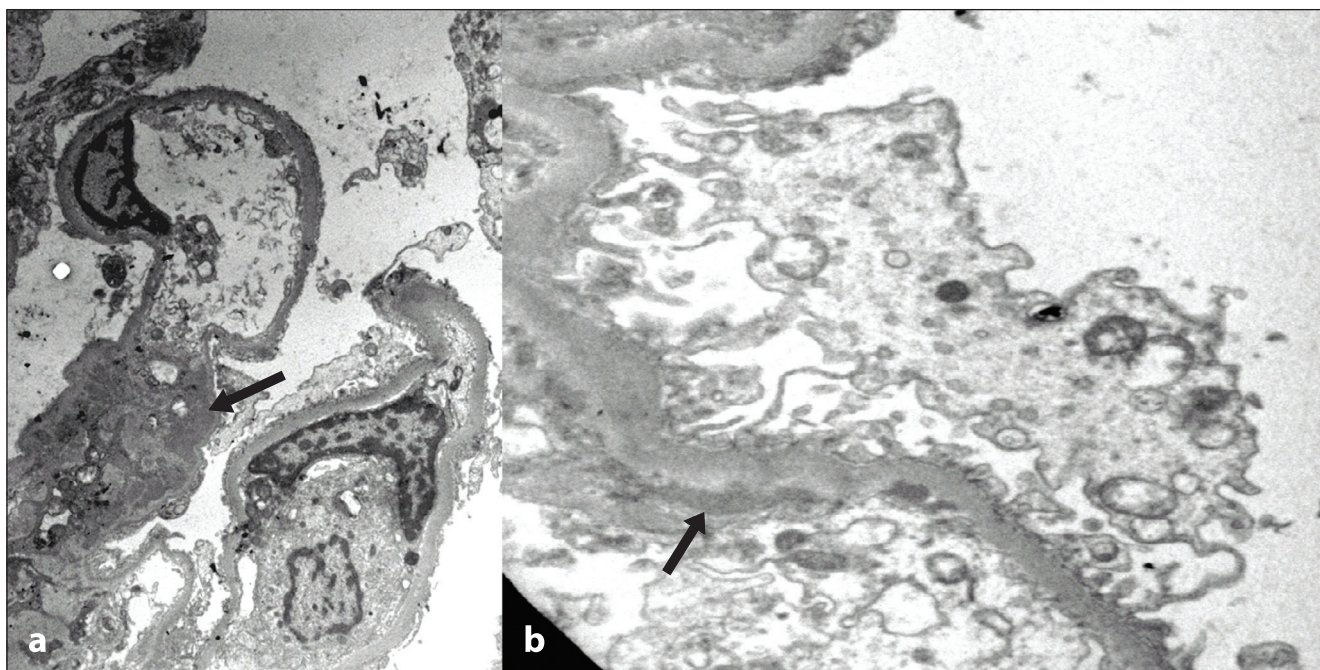
Na ambulantnim kontrolama nakon dva odnosno četiri tjedna po otpustu iz bolnice (četiri odnosno šest tjedana od početka prvih simptoma), bolesnica je bila bez subjektivnih tegoba, došlo je do regresije kožnih promjena, laboratorijski nalazi i dalje su bili uredni, kao i nalaz kompletnog urina. Bolesnica je uzimala metilprednizolon u dozi od 16 mg.

Na ambulantnoj kontroli osam tjedana od početka simptoma, kožne promjene potpuno su regredirale, a laboratorijski nalazi bili su uredni, osim nalaza urina u kojem je zabilježena blaža eritrociturija (5 do 6 eritrocita u vidnom polju) i proteinurija 1+.

Na pregledu nakon tjedan dana (odnosno 9 tjedana od početka simptoma) u kontrolnom nalazu urina zabilježena je progresija proteinurije (proteini su bili 2+), a u

Slika 3. Elektronska mikroskopija ( $\times 5000$ ): kora bubrega s jednim glomerulom: a) paramezangijski imuni depoziti (strelica); b) subendotelni imuni depoziti (strelica)

Figure 3. Electron microscopy ( $\times 5000$ ): renal cortex with one glomerulus: a) paramesangial immune deposits (arrow); b) subendothelial immune deposits (arrow)



sedimentu urina bilo je 6 do 8 eritrocita po vidnom polju, dok je urinokultura bila sterilna.

Bolesnica je ponovno hospitalizirana. Zbog patološkog nalaza urina određeni su proteini u 24-satnom urinu koji su se kretali u rasponu od 0,6 do 1 g u 24 sata, klirens kreatinina bio je uredan, a u sedimentu urina eritrocita je bilo do 10 po vidnom polju. To je bio razlog za biopsiju bubrega. Patohistološki nalaz biopsije bubrega na razini svjetlosne i imunofluorescentne mikroskopije upućivao je na fokalno segmentalni nekrotizirajući glomerulonefritis sa segmentalnim nekrozama i segmentalnim celularnim polumjesecima u 4 od 30 (13%) glomerula (slika 2) te izrazitim pozitivitetom na IgA u imunofluorescentnoj mikroskopiji.

Naknadno pristigao nalaz elektronske mikroskopije kore bubrega s jednim glomerulom pokazao je na ultratankim prerezima u glomerulu nešto širi mezangij koji je sadržavao brojne većim dijelom paramezangijski smještene

imune depozite. Glomerularne bazalne membrane mjestimice su bile nabrane, u područjima s otvorenim kapilarama u lumenu se vidio nabubreni endotel te rijetke upalne stanice. Žarišno su bili vidljivi sitni subendotelni imuni depoziti (slika 3).

Bolesnica je liječena pulsevima metilprednizolona u dozi od 500 mg dnevno tijekom tri dana, potom je nastavljeno liječenje u dozi od 1 mg/kg tjelesne težine kroz dva mjeseca, a nakon toga je postupno snižavana doza lijeka. Ukupno trajanje liječenja metilprednizolonom bilo je 5 mjeseci.

Nakon trodnevne pulsne terapije prati se smanjenje 24-satne proteinurije za 50%, a nalaz sedimenta urina bio je uredan. Nakon 4 mjeseca liječenja, 24-satna proteinurija, sediment urina i bubrežna funkcija bili su potpuno uredni – postignuta je remisija bubrežne bolesti.

Tijekom sljedeća 24 mjeseca ambulantnog praćenja bolesnica nije imala subjektivnih tegoba ni elemenata egzacerbacija kožne ili bubrežne bolesti.

## Rasprava

HSP jedan je od oblika kožnog vaskulitisa koji prema patohistološkim obilježjima najčešće odgovara leukocitoklastičnom vaskulitisu. Kao i ostali oblici leukocitoklastičnog vaskulitisa, HSP najčešće zahvaća male krvne žile površinskog dijela dermisa, ali može zahvatiti i veće muskularne krvne žile koje se nalaze u dubokim dijelovima dermisa i u subkutanom tkivu (19). Kožne promjene u korelaciji su s veličinom zahvaćenih krvnih žila, odnosno s ekstenzijom krvnih žila u dermisu. Vaskulitis malih krvnih žila koje se nalaze u površinskim dije-

lovima dermisa klinički se očituje petehijama i manjim eritematoznim infiltratima, dok kod pandermalnog vaskulitisa malih krvnih žila mogu biti prisutne hemoragične bule, a kod zahvaćenosti muskularnih krvnih žila dubokog dermisa i subkutanog tkiva moguća je i pojava nodusa, livedo racemosa i gangrenoznih promjena (19). U naše bolesnice klinički je dominirala palpabilna purpura koja bi prema svojim kliničkim obilježjima ponajprije upućivala na vaskulitis malih površinskih krvnih žila dermisa.

U patohistološkom nalazu bioptata kože, međutim, uz elemente površinskog vaskulitisa, prikazane su i vaskulitične promjene u subkutanom tkivu, što je upućivalo i na moguću zahvaćenost većih krvnih žila. Široka laboratorijska obrada, radiološka i ultrazvučna dijagnostika učinjena na početku bolesti, nije pokazala znakove oštećenja unutarnjih organa.

Započeto je liječenje glukokortikoidima u niskim dozama. Prema podacima iz literature, bubrežno oštećenje zbog HSP-a najčešće nastaje nakon nekoliko dana do jednog mjeseca od pojave bolesti (2, 9, 10). U naše bolesnice u početku nije bilo znakova bubrežnog oštećenja (nalazi ureje, kreatinina, kompletnog urina, klirensa kreatinina i proteina u 24-satnom urinu bili su uredni).

Tijekom daljnjeg praćenja bolesnice, u osmom tjednu od prvih simptoma bolesti prvi put je zabilježena u nalazu urina eritrociturija i proteinurija. U to vrijeme u bolesnice je došlo do potpune regresije kožnih promjena. Valja naglasiti da je cijelo vrijeme bolesnica bila na glukokortikoidima u niskim dozama. Međutim, prema podacima iz literature niske doze glukokortikoida bitno ne utječu na razvoj bubrežnog oštećenja (9, 13, 14). Stoga možemo zaključiti da je bubrežno oštećenje u naše bolesnice bila kasna manifestacija HSP-a. Klinička slika kožnih promjena nije uvijek u izravnoj korelaciji s težinom bubrežnog

oštećenja (19), kao što je to slučaj i kod naše bolesnice. Valja istaći da je nalaz biopsije kože u naše bolesnice pokazao teži oblik leukocitoklastičnog vaskulitisa sa zahvaćenim cijelim slojem dermisa, ali i subkutanog tkiva, što je upućivalo na teži oblik bolesti. U liječenju glomerulonefritisa primijenili smo visoku pulsnu dozu metilprednizolona, nakon čega smo pratili regresiju bubrežnog oštećenja uz redukciju proteinurije za 50% te normalizaciju sedimenta urina. Dodatna citotoksična i imunosupresivna terapija kod naše bolesnice nije bila potrebna, a prema podacima iz literature glukokortikoidi predstavljaju terapijski izbor, a učinkovitost drugih imunosupresivnih lijekova nije potpuno dokazana (11 - 16).

Liječenje metilprednizolonom nastavljeno je u dozi od 1 mg/kg tjelesne težine tijekom dva mjeseca. S obzirom na postignutu remisiju bubrežne bolesti, dozu smo postupno snižavali do potpunog isključenja lijeka. Liječenje je ukupno trajalo pet mjeseci.

Zaključno, valja istaknuti da je u bolesnika s HSP-om potrebno redovito pratiti funkciju unutarnjih organa (posebice bubrega) zbog mogućeg razvoja teškog bubrežnog oštećenja, kao što je bio slučaj u naše bolesnice, a koje se može očitovati i nekoliko mjeseci nakon početka bolesti, odnosno regresije kožnih i zglobnih manifestacija.

## Izjava o sukobu interesa

Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

## Literatura

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, i sur. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1-11.
2. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum.* 1997;40:859-64.
3. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, i sur. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1114-21.
4. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, i sur. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:798-806.
5. Davin JC. Henoch-Schönlein purpura nephritis: pathophysiology, treatment, and future strategy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:679-89.
6. Kellerman PS. Henoch-Schönlein purpura in adults. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:1009-16.
7. Uppal SS, Hussain MA, Al-Raqum HA, i sur. Henoch-Schönlein's purpura in adults versus children/adolescents: A comparative study. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(2 Supl 41):S26-30.
8. Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schönlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1271-8.
9. Cameron JS. Henoch-Schönlein pupura: clinical presentation. *Contrib Nephrol.* 1984;40:246-9.
10. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1999;78:395-409.
11. Niaudet P, Habib R. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schönlein-Henoch purpura nephritis. *Pediatr Nephrol.* 1998;12:238-43.
12. Balow JE. Renal vasculitis. *Kidney Int.* 1985;27:954-64.
13. Tarshish P, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Henoch-Schönlein purpura nephritis: course of disease and efficacy of cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:51-6.
14. Pillebout E, Alberti C, Guillevin L, Ouslimani A, Thervet E; CESAR study group. Addition of cyclophosp-

- hamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch-Schönlein Purpura. *Kidney Int.* 2010;78:495-502.
15. Park JM, Won SC, Shin JI, Yim H, Pai KS. Cyclosporin A therapy for Henoch-Schönlein nephritis with nephrotic-range proteinuria. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:411-7.
16. Bergstein J, Leiser J, Andreoli SP. Response of crescentic Henoch-Schönlein purpura nephritis to corticosteroid and azathioprine therapy. *Clin Nephrol.* 1998;49:9-14.
17. Kauffmann RH, Houwert DA. Plasmapheresis in rapidly progressive Henoch-Schönlein glomerulonephritis and the effect on circulating IgA immune complexes. *Clin Nephrol.* 1981;16:155-60.
18. Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatte Y, et al. High-dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Ann Intern Med.* 1994;120:476-84.
19. Carlson JA. The histological assessment of cutaneous vasculitis. *Histopathology.* 2010;56:3-23.

## **Prijedlog nove nomenklature lijekova koji mijenjaju tijek upalne reumatske bolesti**

Tijekom niza godina reumatolozi su upotrebljavali izraz *lijekovi koji mijenjaju tijek upalne reumatske bolesti* (engl. disease-modifying antirheumatic drugs, skraćenica DMARD) da bi istaknuli činjenicu kako ti lijekovi utječu na prirodan tijek bolesti, osobito reumatoidnog artritisa. Lijekovi iz skupine DMARD inhibiraju oštećenje zgloba, potiskuju odgovor akutne faze, smanjuju razinu protutijela i postižu učinke na dugotrajni funkcionalni ishod, a ne samo na znakove i simptome bolesti, kao što se postiže simptomatskim lijekovima. Suprotno simptomatskim lijekovima, potrebno je od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci, a katkada čak i dulje da bi se pokazao njihov maksimalan učinak, pa se nazivaju i *sporo djelujući antireumatici* (engl. slow acting antirheumatic drugs, skraćenica SAARD). Zahvaljujući primjeni bioloških lijekova koji djeluju na strukturne promjene, reaktante akutne faze i razinu reumatoidnog faktora, u znatnog je broja bolesnika vidljivo vrlo brzo kliničko i serološko poboljšanje i zbog toga termin SAARD više nije prikladan kao alternativa za DMARD. Do prije dvanaestak godina, skupinu lijekova DMARD činili su samo sintetski lijekovi i to metotreksat, sulfasalazin, soli zlata, antimalarici i leflunomid. Pojavom bioloških spojeva povećao se broj i vrsta lijekova iz skupine DMARD te se počelo s uporabom izraza *biološki DMARD* (engl. biological DMARD, u tekstu bDMARD). Budući da su bDMARD-i proizvedeni kako bi bili ciljano usmjereni na jasno definirane molekule eksprimirane na stanici ili na molekule izlučene u ekstracelularni prostor, nerijetko se nazivaju i *ciljana terapija* (engl. targeted therapies). Međutim, „stari” su DMARD-i sada lišeni tog imena, pa termin nebiološki lijekovi predstavlja antonim biološkim lijekovima. Nazivi poput tradicionalni, konvencionalni, kemijski ili sintetski naizmjenično su rabljeni za ovu skupinu farmakoloških pripravaka. I izraz poput *neciljani DMARD-i* (engl. non-targeted DMARDs) nije potpuno opravdan u usporedbi sa „starim” DMARD-ima budu-

ći da je njihovo djelovanje, kao u slučaju leflunomida, poznato ili će biti poznato u bliskoj budućnosti. Zbog toga se predlaže da se svi sintetski ili kemijski lijekovi iz skupine DMARD svrstaju u istu grupu lijekova pod nazivom *konvencionalni sintetski DMARD* (engl. conventional synthetic DMARD, u tekstu ksDMARD). Termin konvencionalni podrazumijeva da su postali dio liječenja reumatoidnog artritisa i to na osnovi njihova modificirajućeg učinka na tijek bolesti (npr. metotreksat, sintetski antimalarici) ili na osnovi patogenetskih pretpostavki koje nisu bile potpuno odgovarajuće (npr. soli zlata, sulfasalazin). Ovo je u suprotnosti s razvojem kemijskog spoja koji selektivno interferira sa specifičnom molekulom (cilj), primjerice s aktivnim mjestom na enzimu za koje se pretpostavlja da je važno u patogenezi bolesti. Zašto se leflunomid, čiji cilj djelovanja poznajemo, ubraja u ksDMARD-e? Zato što na samom početku nije razvijen zato da ciljano djeluje na dihidroorotat dehidrogenazu, već je taj enzim otkriven u potrazi za ciljanom molekulom za lijek, poput postupka koji se rabi za metotreksat, sulfasalazin i ostale lijekove, no ipak nije nađen konačni molekularni cilj. Dva su nedavna otkrića navela na potrebu da se naziv DMARD iznova provjeri s obzirom na nekoliko aspekata, osobito zbog odobrenja tofacitiniba i biosličnih lijekova.

*Bioslični lijekovi* (engl. biosimilars, stoga se katkada i u hrvatskom jeziku rabi naziv biosimilari) biološki su agensi koji u osnovi kopiraju primarnu, sekundarnu i tercijarnu strukturu izvornog lijeka, a idealno bi bilo da uključuju njegove posttranslacijske modifikacije i postižu sličnu djelotvornost i sigurnost kao i originalni protein. Ipak, kako proizvodnja takvog lijeka uključuje žive stanice i brojne složene procese, to nisu lijekovi koji su identični originatoru (poput generičkih lijekova) već su bioslični. Bioslični lijek infliksimaba dobio je odobrenje EMA-e (European Medical Agency) za liječenje reumatoidnog artritisa i svih ostalih indikacija



Tablica 1. **Prijedlog nove nomenklature lijekova koji mijenjaju tijek upalne reumatske bolesti**

Antireumatski lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti	
Sintetski antireumatski lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti	Biološki antireumatski lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Konvencionalni sintetski antireumatski lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti</li> <li>■ Ciljani sintetski antireumatski lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Originalni biološki antireumatski lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti</li> <li>■ Bioslični antireumatski lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti</li> </ul>

za infliksimab. Još je nekoliko biosličnih lijekova u fazi razvoja i bit će važno ocijeniti njihovu dugoročnu učinkovitost i sigurnost u usporedbi s odgovarajućim inovativnim proizvodima. Prema tome, od pomoći može biti ime koje obuhvaća sve bioslične lijekove i stoga se predlaže naziv *bsDMARD* (engl. biosimilar DMARD) za lijekove koji čine podskupinu bDMARD-a. Bez ikakve sumnje, različiti bioslični lijekovi specifičnog spoja, primjerice infliksimab, etanercept ili rituksimab, mogu se minimalno razlikovati u sastavu, iako prema stajalištu europskih i američkih nadležnih tijela velike varijacije u građi ili različitosti u učinkovitosti i sigurnosti nisu prihvatljive. Mora se imati na umu da već sada postoji značajna varijabilnost u pogledu posttranslacijskih modifikacija među pojedinim serijama originalnih bioloških lijekova koje su proizvele srodne kompanije. Zbog svega navedenoga opravdana je pretpostavka da se uvedu i dodatni nazivi, primjerice *bs-infliksimab<sub>1,2,3</sub>* ili *bs-infliksimab<sub>A,B,C</sub>* i slični kako bi se bolje naglasile moguće razlike između *bsDMARD*-a. Suprotno biosličnim lijekovima, originalni biološki preparat ili biološki začetnik može se navesti kao *boDMARD*. Iako se činilo dostatnim da se u svakodnevnom radu i sporazumijevanju svi originalni biološki spojevi nazivaju *bDMARD*-i, nedostajao je sveobuhvatni pojam za sve biološke proizvode s obzirom na to da i *bsDMARD*-i sačinjavaju biološke lijekove.

Tofacitinib se ne smatra biološkim lijekom iako interferira s biološkim putovima, a osobito s onim višim koji su dodatno ciljani s već dostupnim biološkim lijekovima. To je sintetski i kemijski spoj pripremljen za oralnu primjenu i stvoren je kako bi moćno inhibirao Janus kinazu, a ujedno djeluje i kao DMARD u reumatoidnom artritisu. Iako je sintetski DMARD, ne može ga se ubrojiti u grupu *ksDMARD*-a jer nije sintetiziran konvencionalnim načinom nego primjenom *a priori* ciljanog pristupa – ciljana struktura već je bila poznata, a zatim se tražio lijek koji blokira enzim. Dakle, razvijen je kao ciljani biološki lijek, za razliku od monoklonskih protutijela ili receptora koji se vežu za specifičnu, prethodnu definiranu ciljanu molekulu. Za njega i slične lijekove predlaže se novi naziv *ciljani sintetski DMARD-i* (engl. targeted synthetic DMARD, u tekstu *csDMARD*) kojim bi se obuhvatili oni lijekovi koji su stvoreni zato da

stupe u interakciju sa specifičnim, dobro definiranim molekulama ili znanim strukturama i da inhibiraju njihova aktivna mjesta. Naziv *ciljani sintetski DMARD-i* ne bi se posljedično odnosio ni na jedan preparat koji je sintetiziran i primijenjen u kliničkoj praksi, a da se prethodno ne zna njegov cilj. Prema tome, ako bismo mogli okarakterizirati jedinstvenu ciljnu strukturu za metotreksat ili sulfasalazin, oni ne bi ispunjavali predloženu definiciju ciljanog sintetskog DMARD-a, kao ni leflunomid. Očito je da ciljani sintetski DMARD, poput tofacitiniba, ometa učinke brojnih citokina i zbog toga je potrebno šire razmišljati jer ciljane terapije ne inhibiraju aktivnost samo jednog citokina već utječu na lučenje i aktivnost više citokina i aktivaciju signalnih transdukcijskih putova. Iz ove perspektive inhibicija signalne transdukcijske molekule može se smatrati manje ili više specifičnom nego inhibicija citokina, ali stvaranje lijeka koji interferira s određenom, poznatom i dobro definiranom funkcionalnom skupinom ipak se klasificira kao stvaranje ciljanog lijeka. Biološki agensi obično ciljaju ekstracelularne molekule ili molekule na staničnoj membrani, a kemijski spojevi ulaze u stanicu i stupaju u interakciju s intracelularnim strukturama. Važno je naglasiti da ova razmatranja nisu važna samo za reumatoidni artritis i mnoge male ciljne molekule koje se razvijaju nego i za ostale bolesti koje zahtijevaju modifikaciju tijeka i u kojih su tradicionalni i novi lijekovi u primjeni ili se razvijaju (npr. sistemski eritemski lupus i ostala reumatska oboljenja). Nazivlje koje se ovdje predlaže nije povezano samo s mehaničkim razlikovanjem već omogućuje razumijevanje postupaka odobravanja (*boDMARD* vs. *bsDMARD*), složenosti proizvodnje (npr. *csDMARD* vs. *ksDMARD*-ovi) i dugoročnog praćenja učinkovitosti i sigurnosti kao što su registri. Predloženo će nazivlje omogućiti i bolje buduće analize i usporedbu različitih grupa agensa. Zaključno, predložena nova nomenklatura služi za jasnije definiranje DMARD-a.

**Frane Grubišić**

#### Izvor

Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:3-5.

# Nove EULAR-ove preporuke za liječenje reumatoidnog artritisa sintetskim i biološkim antireumatskim lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti

Nove EULAR-ove smjernice za liječenje reumatoidnog artritisa (RA) Smolen i suradnici objavili su u *online* verziji *Annals of Rheumatic Diseases (ARD)* 25. listopada 2013. a zatim u *ARD-u* u ožujku 2014. Već u prethodnim EULAR-ovim smjernicama za liječenje RA objavljenim 2010. bilo je rečeno da će dolazak novih lijekova, kao i akumulacija podataka iz kliničkih istraživanja i registra bolesnika, dovesti do potrebe za formiranjem novih preporuka u razdoblju od 2 do 3 godine.

Grupa od 33 člana, među kojima su 24 reumatologa, različiti specijalisti i predstavnici bolesnika, donijela je 14 preporuka, među kojima se neke razlikuju od preporuka iz 2010. U osnovnim načelima liječenja navodi se da je reumatolog specijalist koji je primarno zadužen za liječenje bolesnika s RA te da odluke o liječenju donose zajednički reumatolog i bolesnik, a na načelima dobre kliničke prakse. Nadalje, bolesnik s RA je skup za društvo zbog troškova liječenja i utjecaja bolesti na produktivnost te tu činjenicu treba imati na umu prilikom donošenja odluka o liječenju.

Prva preporuka navodi da liječenje lijekovima koji mijenjaju tijek upalne reumatske bolesti (engl. disease-modifying antirheumatic drugs, skraćeno DMARD) treba započeti odmah po postavljanju dijagnoze, a dijagnoza se postavlja na osnovi ACR/EULAR klasifikacijskih kriterija za RA iz 2010. Druga preporuka navodi cilj liječenja, a to je postizanje remisije ili u najmanju ruku niske aktivnosti bolesti. Tijekom donošenja prijašnjih preporuka, definicija remisije po ACR/EULAR kriterijima bila je još u razvoju, a sada je naglašeno da treba ciljati upravo na remisiju prema tim kriterijima. Treća preporuka odnosi se na monitoriranje bolesnika koje bi kod aktivne bolesti trebalo biti svakih 1 do 3 mjeseca, a po postizanju remisije svakih šest mjeseci. Ako nema poboljšanja nakon tri mjeseca liječenja ili ako cilj nije postignut nakon šest mjeseci, strategiju liječenja treba mijenjati. Nadalje, metotreksat bi trebao biti uključen u prvu liniju liječenja u aktivnoj bolesti. Treba maksimizirati njegov učinak, što znači da dozu od 25-30 mg/tjedno, ako je moguće, treba postići tijekom nekoliko tjedana i u skladu s prethodnom preporukom zadržati je najmanje osam tjedana prije donošenja odluke o promjeni strategije liječenja. Naglasak na aktivnoj bolesti ostavlja mogućnost eventualnog izbora drugog konvencionalnog sintetskog DMARD-a (csDMARD) u

lakšim oblicima bolesti (CDAI < 10, DAS28 < 3,2), kao i mogućnost kombiniranja dvaju csDMARD-a od samog početka liječenja. Peta preporuka navodi da u slučaju kontraindikacije za metotreksat ili njegove rane intolerancije, leflunomid ili sulfasalazin trebaju biti uključeni u prvu liniju liječenja. Optimalna doza sulfasalazina je 3 do 4 grama na dan, a leflunomida 20 mg dnevno. Šesta preporuka navodi ravnopravnost kombinacije lijekova iz skupine csDMARD (neovisno o dodatku glukokortikoida) s monoterapijom u bolesnika koji prije nisu primali DMARD i tu postoji razlika u odnosu na preporuku iz 2010. koja je preferirala monoterapiju DMARD-a. Sedma preporuka odnosi se na upotrebu malih doza glukokortikoida (GK) tijekom prvih šest mjeseci liječenja RA. Dok se u prijašnjim preporukama to ostavljalo kao mogućnost, sada se takav pristup sugerira. Malom dozom smatra se doza do 7,5 mg prednizona (ili ekvivalenta) na dan, dok je najmanja suglasnost članova radne skupine postignuta oko preporučenog razdoblja liječenja od šest mjeseci s obzirom na to da dio bolesnika zahtijeva i znatno dužu primjenu GK. Ako cilj nije postignut nakon šest mjeseci liječenja, a nema loših prognostičkih faktora kao što su visoke vrijednosti RF i ACP-a, vrlo jake aktivnosti bolesti ili radiološkog oštećenja, sugerira se dodavanje drugog csDMARD-a (najčešće leflunomida ili sulfasalazina). Ako su prisutni navedeni loši prognostički faktori, a nije postignut cilj (deveta preporuka), dotadašnjoj konvencionalnoj terapiji treba dodati biološki DMARD (bDMARD). Dok se u prijašnjim preporukama kao prvi bDMARD sugerirao anti-TNF lijek, sada su s anti-TNF lijekovima ravnopravni tocilizumab i abatacept te u određenim okolnostima (kontraindikacija za profilaksu TBC-a, endemska područja TBC-a, limfom ili demijelinizirajuću bolest u anamnezi) rituksimab. Osim odobrenih anti-TNF lijekova (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infliksimab) prvi put se spominju i bioslični lijekovi, a u trenutku pisanja smjernica podaci za CT-P13-biosličan infliksimab pokazuju sličan profil učinkovitosti i sigurnosti kao i originalan lijek. Nadalje, ne sugerira se monoterapija bDMARD-om, ali ako je primjena csDMARD-a kontraindicirana, najviše dokaza za učinkovitost u monoterapiji ima tocilizumab. Ako se s bDMARD-om ne postigne cilj, deseta preporuka sugerira promjenu bDMARDa te su u drugoj lini-

ji anti-TNF lijekovi ravnopravni biološkim lijekovima drugog mehanizma djelovanja (tocilizumab, abatacept, rituksimab). S obzirom na to da *treat-to-target* pristup dovodi do sličnog krajnjeg ishoda, nove preporuke ne sugeriraju bDMARD kao prvi lijek bez obzira na potentnost. Jedanaesta preporuka odnosi se na tofacitinib – JAK inhibitor koji je odobren za liječenje RA u SAD-u, Japanu i Rusiji, a s obzirom na cijenu i sigurnosni profil ove smjernice preporučuju ga nakon što su neučinkovitost pokazala najmanje dva biološka lijeka. Preporuke koje se odnose na ukidanje lijekova po postizanju remisije nisu se mijenjale u odnosu na 2010. Navodi se da je u održanoj remisiji, nakon što su ukinuti GK, moguće razmotriti ukidanje biološkog lijeka, iako sve više kliničkih podataka govori da u bolesnika s etabliranom bolesti nakon ukidanja bDMARD-a često dolazi do pogoršanja. U slučaju održane remisije s csDMARD-om, moguće je postupno ukinuti i taj csDMARD zajedničkom odlukom reumatologa i bolesnika, uz napomenu da

je to moguće samo u bolesnika koji su remisiju postigli u ranom stadiju bolesti. Zadnja, četrnaesta preporuka, navodi da uz aktivnost bolesti pri donošenju odluke o liječenju treba imati na umu i druge čimbenike, kao što su progresija strukturalnih oštećenja, komorbiditeti i sigurnost. Uz te preporuke autori spominju i niz pitanja na koja još uvijek nema odgovora i ona na koja će pokušati odgovoriti klinička istraživanja koja su u tijeku. Zaključno, preporuke su donesene na osnovi pregleda literature i mišljenja eksperata, namijenjene su izravno kliničarima ili nacionalnim društvima koja bi ih trebala implementirati u svoje smjernice.

**Srđan Novak**

#### **Izvor**

Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, i sur. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492-509.

## XIII. proljetni simpozij medicinske etike HLZ-a „Ima li korupcije u zdravstvu?“

U maloj predavaonici HLZ-a u Zagrebu, Šubićeva 9, 11. lipnja 2013. održan je XIII. proljetni simpozij medicinske etike HLZ-a. Tema je bila: „Ima li korupcije u zdravstvu?“ Simpozij, kojemu je nazočilo tridesetak osoba s predavačima, pozdravio je profesor Željko Krznarić, predsjednik HLZ-a, a vodio primarijus Goran Ivanišević koji je uredio zbornik radova 12. i 13. simpozija u jednoj knjizi, u izdanju Hrvatskoga liječničkog zbora.

Morana Brkljačić i Iva Sorta-Bilajac Turina u priopćenju „Korupcija u zdravstvu = ubojstvo Hipokrata“ govorile su o kršenju Hipokratove zakletve u današnjoj medicini, objasnile pojam korupcije i prikazale dva u tisku objavljena primjera korupcije u zdravstvu.

Ljubomir Radovančević protumačio je pojam korupcije priopćenjem „Korupcija u zdravstvu – od definicije do prevencije“, a govorio je i o njezinoj prevenciji.

Jadranka Mustajbegović u radu „Ima li korupcije u djelatnosti zdravstva“ prikazala je korupciju u zdravstvu, koja može biti pitanje života i smrti, a najugroženiji su siromašni. Govorila je da je korupcija skrivena, događa se „u četiri oka“ i teško se otkriva. Na svjetskoj razini prepoznata je kao ozbiljna poteškoća, kako u gospodarskom razvitku tako i socijalnom blagostanju. Korupcija stoji svjetsko gospodarstvo više od 5 % svjetskog BDP-a (2,6 bilijuna američkih dolara) svake godine. Prevenci-

ja korupcije u zdravstvu složena je i teška zadaća. Ista knula je da je važno razviti učinkovit sustav kontrole i procjene koji ne samo da otkriva korupciju već i omogućuje djelovanje u slučaju njezina otkrića, u čemu vodeću ulogu imaju zdravstveni djelatnici.

Ana Volarić Mršić priopćenjem „Korupcija – personalistički pristup“ istaknula je da je korupcija zlo današnjeg vremena, poznato i aktualno od postanka svijeta. Korijen korupcije niče u ljudskom srcu, osobito ako čovjek nema naviku razvijati svoj značaj u skladu s etikom dobrog ponašanja. Prikazala je personalizam, filozofski pravac nastao početkom dvadesetog stoljeća u kojemu se čovjek smatra ishodištem i svrhom svega što ulazi u sferu društvenog života. Čovjek je mjera stvarnosti. Kada se govori o korupciji, njezine uzroke možemo naći jedino u samom čovjeku i svjetonazoru. Autorica smatra korupciju bolešću koju treba liječiti i naglašava da se ona širi poput virusne pandemije.

Goran Ivanišević u priopćenju „Kodeks medicinske etike i deontologije – uvijek aktualan“ osvrnuo se i na sadašnje teme proljetnih simpozija medicinske etike i deontologije.

Nakon svakog rada razvila se živa rasprava. Raspravljalo se o korupciji općenito, a posebno o korupciji u zdravstvu.

**Goran Ivanišević**

## Petnaesti kongres Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a

U Splitu, u Hotelu Le Méridien Lav, od 17. do 20. listopada 2013. održan je Petnaesti kongres Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a. Članovi organizacijskoga odbora bili su Đurđica Babić-Naglić (predsjednica), Goran Ivanišević (tajnik), Porin Perić (blagajnik), Nada Čikeš, Božidar Čurković, Simeon Grazio i Dušanka Martinić Kaliterna, a mjesnoga organizacijskoga odbora Goran Ivanišević, Ivor Ivanišević i Nikolino Žura.

Kongres je započeo u četvrtak, 17. listopada 2013. Prije otvorenja održan je simpozij „Teriparatid“ farmaceutske kompanije Eli Lilly. Kongres su otvorili Splitski liječnici pjevači kojima predsjedava Zdeslav Benzon, a umjetnički vodi maestro Blaženko Juračić. Muški je zbor otpjevao kompozicije „Vilo moja“ Ivice Badurine, „Ave Maria“ Karla Metikoša, „Neka cijeli ovaj svijet“ Alfija Kabilja i „Heal the World“ Michaela Jacksona. Slijedilo je preda-

vanje u spomen na Dragu Čopa „Upalne bolesti crijeva”, koje je održao profesor Boris Vucelić.

Kongres se nastavio u petak, 18. listopada 2013. prijepodne prvom glavnom temom „Vaskulitisi” koju su vodili Branimir Anić, Dušanka Martinović Kaliterna i Jadranka Morović-Vergles, a prikazana su priopćenja: „Klasifikacija vaskulitisa” (Branimir Anić i Mislav Cerovec), „Vaskulitis s infarktom bubrega kao prezentacija SLE-a u muškarca - prikaz bolesnika” (Daniela Marasović Krstulović i sur.), „Najčešći vaskulitisi u dječjoj dobi” (Miroslav Harjaček), „Pojava IgA nefropatije u bolesnika s abdominalnim oblikom Henoch-Schönleinove purpore uspješno liječena mikofenolat mofetilom - prikaz bolesnika” (Felina Anić i sur.), „Glomerulonefritis u Henoch-Schönleinovoj purpuri - prikaz bolesnice” (Joško Mitrović i sur.), „Vaskulitisi velikih krvnih žila” (Jadranka Morović-Vergles i sur.), „Miješana krioglobulinemija - prikaz bolesnice” (Dijana Perković i sur.) i „Kliničke manifestacije, dijagnoza i liječenje bolesnika s temporalnim arteritisom u KBC-u Rijeka” (Katarina Šarić i sur.).

Usljedila je rasprava, a nakon stanke prikazana su sljedeća priopćenja: „Laboratorijska dijagnostika ANCA-vaskulitisa” (Ilza Salamunić i Dušanka Martinović Kaliterna), „Krioglobulinemija u paraneoplastičnom sindromu - prikaz bolesnika” (Jasminka Milas-Ahić i sur.), „Aortitis u sistemskom eritemskom lupusu - prikaz bolesnice” (Ivan Marković i sur.), „Vaskulitisi povezani s antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima (ANCA)” (Dušanka Martinović Kaliterna i sur.), „Pravovremenom dijagnozom i liječenjem mikroskopskog poliangiitisa do očuvanja funkcije zahvaćenog organa” (Anamarija Sutić i sur.), „Mononeuritis multiplex i eozinofilni pleuralni izljev kao prva manifestacija Churg-Strausova sindroma” (Tatjana Zekić i sur.) i „Liječenje vaskulitisa” (Srđan Novak). Održana je i rasprava.

Slijedio je Rocheov simpozij „Rituksimab i tocilizumab - novosti u liječenju”

Rad je nastavljen poslijepodne ultrazvučnom radionicom koju su vodili Nadica Laktašić-Žerjavić, Miroslav Mayer i Porin Perić. Instruktori su bili Mislav Cerovec, Tatjana Kehler, Kristina Kovač Durmiš, Tomislav Nemčić i Silva Pukšić.

Slijedile su slobodne teme, koje su vodile Zoja Gnjidić i Suada Mulić-Bačić. Prikazana su priopćenja: „Reumatska polimijalgija - prikaz bolesnice” (Višnja Prus i sur.), „Prognostička vrijednost HLA-B27 antigena u reumatoidnom artritisu” (Tea Schnurrer-Luke Vrbanić i sur.), „RAPID 3 - praktičan i pouzdan alat za evaluaciju aktivnosti bolesti u bolesnika s upalnom reumatskom bolesti zglobova” (Doris Stamenković i sur.), „Kardiovaskularni morbiditet u bolesnika s reumatoidnim artritisom” (Daniela Lončar i sur.), „Virusni artritis - prikaz bolesnika” (Suada Mulić-Bačić i Humera Porobić-Jahić) i „Radiološke promjene na vratnoj kičmi i atlanto-aksi-

jalnom zglobu u bolesnika s reumatoidnim artritisom” (Šahza Kikanović i sur.).

Nakon stanke slijedio je Servierov simpozij „Stroncijev ranelat”.

Razgledavani su poster: „Kvantitativna analiza digitopalmarnih dermatoglifa u pedesetorice bolesnika s psorijatičnim monoartritisom” (Miljenko Cvjetičanin i Zrinka Jajić), „Kvalitativna analiza digitopalmarnih dermatoglifa u pedeset bolesnica sa simetričnim psorijatičnim poliartritisom” (Miljenko Cvjetičanin i Zrinka Jajić), „Kvalitativna analiza digitopalmarnih dermatoglifa u pedesetorice bolesnika s psorijatičnim spondilitisom” (Miljenko Cvjetičanin i Zrinka Jajić), „Kvantitativna analiza digitopalmarnih dermatoglifa u dvadeset bolesnica s reaktivnim spondiloartritisom” (Miljenko Cvjetičanin i Zrinka Jajić), „Mortonova metatarzalgija - prikaz bolesnice” (Ivanka Marinović i sur.), „Učinak biomagnetoterapije na bol i funkciju u bolesnika s osteoartritisom šaka” (Diana Balen i sur.), „PET/CT u procjeni uspješnosti liječenja periaortitisa - prikaz bolesnice” (Boris Karanović i sur.) i „Sarkoidoza i akutno bubrežno zatajenje - prikaz bolesnice” (Boris Karanović i sur.).

Slijedio je simpozij proizvođača lijekova Berlin-Chemie Menarini „Febuksostat”.

U subotu prijepodne, 19. listopada 2013., uslijedila je druga glavna tema „Izvanzglobni reumatizam” koju su vodili Đurđica Babić-Naglić, Božidar Ćurković, Simeon Grazio i Tatjana Kehler.

Prikazana su sljedeća uvodna priopćenja: „Tendinopatija” (Đurđica Babić-Naglić), „Najčešći klinički entiteti lokaliziranog izvanzglobnog reumatizma” (Simeon Grazio), „Kompleksni regionalni bolni sindrom - patofiziologija, klinička slika i liječenje” (Porin Perić), „Miofascijalni bolni sindrom” (Tatjana Kehler) i „Načela liječenja izvanzglobnih reumatskih bolesti- terapijske dvojbe i postupnici liječenja” (Tonko Vlak i sur.).

Prikazana su i kratka priopćenja: „Sindrom bolnog ramena u ultrazvučnoj ambulanti” (Kristina Kovač Durmiš i sur.), „Terapijski ultrazvuk u liječenju simptomatskog kalcificirajućeg tendinitisa ramena” (Nadica Laktašić-Žerjavić i sur.), „Medijalni i lateralni epikondilitisi lakta u ambulanti fizijatra kroz godinu dana” (Davorin Šakić i sur.), „Križobolja - sindrom m. piriformisa - prikaz bolesnice” (Melita Uremović i sur.), „Sindrom bolne prepone - prikaz bolesnika” (Vesna Budišin) i „Fibromijalgija - terapijski učinak koenzima Q10” (Mario D. Cordeiro i Ognjen Čulić).

Usljedio je jednosatni simpozij MSD-a „Golimumab”. Poslijepodne je održana sekcija „Mlada reumatologija”, koju su vodili Frane Grubišić, Miroslav Mayer i Silva Pukšić, a prikazana su priopćenja: „Učinkovitost i sigurnosti primjene TNF- $\alpha$  inhibitora u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom i totalnom spinalnom ankilozom u Hrvatskoj - jednogodišnje praćenje” (Fra-

ne Grubišić i sur.), „Usporedba broja bolnih i otečenih zglobova samoocjenom i ocjenom od strane liječnika u bolesnika s reumatoidnim artritisom – preliminarni rezultati” (Ines Doko i sur.), „Trudnoća u bolesnice s reumatoidnim artritisom liječene metotreksatom i infliksimabom – prikaz bolesnice” (Krešimir Rukavina i sur.), „Zašto prekidamo terapiju biološkim lijekom – retrospektivna analiza 249 bolesnika tijekom 7 godina” (Goran Šukara i sur.), „Uzroci smrti 103 bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom – retrospektivna analiza obrazaca za prijavu smrti bolesnika u Hrvatskoj u razdoblju od 2002. do 2009. godine” (Ivan Padjen i sur.), „Osobitosti tuberkuloze u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom” (Jelena Stojanović i sur.), „Kada misliti na izolirani vaskulitis CNS-a u bolesnika s neurološkim smetnjama – prikaz bolesnika” (Ljiljana Smiljanić Tomičević i sur.), „Rezultati usporedbe STIR i T1 FS s kontrastnim sredstvom sekvencija kod magnetske rezonancije sakroilijakalnih zglobova” (Gordana Ivanac i sur.) i „Tjelesna aktivnost bolesnika sa šećernom bolesti tip 1” (Kristina Kovač Durmiš i sur.).

Uslijedio je Plivin simpozij „Rizedronat i alfa-kalcidol” Slobodne teme vodili su Marija Glasnović i Srđan Novak, a prikazana su sljedeća priopćenja: „Sindrom SAPHO” (Šekib Sokolović i Samir Mehmedagić), „Giht i komorbiditet u polikliničkoj praksi” (Davorica Rosić i sur.), „Povezanost celijakije i reumatskih bolesti – prikaz bolesnica” (Katica Boček i sur.), „ASAS indeks zdravlja – prijevod na hrvatski jezik i preliminarni rezultati razvoja specifične mjere za aksijalni spondiloartritis” (Simeon Grazio i sur.), „Elektrostimulacija vagalnog živca u liječenju bolesnika s reumatoidnim artritisom – naši rezultati do 84. dana studije” (Simeon Grazio i sur.), „Mišićno-koštani ultrazvuk u praćenju učinkovitosti intraartikularne primjene infliksimaba u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom” (Mandica Vidović i sur.) i „Probiotik VSL-3 kao adjuvantna terapija u bolesnika s nediferenciranim spondiloartritisom” (Mandica Vidović i sur.) i „Muskuloskeletni ultrazvuk šaka i stopala u bolesnika sa seropozitivnim poliartralgijskim – moguća uloga u promjeni terapijske odluke” (Porin Perić i sur.).

Na kraju kongresa održan je Abbottov simpozij „Ibuprofen”.

Sekcija „Udruge bolesnika” sastala se u petak, 18. listopada 2013. Na skupu su nazočne pozdravili Đurđica Babić-Naglić, Simeon Grazio, Nenad Horvat i Jadranka Delija, a vodili su ga Jadranka Delija, Simeon Grazio i Nenad Horvat. Prikazana su priopćenja: „Ciljevi i očekivanja bolesnika od reumatološkog pregleda” (Zoja Gnjidić), „Pridržavanje preporuka za liječenje” (Frane Grubišić), „Priprema i očekivanje bolesnika od reumatološkog pregleda i pridržavanje preporuka i uputa za liječenje – osobni pogled” (Antun Jović), „Pridržavanje preporuka i uputa za liječenje” (Antun Andreić), „Priprema i oče-

kivanja bolesnika od reumatološkog pregleda” (Jadranka Delija i Đurđica Marinac), „Pridržavanje preporuka i uputa za liječenje – pogled bolesnika sa sklerodermijom” (Jadranka Brozd) i „Očekivanja bolesnika od reumatološkog pregleda – pogled liječnika” (Goran Ivanišević). Prikazana je knjižica Nenad Horvata i sur. „Živjeti s reumatoidnim artritisom” te radovi „Anketa ‘Joint to fight against RA’” (Nenad Horvat) i „Biološka monoterapija – učinkovit i siguran način liječenja reumatoidnog artritisa” (Simeon Grazio). Na kraju je uslijedila rasprava i donošenje zaključaka.

Hrvatska udruga medicinskih sestara – Društvo medicinskih sestara u reumatologiji i rehabilitaciji i Hrvatski zbor fizioterapeuta – Reumatološko društvo organizirali su 24. edukacijski tečaj za medicinske sestre i fizioterapeute. U organizacijskom odboru bile su Ana Obidić, Vesna Barbarić i Nada Ivrlač.

U petak, 18. listopada 2013., prikazana su sljedeća usmena priopćenja koja su vodile Ana Obidić, Vesna Barbarić i Nada Ivrlač: „Rukovođenje obilaskom” (Branka Rimac), „Timski rad u zdravstvu” (Nada Ivrlač i Danijela Golub), „Kako može pomoći motivacijski razgovor?” (Branka Rimac), „Važnost prehrane kod upalnih reumatskih bolesti” (Ana Obidić i Ružica Čehulić), „Proces zdravstvene njege” (Josipa Kaurić i Sandra Mileković), „Zdravstvena njega oboljelih od vaskulitisa” (Vesna Barbarić i Julijana Tenodi Maraković), „Zdravstvena njega u oboljelih od vaskulitisa” (Perinka Dabić i Ivanka Jakovac), „Vaskulitis u bolesnika liječenih na Odjelu za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split od siječnja 2010. do lipnja 2013. godine” (Ana Borzić, Iva Perčin i Ana Cvitanić), „Vasculitis allergica leukocytoclastica – uloga medicinske sestre” (Ružica Valent, Vesna Pithard i Ivančica Klaus), „Izvanzglobni reumatizam” (Josipa Kaurić, Sandra Mrmić i Jasminka Godinić) i „Učestalost respiratornih tegoba u osoba s invaliditetom” (Renata Tomić i Marica Čargonja). Sljedeća usmena priopćenja fizioterapeuta poslijepodne su vodile Nevenka Rihtarić i Mateja Znika: „Bolno rame ili prenesena bol?” (Iva Žagar), „Kompleksni regionalni bolni sindrom” (Nevenka Rihtarić), „Kalcificirajuće tendinopatije u ramenu – učinkovitost ESWT-a” (Iva Lončarić i Martina Rilović), „Mobilizacija ramenog zgloba u liječenju izvanzglobnog reumatizma” (Nikolino Žura i sur.) i „Fizioterapijski postupci u bolesnika s lateralnim epikondilitisom” (Mateja Znika i sur.). Nakon predavanja uslijedila je rasprava i donošenje zaključaka.

U subotu, 19. listopada 2013., usmena priopćenja vodile su Verica Oreščanin, Iva Perčin i Marica Petričević, a bilo je riječi o sljedećem: „Monoterapija u reumatologiji” (Verica Oreščanin) i „Prezentacija upitnika – metotreksat” (Vesna Barbarić). Inka Miškulin održala je vrlo uspješnu „Antistres radionicu”. Tečaj je završio zaključcima i skupštinom.

**Goran Ivanišević**

## XIV. lošinjska škola prirodnih ljekovitih činitelja i lječilišne medicine „Talasoterapija, kineziterapija i aromaterapija u Hrvatskoj“

U Velome Lošinju 6. i 7. rujna 2013. održana je tradicionalna Četrnaesta lošinjska škola prirodnih ljekovitih činitelja i lječilišne medicine. Tema skupa bila je „Talasoterapija, kineziterapija i aromaterapija u Hrvatskoj“, a organizirali su ga 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 primarijus Goran Ivanišević. Skup je održan u sklopu 121. obljetnice proglašenja Maloga Lošinja i Veloga Lošinja lječilišnim mjestima.

Kao uvod u ovogodišnju Lošinjsku školu održan je u petak, 6. rujna 2013. prijepodne, u Betaniji u Velome Lošinju kolokvij „130. obljetnica dolaska Milosrdnih sestara Svetoga križa iz Đakova u Veli Lošinj“. Na čelu sa sestrom Esterom M. Radičević, sestre nisu samo primjerno organizirale skup nego su uspjele objaviti i zbornik radova prije održavanja kolokvija.

Ovogodišnja je Lošinjska škola započela u petak poslijepodne, 6. rujna 2013., priopćenjima profesorice Đurđice Babić-Naglić o fizičkoj aktivnosti i vježbama te profesora Božidara Čurkovića o nefarmakološkom liječenju u reumatskim bolestima. U nastavku su predstavljena priopćenja: „Aromaterapija - mit ili dio medicine?“ (Nina Bašić-Marković), „Obična planika - zdravstveni potencijal“ (Karlo Jurica, Natalija Uršulin-Trstenjak i Sonja Anić Jurica), o zdravstvenom turizmu u planovima Turističkoga ureda Grada Maloga Lošinja (Đurđica Šimičić), „Mikroklimatske posebnosti Malog Lošinja u 2012./2013. godini sunčevog maksimuma“ (Valter Martinolić), „Utjecaj klime i prirodnog aerosola otoka Lošinja na disanje“ (Anamarija Margan Šulc, Davor Plavec, Neven Miculinić, Dejan Jakovljević, Đurđica Šimičić i Mladen Kovačević), „Funkcionalna hrana mediteranske prehrane kao prednost turizma u Hrvatskoj“ (Jasenka Gajdoš Kljusurić, Mateja Horvat i Jasna Čačić) i „Šum u uhu i liječenje danas“ (Damir Gortan i Ksenija Berdnik Gortan).

Nakon predavanja prikazane su novoobjavljene knjige: Sestra Estera M. Radičević, urednica. „130. godina djelovanja Milosrdnih sestara sv. Križa u Velome Lošinju“. Đakovo: Milosrdne sestre sv. Križa. 2013.

Cappelli, G.; Dlaka, I.; Margan-Šulc, A.; Šimičić, Đ.; Šolić, S., urednici. „Ljekoviti otok Lošinj. Zdravstveni turizam i prirodni ljekoviti činitelji lošinjskog otočja“. Mali Lošinj: Grad Mali Lošinj, Jadranka d.d. Turistička zajednica Grada Maloga Lošinja. 2013.

Vrijedno je istaknuti da su svi sudionici Lošinjske škole dobili i knjigu - zbornik radova Četrnaeste lošinjske

škole „Talasoterapija, kineziterapija, aromaterapija u Hrvatskoj“ koju je uredio Goran Ivanišević, a objavio Hrvatski liječnički zbor u Zagrebu.

Na kraju prvoga dana ovogodišnjeg skupa uslijedio je posjet kružnoj kuli u središtu Velog Lošinja, sagrađenoj u 15. stoljeću, i noćna talasoterapijska šetnja Velim Lošinjem. U subotu ujutro, 7. rujna 2013., radni je dan Lošinjske škole započeo tjelovježbom na lječilišnom igralištu. Slijedio je morski izlet tijekom kojega su na brodu prikazana sljedeća izlaganja: „Talasoterapija“ (Goran Ivanišević), „Lječilišta - dragocjeni dio zdravstveno-turističke ponude“ (Tatjana Kehler, Sandra Rusac-Kukić i Sandra Martinčić), „Metode indirektnog testiranja aerobne sposobnosti“ (Senka Rendulić Slivar, Robert Rendulić i Danijela Babojelić), „Vježbanje povećava pokretljivost lumbalne kralježnice i smanjuje potrebu za fizikalnom terapijom u križbolji“ (Jadranka Muselinović), „Buka i prirodni ljekoviti činitelji“ (Renata Tomić, Albert Cattunar, Jagoda Doko Jelinić, Vladimir Mićović i Đulija Malatestinić), „Izvorište termalne vode u Velikoj“ (Damir Andabaka, Ankica Senta Marić i Radovan Čepelak), „Zdravstveno-turistička ponuda Lječilišta Veli Lošinj u funkciji razvoja održivog turizma Grada Maloga Lošinja“ (Renata Žugić), „Zakon i uredba lječilišta Mali Lošinj i Veli Lošinj. 1892.“ (Goran Ivanišević) i „Aromaterapija u svakodnevnom životu i turizmu otoka Lošinja“ (Anamarija Pažin Morović).

Nakon brodskeg izleta, uslijedio je izlet autobusom do Punte Križa na Cresu i posjet Stanciji Castellani.

U zborniku radova objavljena su i djela autora koji nisu nazočili Lošinjskoj školi, a riječ je o sljedećim radovima: „Razvoj kineziterapije u Lipiku“ (dr. Oto Kraml i Danijela Babojelić), „Utjecaj klimatoterapije na razinu izdahnutog dušikovog oksida u djece oboljele od astme“ (Daniel Buljević, Silvije Šegulja, Renata Volkmer Starešina i Milica Zvonarek Valković), „Zdravstveni turizam otoka Lošinja“ (Gari Cappelli), „Ultrazvučne i mikrovalne ekstrakcije bioaktivnih spojeva“ (prof. Vesna Lelas), „Posebnosti života u tradicijskim posavskim kućama - Park prirode Lonjsko polje“ (Ivona Veselić) i „Važnost interkulturalnog odgoja u postizanju kvalitetnog dijaloga u turizmu“ (Gilbert Hofmann).

Turistička zajednica Grada Mali Lošinj financijski je pomogla tiskanje zbornika radova, a tvrtka Jadranka d. d. iz Maloga Lošinja i Studio za aromaterapiju Laurus iz Veloga Lošinja realizaciju posjeta Stanciji Castellani. Hvala im.

**Goran Ivanišević**

# Obilježavanje Desetljeća kostiju i zglobova u 2013.

I u ovom desetljeću nastavlja se s Desetljećem kostiju i zglobova koje je Svjetska zdravstvena organizacija objavila za razdoblje od 2000. do 2010. To svakako pokazuje da su bolesti i stanja sustava za kretanje shvaćeni kao važan socijalno-medicinski problem. U našoj se zemlji od 2004. svake godine obilježava tjedan Desetljeća kostiju i zglobova iako se zapravo mnogobrojne aktivnosti održavaju tijekom cijelog listopada jer usporedno traju i svjetski dani pojedinih bolesti i stanja (artritisa, kralježnice, traume, kostiju i zglobova djece, osteoporoze).

U povodu Svjetskoga dana artritisa (12. listopada), u Splitu je od 10. do 12. listopada 2013. na Medicinskom fakultetu održan poslijediplomski tečaj prve kategorije pod naslovom „Reumatologija u kliničkoj praksi”. Voditelji su bili prof. dr. sc. Dušanka Martinović Kaliterna iz Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC-a Split i prof. dr. sc. Tonko Vlasković s Odjela za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju iste bolnice. Tečaj je organiziran uz potporu Ministarstva znanosti obrazovanja i sporta, koje ga je prepoznalo kao kvalitetni sadržaj nužan za izobrazbu liječnika različitih profila i specijalizacija. Zahvaljujući tome sudionici nisu plaćali kotizaciju. Na početku je nazočne pozdravio dekan MEFST-a prof. dr. sc. Dragan Ljutić. Predavanja je pratilo 25 liječnika iz gotovo svih krajeva Hrvatske – od Splita i njegove šire okolice, srednjodalmatinskih otoka, Makarske, Šibenika i Knina do Zagreba i Dubrovnika. Polaznici su bili specijalisti i specijalizanti uglavnom fizikalne medicine i rehabilitacije, zatim interne medicine, anesteziologije, dermatologije, obiteljske medicine i medicine rada. Zbog izbora tema, zanimljivih predavanja i vremena održavanja (poslijepodne, što je omogućilo edukaciju nakon završenoga radnog vremena) polaznici su tečaj ocijenili izvrsnim.

Također, u povodu Svjetskoga dana artritisa, 12. listopada 2013. Hrvatska je liga protiv reumatizma – ogranak za Zadarsku županiju, organizirala u Zadru predavanje o gihtu za svoje članove i sve zainteresirane. Predavač je bio predsjednik ogranka, ugledni zadarski liječnik dr. Neven Birkić, specijalist fizikalne medicine i reumatologije, inače voditelj odjela za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Opće bolnice. Dr. Birkić govorio je o kliničkom očitovanju te metaboličke bolesti i istaknuo koliko su važne dijetetske mjere te primjena lijekova u slučaju uričnog artritisa. Predavanje je bilo iznimno dobro posjećeno, pa je dvorana Gradske knjižnice bila premala za tako mnogo zainteresiranih.

U Zagrebu je u povodu Svjetskoga dana artritisa, 14. listopada 2013. u Europskom domu, u organizaciji Nacionalnog odbora Desetljeća kostiju i zglobova i Hrvat-

skoga reumatološkog društva, održan okrugli stol o temi „Fit for Life, fit for Work”. Prof. dr. Đurđica Babić-Naglić, predsjednica Hrvatskoga reumatološkog društva, govorila je o važnosti kretanja i redovite tjelesne aktivnosti u održavanju zdravlja, a prof. dr. Jadranka Morović-Vergles, koordinatorica Nacionalnog odbora Desetljeća kostiju i zglobova, o europskom pokretu *Fit for Work* i začetcima tog pokreta u našoj zemlji. Istaknula je i važnost rane dijagnoze i ranog liječenja upalnih reumatskih bolesti te održavanja radne sposobnosti za ishod liječenja. Nenad Horvat, predsjednik udruge bolesnika Remisija, predstavio je rezultate ankete „Joint to fight against RA”, globalne inicijative zasnovane na partnerskom djelovanju u borbi protiv reumatoidnog artritisa.

Dan poslije, 15. listopada, u povodu Svjetskoga dana bolesti kostiju i zglobova djece, doc. dr. sc. Alenka Gagro, spec. pedijatrije održala je predavanje „Artritis i cijepjenje djece”. Na predavanju su bili dječaci i djevojčice koji se liječe od juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA), njihovi roditelji i zdravstveno osoblje koje ih neposredno medicinski zbrinjava. Tema o cijepjenju i artritisu odabrana je kako bi se nazočnima objasnilo postoji li rizik od cijepjenja i izazivaju li i/ili pogoršavaju cjepiva artritis bilo koje vrste. U stručnoj, ali osobito u široj javnosti, posljednjih se godina o cijepjenju razmišlja uglavnom iz perspektive njegovih neželjenih učinaka (pa tako i povezanosti cijepjenja s nastankom autoimunskih bolesti), a neopravdano se zanemaruje dobrobit. Istaknuvši dostupne podatke iz svjetske medicinske literature te osobna iskustva, docentica Gagro informirala je roditelje o stajalištima većine dječjih imunoreumatologa, a to je da cijepjenje ne izaziva i ne pogoršava JIA, da su cjepiva učinkovita kod djece s tom bolešću, osim ako uzimaju visoke doze prednizolona ili imunosupresivnih lijekova. Istaknula je da cjepiva nisu opasna za većinu oboljele djece (iznimka su živa virusna i bakterijska cjepiva ako mališani uzimaju visoke doze prednizolona ili imunosupresivnih lijekova, imaju niske leukocite u krvi i/ili imaju izraziti poremećaj imunosti). Nakon rasprave u kojoj su sudjelovali roditelji bolesne djece, istaknuta je odgovornost svakog liječnika koji sudjeluje u zbrinjavanju djece, pa tako i one s JIA-om, u indikaciji za određeno cijepjenje, s obzirom na potrebnu procjenu odnosa koristi i štete koju ta medicinska intervencija može imati za neko dijete, ali i sredinu u kojoj živi i odrasta.

U povodu Svjetskoga dana traume (17. listopada), u organizaciji Hrvatskoga ortopedskog društva (HOD) HLZ-a, predsjednik Društva prof. dr. Robert Kolundžić 15. listopada održao je predavanje o temi „Ortopedija danas i sutra – primjena novih tehnologija”. Ta interdisciplinarna



tema bila je prilagođena slušačima, općem zainteresiranom pučanstvu. Predstavljene su nove mogućnosti liječenja bolesti i ozljeda lokomotornog sustava. Istaknuto je da se rad ortopeda danas ne može zamisliti bez multi/interdisciplinarnog pristupa, posebice primjene biotehnologije u liječenju ozljeda i bolesti lokomotornog sustava. Najveće novosti u ortopediji nastale su upravo na osnovi takve suradnje. Nakon predavanja, a u suradnji sa Sekcijom mladih članova HOD-a, u kazalištu Komedijska održan je debatni klub. Tema je bila ista, a u raspravi su sudjelovali liječnici specijalisti i specijalizanti ortopedije i traumatologije.

U povodu Svjetskoga dana kralježnice (16. listopada), već se tradicionalno od 2004. u KBC-u Sestara milosrdnica održavaju znanstveni simpoziji o bolestima i stanjima kralježnice. Tako je i 15. listopada 2013. u multimedijskoj dvorani održan simpozij u organizaciji Hrvatskoga vertebralnog društva HLZ-a, a u suradnji s Klinikom za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju i Klinikom za neurokirurgiju KBC-a Sestara milosrdnica. Tema simpozija bila je „Medicinske vježbe u križobolji”. Ovo područje medicine predstavlja izazov jer ne postoji jedinstveni sustav vježbi koji bi bio primjenjiv za svakog pojedinog bolesnika. Sudjelovali su naši vrhunski stručnjaci iz različitih ustanova – od bazičara do kliničara koji su na simpoziju izložili 14 predavanja. Voditelji skupa bili su prof. dr. Simeon Grazio, predsjednik Hrvatskoga vertebralnog društva i predstojnik Klinike za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KBC-a Sestara milosrdnica i prof. dr. sc. Boris Božić, prvi dopredsjednik Društva, neurokirurg u Klinici za neurokirurgiju iste bolnice. Simpozij je privukao gotovo 150 slušača – liječnika različitih specijalnosti, poglavito fizijatara, liječnika obiteljske medicine, kirurga i neurokirurga. Bio je to vrijedan doprinos personaliziranoj medicini zasnovanoj na dokazima o zbrinjavanju bolesnika s kroničnom križoboljom kao vrlo važnom javno-zdravstvenom problemu.

Istog je dana u multimedijskoj dvorani KBC-a Sestara milosrdnica, u organizaciji Hrvatske lige protiv reumatizma – ogranak za Zagreb, održano predavanje za članove i ostale zainteresirane u sklopu obilježavanja Svjetskoga dana kralježnice. Dr. Kristina Cizler Radešić izabrala je temu „Promjene na vratnoj kralježnici i vrtoglavica, što se može učiniti?” Uz osnove anatomije te definicije i objašnjenja o vrstama vrtoglavica, govorila je o uzrocima vrtoglavica, s naglaskom na promjene u vratnoj kralježnici te o mogućnostima dijagnostike i liječenja, a osobito o samopomoći. Predavanje je bilo dobro posjećeno, a na zadovoljstvo slušateljstva u interaktivnoj raspravi razjasnile su se neke nedoumice.

Društvo reumatičara za djecu i odrasle organiziralo je 16. listopada 2013. u povodu Svjetskoga dana kralježnice predavanja za pučanstvo. Prim. dr. Zvonko Kejla govorio

je o bolestima kralježnice, mr. sc. Robert Saftić, dr. med. o novim metodama operacijskog liječenja, dr. Mandica Vidović o važnosti tjelesne aktivnosti u liječenju djece s reumatskim bolestima, dok je tema dr. Ozrenke Gudelj bila dvostruka pomoć u liječenju osteoartritis.

Još jedan događaj u povodu Svjetskoga dana kralježnice održan je 17. listopada 2013. u Zadru, u organizaciji Hrvatske lige protiv reumatizma – ogranak za Zadarsku županiju. Predavačica je bila Slavica Kaštel, viša fizioterapeutkinja, a govorila je o kralježnici i njezinim bolnim stanjima. Istaknula je važnost prevencije i liječenja, a posebno se osvrnula na medicinske vježbe, odnosno na načela vježbanja, održavanja pravilnog držanja tijela u svakodnevnim, radnim i drugim aktivnostima te o pravilnom bavljenju sportom.

Godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva održan je u Splitu od 17. do 19. listopada. Teme su bile vaskulitisi i izvanzglobni reumatizam. Na skupu su bili liječnici i medicinske sestre, ali i predstavnici udruga bolesnika. Ovogodišnji sastanak udruga bolesnika bio je posvećen ciljevima i očekivanjima bolesnika od reumatološkog pregleda i pridržavanju preporuka i uputa za liječenje, a to su važni elementi koji uvelike pridonose uspjehu liječenja.

Na Svjetski dan kostiju i zglobova djece, 19. listopada, predavanje o novim smjernicama za ocjenu aktivnosti bolesti, dijagnozu i liječenje juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) održala je doc. dr. sc. Marija Jelušić u KBC-u Zagreb, u Klinici za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Govorilo se o najnovijim smjernicama Američkoga reumatološkog društva (ACR) za liječenje različitih tipova JIA. Docentica Jelušić kritički se osvrnula na danas još uvijek valjanu klasifikaciju JIA (klasifikacija ILAR) iz 1997. godine te na mogućnost da se ona promijeni, što se ponajprije odnosi na uvođenje zasebne skupine bolesnika s pozitivnim antinuklearnim antitijelima (ANA). Predstavljen je i novi pristup procjene stanja i aktivnosti bolesti koji ne uključuje samo ocjenu liječnika, nego se velika važnost posvećuje percepciji bolesnika i njihovih roditelja. Takav pristup znatno poboljšava suradnju između liječnika i bolesnika/roditelja, a time i kvalitetu medicinske skrbi i terapijskog učinka lijekova. Veće je i zadovoljstvo postignutim zdravstvenim stanjem.

U povodu Svjetskoga dana traume (17. listopada) u multimedijskoj dvorani KBC-a Sestara milosrdnica održan je 24. listopada stručni simpozij o temi „Prijelomi kuka – sekundarna prevencija osteoporotskih prijeloma”. Organizatori su bili Klinika za traumatologiju i Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KBC-a Sestara milosrdnica, u suradnji s Hrvatskim reumatološkim društvom, Hrvatskim vertebralnim društvom i Hrvatskom ligom protiv reumatizma. Voditelji skupa bili su prof. dr. sc. Aljoša Matejčić, predstojnik klinike za traumatologiju KBC-a Sestara milosrdnica i prof. dr. sc.

Simeon Grazio. Osteoporotski prijelomi velik su teret ne samo za bolesnika nego i za zdravstveni sustav uopće. Prethodni prijelomi u odrasloj dobi jedan su od najvažnijih rizičnih čimbenika za nove osteoporotske prijelome. No neki se često ne uočavaju, ponajprije oni kralježaka. Na simpoziju je, uz sveobuhvatni prikaz epidemiologije, načina dijagnostike i liječenja osteoporoze i osteoporotskih prijeloma, glavni dio bio posvećen prijedlogu programa sekundarne prevencije u KBC-u Sessara milosrdnica, a u vezi s međunarodnom inicijativom *Capture the fracture*.

Simpozij u povodu Svjetskoga dana osteoporoze (20. listopada) održan je 25. listopada 2013. u dvorani Miroslav Čačković Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Taj skup održava se svake godine, a organiziraju ga Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatsko društvo za kalcificirana tkiva i Hrvatski nacionalni odbor Desetljeća kostiju i zglobova. Ove godine na programu je bilo pet predavanja. Na simpoziju su, uz liječnike i stručnjake iz različitih područja, bili i studenti medicine. Nakon uvoda prof. dr. sc. Jadranke Morović-Vergles koja je predstavila Desetljeće kostiju i zglobova od 2010. do 2020., predavanje o liječenju osteoporotskih prijeloma održala je prof. dr. sc. Lovorka Grgurević. Govorila je o osteogenu - napravi za liječenje prijeloma koja se sastoji od nosača temeljenog na ugrušku pune krvi i koštanoga morfogenetskog proteina 6 (BMP-6). Istraživanje je financirano u sklopu programa Europske unije FP7. Slijedilo je predavanje prof. dr. sc. Kristine Potočki „Osteoporoza – što je novo u slikovnoj obradi” u kojemu

su predstavljene metode slikovnog prikaza kostiju – od DXA i MDCT-a, do visokorezolucijskog CT-a i protonske MR spektroskopije. Predavanje dr. sc. Tatjane Bordukalo Nikšić pod nazivom „Serotonin i kost” bilo je posvećeno novijim istraživanjima široko rasprostranjenog biogenog amina u metabolizmu kostiju, s naglaskom na istraživanja animalnog modela s promijenjenom serotoninском homeostazom. U predavanju o hormonima štitnjače i metabolizmu kostiju, doc. dr. sc. Tomislav Jukić opisao je posljedice hipertireoze i hipotireoze na koštani status i utjecaj poremećaja rada štitnjače na pojavu osteoporoze. Simpozij je završen predavanjem prof. dr. sc. Slobodana Vukičevića o novostima u liječenju osteoporoze. Govorio je o dosad upotrebljavanim lijekovima i najavio nove terapije za te kronične i česte bolesti.

Istog dana (25. listopada 2013.) Hrvatska liga protiv reumatizma – ogranak za Zadarsku županiju organizirala je za svoje članove i sve zainteresirane predavanje u povodu Svjetskoga dana osteoporoze. Predavač je bio dr. Ivo Predovan, specijalist fizikalne medicine i rehabilitacije iz Opće bolnice u Zadru. Istaknuo je opasnosti od te „tihe epidemije” te govorio o njezinu dijagnostičiranju i liječenju.

Zaključno, Hrvatski nacionalni odbor Desetljeća kostiju i zglobova i u 2013. nastavio je s organizacijom stručnih predavanja i drugih akcija, kako za stručnjake tako i za pučanstvo, promičući ciljeve te krovne međunarodne organizacije.

**Jadranka Morović Vergles  
Simeon Grazio**

## Drugi regionalni imunološki forum

U organizaciji Hrvatskog reumatološkog društva i Sekcije za upalne bolesti crijeva Hrvatskog gastroenterološkog društva, a pod pokroviteljstvom farmaceutske tvrtke Merck Sharp & Dohme, u Zagrebu je od 8. do 9. ožujka 2014. održan Drugi regionalni imunološki forum.

Nakon prošlogodišnjeg, vrlo uspješnog skupa održanog u Rovinju, i ove su se godine okupili vodeći stručnjaci iz područja reumatologije i gastroenterologije iz zemalja regije kako bi predstavili najnovija saznanja u liječenju upalnih reumatskih bolesti te upalnih bolesti crijeva, prikazali vlastita postignuća, ali i terapijska ograničenja specifična za svaku pojedinu zemlju te podijelili svoja znanja i iskustva s kolegama u okruženju.

Skupu je nazočilo više od 200 liječnika, 92 reumatologa i 110 gastroenterologa iz Hrvatske, Slovenije, Srbije, Bosne i Hercegovine te Crne Gore.

Skup su otvorili profesorica dr. Đurđica Babić-Naglić i profesor dr. Boris Vucelić koji su, u ime stručnih dru-

štava pozdravili prisutne sudionike, a potom su se predstavili tvrtke MSD dr. sc. Richard Tomiak, medicinski direktor za područje gastroenterologije, i dr. sc. Marinella Govoni, medicinski direktor za područje reumatologije, osvrnuli na dosadašnji doprinos tvrtke MSD razvoju bioloških lijekova namijenjenih liječenju upalnih reumatskih bolesti i upalnih bolesti crijeva te predstavili nove molekule koje kompanija razvija u području imunologije.

Nakon zajedničkog uvodnog dijela, sudionici su podijeljeni u dvije sekcije – reumatološku i gastroenterološku, u sklopu kojih su kroz plenarna predavanja i interaktivne radionice obrađena različita tematska područja.

Tako je u reumatološkom dijelu prof. Srđan Novak predstavio najnovije smjernice EULAR-a za liječenje reumatoidnog artritisa, prof. Sonja Praprotnik iz Slovenije iznijela je podatke o imunogeničnosti anti-TNF lijekova, dok je prof. Branislava Glišić iz Srbije govorila o to-

me kako pristupiti reumatološkom bolesniku sa značajnim popratnim morbiditetom.

U interaktivnim radionicama (tzv. buzz session), raspravljalo se o mogućnostima i načinima da se u našim, ne tako idealnim uvjetima, približimo idealnom i ostvarimo rano uvođenje bolesnika u remisiju. Doc. dr. Predrag Ostojić iz Srbije uputio je na važnost provođenja edukacijskih programa za liječnike obiteljske medicine u svrhu ranog prepoznavanja bolesti i pravovremenog upućivanja bolesnika s reumatoidnim artritismom specijalisti reumatologu te važnosti otvaranja ambulante za rani artritis, dok je doc. dr. Mislav Radić svoje izlaganje i raspravu fokusirao na važnost osiguranja uvjeta koji bi omogućili da se svi bolesnici mogu liječiti prema pravilima struke, podrazumijevajući pri tome pravovremeno uvođenje biološke terapije u bolesnika u kojih je to potrebno te pridržavanje terapijskih smjernica. U tu bi svrhu ključni korak bila implementacija nacionalnog registra. Također, posebno je naglašena važnost osiguranja sredstava za financiranje biološke terapije te potreba za što aktivnijim angažmanom struke u „lobiranju” za dostupnost biološke terapije, a na osnovi medicinskih i farmako-ekonomskih argumenata. Doc. dr. Radić posebno je istaknuo publicirane podatke koji govore o ograničenoj dostupnosti biološke terapije u Hrvatskoj i zemljama regije te razlozima za to. Primjerice, prema rezultatima istraživanja provedenog 2010., udio bolesnika s reumatoidnim artritismom koji se liječe biološkom terapijom u Hrvatskoj je manji od 1,5 %, u Sloveniji je 4,5 % dok je prosjek zapadnoeuropskih zemalja između 11 % i 12 %. Naglašena je čvrsta korelacija između kliničkih kriterija i pokazatelja socioekonomskog razvoja svake pojedine zemlje: u zemljama nižeg socijalno-ekonomskog razvoja kriteriji za uvođenje biološke terapije su rigorozniji. Prema kategorizaciji zemalja u tri skupine, zemlje s niskom, srednjom ili visokom dostupnošću biološke terapije, Hrvatska je (uz većinu zemalja regije) svrstana u kategoriju zemalja s niskom dostupnošću. Svi sudionici ove rasprave složili su se da uvođenje biološke terapije, iako predstavlja znatan neposredni trošak za zdravstveni sustav, u konačnici kompenzira troškove za društvo u cijelosti smanjenjem izostanka s posla zbog bolovanja, smanjenjem odlaska u prijevremenu mirovinu, smanjenjem korištenja sredstava sustava zdravstva itd.

Nakon toga bilo je riječi o kliničkim iskustvima u primjeni golimumaba u liječenju bolesnika s upalnim reumatološkim bolestima. Prof. dr. Branimir Anić predstavio je rezultate petogodišnjeg praćenja bolesnika uključenih u pivotalne registracijske studije u indikacijama reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa i psorijatičnog artritisa: GO-FORWARD, GO-RAISE i GO-REVEAL, s posebnim naglaskom na visoku stopu ustrajnosti na terapiji, što dodatno ukazuje na snažnu učinkovitost, dobru podnošljivost i prikladnost primje-

ne golimumaba. Osim toga, zaključio je prof. Anić, liječenje golimumabom pridonijelo je poboljšanju kvalitete života vezane uz zdravlje, smanjenju učinka bolesti na radnu produktivnost, poboljšanju radne sposobnosti te manjim korištenjem usluga zdravstvenog sustava tijekom pet godina praćenja.

Iznimno je bilo vrijedno čuti osobna iskustva liječnika s primjenom golimumaba u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Dr. Žiga Rotar i doc. dr. Goran Radunović predstavili su iskustva u liječenju bolesnika s reumatoidnim artritismom u Sloveniji i Srbiji, a doc. dr. Tatjana Kehler iskustva u liječenju ankilozantnog spondilitisa i psorijatičnog artritisa u Hrvatskoj. Svi predavači istaknuli su da je nakon uvođenja golimumaba utvrđeno statistički značajno poboljšanje u svim ispitivanim parametrima učinkovitosti: kliničkim simptomima i znakovima bolesti, laboratorijskim parametrima upale, tjelesnoj aktivnosti i funkcionalnoj sposobnosti te izvanzglobnim manifestacijama bolesti (koža, nokti, entezitis, daktilitis). Ovo poboljšanje bilo je vidljivo unatoč dugom trajanju i visokoj aktivnosti bolesti prije uvođenja golimumaba, smanjenju i ukidanju popratne terapije (DMARD, glukokortikoidi), kao i u slučajevima primjene golimumaba kao druge ili treće linije biološke terapije.

Nadalje, jedna od tema bila je posvećena partnerskom odnosu liječnika i bolesnika. Prof. dr. Matija Tomšić, prof. dr. Jelena Vojinović i moderator sekcije prof. dr. Nemanja Damjanov naglasili su važnost suradnje i uključivanja bolesnika kako u donošenju odluke o terapiji tako i u svim aktivnostima vezanima uz podizanje svijesti o bolesti, edukaciji bolesnika, borbi za dostupnost terapije itd.

U gastroenterološkom dijelu programa, plenarna predavanja pružila su uvid u suvremeni pristup bolesniku s upalnim bolestima crijeva. Istaknuta je važnost i navedeni su razlozi pravodobnog uključivanja biološke terapije u liječenju Crohnove bolesti, posebice u bolesnika s nepovoljnim prognostičkim čimbenicima. Iznesen je kritički osvrt na situaciju u regiji tj. navedeni su razlozi zašto ne uvodimo biološku terapiju ranije. Također, predstavljen je *Risk Matrix Model* kojim se prvi put u gastroenterologiji upućuje na mogućnost identifikacije bolesnika s povišenim rizikom za razvoj komplikacija i nepovoljnog tijeka Crohnove bolesti. Na osnovi ovog vizualnog modela, moguća je pouzdanija stratifikacija bolesnika u svakodnevnoj kliničkoj praksi i utvrđivanje bolesnika s visokim profilom rizika koji bi bili kandidati za ranije uvođenje biološke terapije. Bilo je i riječi o primjeni biološke terapije u posebnim populacijama bolesnika, poput trudnica i djece, osoba s malignim bolestima ili u bolesnika podvrgnutim operativnom zahvatu, o optimizaciji postojeće biološke terapije uvođenjem nove laboratorijske metode za određivanje razine antiTNF lijeka i antitijela na lijek u serumu te o važnosti pravilne

endoskopske evaluacije bolesti u procjeni njezine težine i praćenju odgovora na terapiju. U dijelu predavanja posvećenog ulceroznom kolitisu, naglašena su ograničenja konvencionalne terapije u postizanju pune remisije kao osnovnog cilja liječenja te su prvi put u Hrvatskoj prikazani rezultati primjene golimumaba u indikaciji ulceroznog kolitisa. Ova je tema dodatno obogaćena predavanjem profesora dr. Anića koji je gastroenterolozima prenio dragocjena i vrlo pozitivna iskustva primjene golimumaba u reumatološkim indikacijama.

Sljedeći dan simpozija započeo je tematskom cjelinom posvećenom biološki sličnim lijekovima.

Prof. dr. Simeon Grazio dao je pregled osnovnih informacija u vezi s proizvodnjom bioloških lijekova, naglasio razliku između generičkih i biosličnih lijekova te različite regulatorne zahtjeve za ove dvije kategorije lijekova. Također je govorio o ključnim kliničkim pitanjima i dilemama povezanim s biosličnim lijekovima. Prof. dr. Marko Banić, gastroenterolog iz KB-a Dubrava, održao je predavanje o biosličnim lijekovima iz perspektive gastroenterološke struke, a prof. dr. sc. Sonja Praprotnik, reumatolog iz UKC-a Ljubljana, iz perspektive reumatološke struke. Nadalje, dr. sc. Viola Macolić Šarinić, ravnateljica Hrvatske Agencije za lijekove i medicinske pro-

izvode, predstavila je gledište Agencije o biosličnim lijekovima s posebnim naglaskom na pitanje međusobne zamjenjivosti i izdavanja popisa međusobno zamjenjivih lijekova te mogućih nepovoljnih implikacija koje bi na bolesnike koji se trenutačno liječe originalnim biološkim lijekom mogla imati zamjena biosličnim lijekom. Vrlo žustra rasprava potaknuta odličnim predavanjima svjedočila je ne samo o velikom zanimanju prisutnih reumatologa i gastroenterologa o ovoj temi nego i o brizi liječnika kako u skućenim financijskim mogućnostima osigurati najbolju moguću skrb svojim bolesnicima.

Nakon ovog zajedničkog djela, organizirane su radionice u kojima su mlađi liječnici prikazali posebno zanimljive slučajeve bolesnika iz svoje kliničke prakse, dileme s kojima su se susretali i način na koji su ih rješavali. Radionice su moderirali pozvani inozemni stručnjaci, prof. dr. Daniel Aletaha (Austrija) i prof. dr. Xenofon Baraliakos (Njemačka) za područje reumatologije te prof. dr. Walter Reinisch (Kanada) za područje gastroenterologije.

Na kraju ovog vrijednog stručnog skupa, sudionici su iskazali svoje zadovoljstvo predstavljenim programom kao i mogućnošću razmjene znanja i iskustava s kolegama iz regije.

**Simeon Grazio**

## **Simpozij „Liječenje upalnih reumatskih bolesti prema zadanom cilju”**

U Zagrebu je 29. ožujka 2014., u hotelu Dubrovnik, održan sastanak Hrvatskog reumatološkog društva (HRD) u suradnji s tvrtkom Abbvie s temom „Liječenje upalnih reumatskih bolesti prema zadanom cilju”. Sastanku je nazočilo 40 liječnika reumatologa iz različitih dijelova Hrvatske. U uvodnoj riječi predsjednica HRD-a profesorica Babić-Naglić pozdravila je kolege u ime Društva te naglasila potrebu definiranja jasnog cilja liječenja i redovitog praćenja parametara aktivnosti bolesti radi sveobuhvatne kontrole. Tri teme ovog sastanka „Uzajamno djelovanje imunogeničnosti i farmakokinetike” prof. dr. sc. Jadranke Morović-Vergles, „Klinička perspektiva imunogeničnosti” prof. dr. sc. Srđana Novaka te „Liječenje RA - klinički podaci naspram imunogeničnosti” prof. dr. sc. Branimira Anića bile su usmjerene na cjelovit pristup području imunogeničnosti, kao temi koja se posljednje dvije godine često javlja u sklopu znanstveno-stručnog propitivanja. Kroz predavanja iz ovog područja istaknuta je veza između imunogeničnosti, farmakokinetike i farmakodinamike te njihova interakcija i njezini aspekti *in vitro* i *in vivo*. Dobili smo uvid u imunogeničnost pojedinih anti-TNF lijekova prema podacima iz do sada

dostupnih kliničkih ispitivanja, a o kojima je izviješteno kroz sažetke opisa svojstava lijekova te iskustava iz svakodnevne prakse kroz dostupne registre. Naglašene su trenutne (ne)mogućnosti primjene ovih spoznaja u kliničkoj praksi s obzirom na nepostojanje validiranih algoritama za rutinsko postupanje. Imunogeničnost se javlja kod svih anti-TNF lijekova, ali je samo jedan od razloga moguće neučinkovitosti te bi pozornost trebalo obratiti i na češće prisutne uzroke neučinkovitosti terapije, kao što su nesuradljivost bolesnika u uzimanju terapije, tjelesna težina bolesnika, stupanj težine same bolesti, komorbiditeti te suboptimalno doziranje. Kombiniranje anti-TNF terapije sa sintetskim modificirajućim antireumatskim lijekovima (DMARD) dokazano smanjuje imunogeničnost. U zaključku ovog seta predavanja rečeno je da odluka o liječenju treba biti dogovorena između liječnika i bolesnika, a prema dugoročnoj učinkovitosti, sigurnosti i mogućnosti cjelovite kontrole bolesti (kliničke, radiološke i funkcijske). Ulogu imunogeničnosti i farmakokinetike kao dijela strategije liječenja još treba znanstveno vrednovati i ocijeniti opravdanost odnosa troška i dobiti (cost-benefit).

U nastavku sastanka iznesene su najnovije spoznaje kombiniranog liječenja adalimumaba s metotreksatom (MTX), uz poseban osvrt na optimalnu dozu MTX-a u ovoj kombinaciji te utjecaja te kombinacije na cjelovitu kontrolu bolesti i ultrazvučne promjene. Studije CONCERTO i MUSICA, o kojima su nas izvijestile prof. dr. sc. Dušanka Martinović Kaliterna i doc. dr. sc. Tatjana Kehler u zaključku navode da je optimalna doza MTX-a u kombinaciji s adalimumabom 10 mg te da uvođenjem adalimumaba u bolesnika koji nisu odgovorili na MTX doza ovog sintetskog DMARD-a može biti 10 mg, čime se poboljšava sigurnost bolesnika u smislu smanjenja broja nuspojava, a ostaje odgovarajući učinak. Dodatne korisne informacije čuli smo u predavanju „Sigurnost anti-TNF lijekova” prof. dr. sc. Marije Glasnović.

Nastavak sastanka bio je posvećen spondiloartropatijama (SpA). Prof. dr. sc. Simeon Grazio u svome predavanju „Izvanzglobne manifestacije u SpA” osvrnuo se na učestalost i značenje izvanzglobnih manifestacija, osobito uveitisa u osoba oboljelih od SpA, a koje se javljaju u ovih bolesnika do 42 % (do 51 % uveitis, do 20 % psorijaza, do 19 % upalna bolest crijeva, 10 % kombinacije). Profesor Grazio naglasio je da bi pri odabiru biološkog lijeka trebalo uzeti u obzir mogućnost nastanka izvanzglobnih manifestacija te učinkovitost odabranog lijeka u njihovom liječenju. U ovom setu predavanja izneseni su i rezultati studije ATLAS o ishodima petogodišnjeg

liječenja bolesnika s ankilozantnim spondilitisom, koje je izložio prof. dr. sc. Tonko Vlasko.

U trećem, završnom dijelu simpozija obrađene su tri teme: „Iskustva u liječenju anti-TNF lijekovima” doc. dr. sc. Višnje Prus, „Biosimilari (Bioslični lijekovi)” prof. dr. sc. Đurđice Babić-Naglić te „TUI algoritam” doc. dr. sc. Porina Perića. Docentica Prus prezentirala je rezultate liječenja anti-TNF lijekovima u KBC-u Osijek, gdje je istaknuto dugogodišnje iskustvo uz učinkovitost i sigurnost primjene. Profesorica Babić-Naglić u temi o biosličnim lijekovima osvrnula se na *position paper* koji je na svojim mrežnim stranicama objavilo Hrvatsko reumatološko društvo, a u kojem se naglašava jasna distinkcija između generika i biosličnih lijekova te se ne preporučuje međuzamjenjivost originalnih bioloških lijekova i biosimilara, a što je u skladu i s preporukom Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode i radne skupine za bioslične lijekove pri Udruzi inovativne farmaceutske industrije. Naposljetku, doc. dr. sc. Porin Perić proveo nas je kroz algoritam TUI-a i aktivnosti u okviru TUI-a (Inicijativa europskih zemalja i Kanade za primjenu UZV-a u kliničkoj praksi). Navedene zemlje u sklopu ove inicijative, a čiji su aktivni članovi doc. Perić i doc. Kehler, donijele su algoritam o ultrazvučnom pregledu zglobova i nastojanju implementacije kriterija algoritma u svakodnevnu praksu.

**Simeon Grazio**

## **Imunološki sastanak „Zajedničko podizanje standarda skrbi”**

Od 11. do 13. travnja u Bukureštu je održan imunološki sastanak na kojem je sudjelovalo više od 400 liječnika iz 30 europskih zemalja, a u organizaciji tvrtke Abbvie. Cilj sastanka je bio povezati stručnjake iz područja reumatologije, gastroenterologije i dermatologije u komunikaciju o zajedničkim obilježjima, ali i različitosti pojedinih imunomodulatornih bolesti unutar terapijskih područja reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, psorijatičnog artritisa, juvenilnog idiopatskog artritisa, upalnih bolesti crijeva i psorijaze radi podizanja standarda liječenja za bolesnike i usvajanja najnovijih spoznaja i smjernica liječenja. Sastanak je realiziran kroz niz predavanja i radionica na kojima su liječnici razmijenili znanstvena i praktična iskustva s vodećim stručnjacima iz ovog područja. Svojim predavanjima liječnici iz Hrvatske dali su izniman doprinos u dijelu sastanka u području reumatologije i gastroenterologije. Tako je u plenarnom dijelu gastroenterološke sekcije doc. dr. sc. Silvija Čuković-Čavka (KBC Zagreb) održala predava-

nje pod nazivom „Standards of care in IBD – the value of multidisciplinary team work”, kojim je predstavila rad Odjela za upalne bolesti crijeva KBC Zagreb s posebnim osvrtom na timski rad i multidisciplinarni pristup. Doc. Čavka-Čuković ujedno je najavila obilježavanje Prvog dana Referentnog centra za upalne bolesti crijeva RH na KBC-u Zagreb koji će se obilježiti stručnim sastankom 12. rujna 2014., a u nazočnosti vodećih stručnjaka za upalne bolesti crijeva iz regije i svijeta.

Prof. dr. Simeon Grazio u sklopu sastanka vodio je radionicu „How to interpret clinical trials – basic statistical analysis” u *cross-terapijskom* dijelu. Radionica je bila dobro posjećena. Mahom mladi liječnici reumatolozi, gastroenterolozi i dermatolozi, koji su se prethodno pripremili na osnovi profesorovih uputa, u iznimno dobroj stručnoj i kolegijalnoj atmosferi postavljali su profesoru Graziju niz pitanja iz područja kliničkih ispitivanja, posebno statistike na koja je profesor, s obzirom na dugogodišnje iskustvo u tom području, davao iscrpne odgovore.

Uz sastanak je održana i vrlo zanimljiva izložba nazvana Perspektive, na kojoj su prikazani radovi umjetnika iz cijelog svijeta koji su nastali kao rezultat njihove komunikacije i doživljaja bolesnika oboljelih od reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, psorijatičnog artritisa, juvenil-

nog idiopatskog artritisa, upalnih bolesti crijeva i psorijaze. Povratne reakcije na sastanak bile su izvrsne, što je dobar poticaj za otvaranje novih inicijativa u međuterapijskom i multidisciplinarnom pristupu ovim bolestima.

**Srđan Novak**

## INFORM forum

U Moskvi je od 4. do 6. travnja 2014. održan Peti regionalni Inflammation forum (INFORM), koji organizira farmaceutska tvrtka Pfizer. Svrha foruma bila je okupiti stručnjake koji se bave upalnim reumatskim bolestima, s fokusom na reumatoidnom artritisu i spondiloartritisu, uključujući i psorijatični artritis, te iznijeti i raspraviti najnovije spoznaje o dijagnostici i liječenju tih bolesti. Ove godine na INFORM forumu bili su i dermatolozi sa sekcijama posvećenima liječenju psorijaze. Na skupu je sudjelovao 31 predavač ili predsjedatelj sekcije, a Odbor skupa brojio je 19 članova. Na forumu je nazočilo 238 liječnika i drugih zdravstvenih stručnjaka iz 32 zemlje, najviše iz Rusije i Rumunjske, a hrvatska delegacija imala je 15 članova, s tim da su bile zastupljene gotovo sve naše važnije ustanove u Hrvatskoj koje se bave reumatologijom.

Na skupu su prezentirane sljedeće teme i predavači: „Uvid u upalne puteve: novi ciljevi liječenja” (Robert Moots (Velika Britanija)), „Dinamični krajobraz liječenja upalnih

bolesti” (Josef Smolen (Austrija)), „Procjenjivanje dokaza: strategije liječenja upalnih bolesti” (Josef Smolen (Austrija) i Norbert Wikonkál (Mađarska)), „Premošćivanje razlika između psorijaze i psorijatičnog artritisa” (Frank Behrens (Njemačka) i Ioan Ancuta (Rumunjska)), „Informiranje o imunogeničnosti” (Gert Jan Wolbink (Nizozemska)), „Bioslični ili bioupitni lijekovi?” (Huub Schellekens (Nizozemska)), „Pogled unaprijed: što čeka upalne bolesti u budućnosti” (Ahmet Gül (Turska)). Usporedna reumatološka sekcija bavila se temama: „Biološki lijekovi: okolnosti za cijepjenje” (Ori Elkayam (Izrael) i Eugene Kucharz (Poljska)), „Spondiloartritis: najnovije informacije” (Jürgen Braun (Njemačka) i Nurullah Akkoç (Turska)) te lokalnim pogledom na nacionalne registre.

Bio je to vrijedan i koristan skup na kojem smo uz nove spoznaje bili u prilici razmijeniti iskustva s kolegama iz različitih zemalja.

**Simeon Grazio**

## Nefrološko-reumatološki vikend

Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju i Hrvatsko reumatološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora organizirali su zajednički simpozij pod nazivom Nefrološko-reumatološki (NERA) vikend koji se održao u Petrcanima pokraj Zadra od 9. do 11. svibnja 2014.

Multidisciplinarni pristup u liječenju mnogih bolesti od presudne je važnosti. U području nefrologije i reumatologije postoje brojne bolesti i poremećaji koji zahtijevaju aktivnu suradnju s kolegama drugih specijalnosti. Bubrež je često oštećen u sklopu autoimunih bolesti te je stoga suradnja stručnjaka upravo ovih dviju specijalnosti ne samo potrebna nego predstavlja i svakodnevni izazov u rješavanju dijagnostičkih i terapijskih dilema u najsloženijih bolesnika.

U prvom dijelu simpozija nefrolozi i reumatolozi obradili su važna poglavlja iz područja dijagnostike i liječenja glomerulskih bolesti, vaskulitisa, lupusnog nefritisa te raspravili mogućnosti liječenja navedenih stanja, uključujući transplantaciju bubrega. Poseban je naglasak bio na ulozi i po-

zicioniranju lijeka rituksimaba u liječenju ANCA vaskulitisa. Kroz prezentacije u kojima su obrađene teme od klasifikacije ANCA vaskulitisa, preko kliničke slike i liječenja vaskulitisa standardnom terapijom te liječenja rituksimabom, predstavnici obaju stručnih društava dali su preporuku za pozicioniranje rituksimaba u indukciji remisije, odnosno kod bolesnika s relapsom ANCA vaskulitisa.

Drugi dio simpozija održan je u suradnji s tvrtkom Roche u dvije istodobne sekcije. Nefrolozi su na svojoj sekciji obradili teme iz područja transplantacije bubrega, liječenja anemije lijekovima za stimulaciju eritropoeze te prikazali najnovije smjernice HDNDT-a za liječenje anemije i primjenu u praksi.

Na simpoziju „Novosti u liječenju reumatoidnog artritisa”, na tradicionalnoj Reumatološkoj akademiji, obrađeni su najnoviji radovi objavljeni iz područja liječenja reumatoidnog artritisa uz prikaz vlastitih iskustava. Na osnovi brojnih objavljenih rezultata kliničkih ispitivanja i postmarketinških praćenja učinkovitosti i sigurnosti primjene

tocilizumaba, EULAR je u studenom 2013. objavio nove smjernice za liječenje reumatoidnog artritisa prema kojima se primjena tocilizumaba preporučuje u prvoj liniji biološke terapije, čime je izjednačena s TNF blokatorima i abataceptom. Stoga su u svjetlu novih spoznaja obrađene novosti o učinkovitosti i sigurnosti primjeni lijekova tocilizumaba i rituksimaba u reumatoidnom artritisu. Naglašena je učinkovitost primjene lijeka tocilizumab kao monoterapije ili kombinirane terapije sintetskim lijekovima koji modificiraju tijek upalne reumatske bolesti, potvrđena je sigurnost njegove primjene te farmakoe ekonomska opravdanost. Također je prikazana važnost i učinkovitosti tocilizumaba u sistemskom juvenilnom idiopatskom artri-

tisu i juvenilnom idiopatskom poliartritisu. Naročito su zanimljivi bili prikazi vlastitih iskustava u liječenju ovim lijekovima. Na simpoziju je prvi put najavljen i skoriji dolazak novog supkutanog oblika lijeka tocilizumab, što je izazvalo veliki interes prisutnih.

Skupu je nazočilo više od 120 stručnjaka specijalista iz oba područja, internista, nefrologa, reumatologa, imunologa i fizijatar-reumatologa. Aktivno sudjelovanje uz vrlo žive i duge diskusije, kao i zadovoljni sudionici koji su izrazili želju da se aktivnost i suradnja s drugim stručnim društvima nastavi i u budućnosti, dokazuju da su takvi skupovi itekako potrebni te da su ove teme uvijek aktualne i zanimljive.

**Simeon Grazio**

## Zajedno prema zdravlju - s Plivom

U Poreču je od 25. do 27. travnja 2014. održan već tradicionalni stručni skup u organizaciji tvrtke Pliva. Na tom je simpoziju sudjelovalo oko stotinu liječnika kojima je zajednički cilj bio poraditi na znanju, vještinama i stajalištu stručnjaka koji se bave konzervativnim liječenjem koštano-zglobnih bolesti i stanja u Hrvatskoj.

Znanje - kroz niz pregleda (npr. WCO-IOF-ESCEO update), vještine - kroz prikaz vježbi (npr. fizikalna terapija u praktičnoj primjeni) i stajalište - kroz smjernice i preporuke za terapiju (npr. sekundarna prevencija, vitamini u liječenju osteoporoze...) u uravnoteženoj kombinaciji ispunili su program koji je bio praćen diskusijama u formalnom i neformalnom druženju.

Kod ovakvih skupova vrlo teško je odabrati teme predavanja, a da ne izostavimo neke druge, ali jednostavno se mora odlučiti što je aktualno i najkorisnije, a ovaj put je odabir predavača i tema bio uspješan. Problematika koštano-zglobnih bolesti i stanja je po svojoj prirodi multidisciplinarna te traži suradnju stručnjaka različitih disciplina i to na sve tri razine (primarna, sekundarna i tercijarna).

Prvog dana skupa pregledno predavanje održao je prof. dr. sc. Simeon Grazio u koautorstvu s mr. sc. Dianom Balen, a tema je bila „WCO-IOF-ESCEO update”, odnosno

novosti u osteoporozi s posebnim osvrtom na Svjetski kongres osteoporoze koji je početkom travnja 2014. održan u Seville. Drugi dan skupa teme i predavači bili su sljedeći: „Lijekovi u reumatologiji” (prof. dr. sc. Đurđica Babić-Naglić), „Preporuke za primjenu DMARD-a u liječenju psorijatičnog artritisa” (prof. dr. sc. Srđan Novak), „Preporuke za primjenu DMARD-a u liječenju reumatoidnog artritisa” (dr. Iva Žagar), „Generički lijekovi” (prof. dr. sc. Vera Vlahović Palčevski), „Terapija boli u bolesnika s upalnim artritisom” (doc. dr. sc. Višnja Prus), „Važnost gastroprotekcije kod primjene nesteroidnih antireumatika” (prim. dr. Tatjana Nikolić), „Uloga aktivnog vitamina D u liječenju osteoporoze” (prim. dr. sc. Nadica Laktašić Žerjavić), „Alfa D3” (doc. dr. sc. Porin Perić), „Sekundarna prevencija osteoporotičnih prijeloma” (prof. dr. sc. Tonko Vlaku), „Risbon - novost u terapiji osteoporoze” (prim. dr. Nives Štiglic-Rogoznica), „Utjecaj glukokortikoida na kost” (prim. dr. Renata Čop). Na kraju su uz iznošenje zaključaka skupa prikazane i medicinske vježbe.

Ovaj je stručni skup ostvario u punom smislu riječi smisao simpozija sadržan u naslovu „Zajedno prema zdravlju”.

**Simeon Grazio**

## Diplome za začasno članstvo i stručno predavanje Hrvatskog vertebraloškog društva

Hrvatsko vertebraloško društvo Hrvatskog liječničkog zbora, na maloj svečanosti održanoj 7. travnja 2014., prije početka stručnih predavanja dodijelilo je začasna članstva svojim uglednim članovima. Predsjednik

društva prof. dr. sc. Simeon Grazio ukratko je podsjetio da je društvo osnovano 4. travnja 1979. Inicijator i prvi predsjednik tadašnje Vertebraloške sekcije Zbora bio je prof. dr. sc. Pavao Dürriegl, ortoped s Klinike za ortope-

diju KBC-a, a tajnica je bila prim. mr. sc. Zoja Gnjidić. Počeli su s nizom predavanja pod motom „errando discimus”, na kojima su prikazivali pogreške kao edukativne primjere za poboljšanje kliničke prakse. Društvo su poslije vodili naši ugledni stručnjaci, prof. dr. sc. Ivo Jajić, prof. dr. sc. Vjekoslav Nanković, prof. dr. sc. Lucijan Negovetić te doc. dr. sc. Damir Kovač. Članovi su društva liječnici različitih specijalnosti (fizijatri, neurokirurzi, traumatolozi, ortopedi, reumatolozi, anesteziolozi, radiolozi, liječnici obiteljske medicine i drugi) koji su posebno zainteresirani za problematiku kralježnice. Dakle, društvo objedinjuje kirurške i konzervativne struke te je u tome i jedna od njegovih prednosti. Uz redovite stručne sastanke tijekom godine, društvo je organiziralo brojne tečajeve i simpozije u kojima su obrađene raznovrsne važne i aktualne teme iz područja vertebrologije. Tako je u proteklih deset godina društvo redovito organiziralo simpozije u sklopu obilježavanja Svjetskog dana kralježnice Desetljeća kostiju i zglobova (16. listopada), koji je proglasila Svjetska zdravstvena organizacija, a koji su redovito vrlo dobro posjećeni i prihvaćeni. Hrvatsko vertebrološko društvo 2012. objavilo je smjernice o dijagnostici i konzervativnom liječenju križobolje, a 2013. i smjernice za kirurško (invazivno i intervencijsko) liječenje križobolje, dok je podržalo i prve Hrvatske smjernice za minimalno invazivne i dijagnostičke i terapijske zahvate u dijagnostici i liječenju križobolje. U cilju edukacije, a i promicanja važnosti teme križobolje, objavljena je i knjiga „Križbolja” (S. Grazio,

D. Buljan i sur., 2009.), prvi sveobuhvatni tekst na hrvatskom jeziku, koji pristupa križbolji kao biopsihosocijalnom problemu.

Obraćajući se nazočnima, prof. Grazio je obrazložio da ovom prilikom začasno članstvo postumno dodjeljuju prof. Pavlu Dürriglu kao prvom predsjedniku društva i jednoj od najzaslužnijih osoba za hrvatsku vertebrologiju. Priznanje je primila supruga, prof. Vera Dürrigl u pratnji sinova. Začasno članstvo dodijeljeno je i prvoj, vrlo agilnoj tajnici društva prim. mr. sc. Zoji Gnjidić te prethodnom predsjedniku društva tijekom dvaju mandata, docentu Damiru Kovaču, tijekom čijeg je vodstva društvo značajno intenziviralo svoje aktivnosti. Na jednom od prethodnih sastanaka u povodu tridesete godišnjice društva začasno članstvo bili su dobili prof. dr. sc. Ivo Jajić, prof. dr. sc. Vjekoslav Nanković i prof. dr. sc. Lucijan Negovetić.

Nakon uvodnog svečanog dijela, održana su dva vrlo zanimljiva predavanja koja su potaknula bogatu raspravu. Mr. sc. Dunja Barak Smešny održala je predavanje „Kanalikularni sindromi torakolumbalne kralježnice”, a mr. sc. Dražen Kvesić predavanje „Discogel u terapiji hernije intervertebralnog diska”.

Najavljene su i buduće aktivnosti društva među kojima je simpozij u povodu Svjetskog dana kralježnice posvećen problematici sportskih ozljeda kralježnice. Društvo će ga organizirati u suradnji s Kineziološkim fakultetom u Zagrebu. Predviđen termin simpozija jest 16. listopada 2014.

**Frane Grubišić**

### **III. balneološki skup „Dr. Ivan Šreter”**

Dana 17. svibnja 2013. u Lipiku je održan III. balneološki skup „Dr. Ivan Šreter” pod pokroviteljstvom Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, a u organizaciji Specijalne bolnice za medicinsku rehabilitaciju Lipik i Hrvatskog društva za balneoklimatologiju i prirodne ljekovite činitelje HLZ-a. U organizacijskom odboru bili su prim. mr. sc. Goran Ivanišević, Darko Kelemen, dipl. iur., prim. dr. sc. Senka Rendulić Slivar i dr. Marica Topić, a dužnosti voditelja prihvatio se dr. Oto Kraml.

Skupu su prisustvovali pretežno specijalisti fizijatri, ali i liječnici drugih struka zainteresirani za temu „Liječenje vodom u fizikalnoj i rehabilitacijskoj medicini”.

Otvorenju skupa nazočili su poštovani gosti – sestra dr. Šretera gospođa Ankica Havlena, a u ime Zaklade „Dr. Ivan Šreter” iz Zagreba gospodin Željko Žilić. Svečanost otvorenja upriličio je gosp. Igor Frajfogel izvedbom pjesme „Ne dirajte mi ravnice” uz zvukove tambure.

U svojim pozdravnim govorima ravnatelj bolnice Darko Kelemen i gradonačelnik Antun Haramija izrazili su za-

dovoljstvo odazivom sudionika i izrazili želju za ugodnim boravkom i uspjehom ovoga već tradicionalnog skupa.

Predavanje u spomen dr. Ivana Šretera održala je prof. dr. sc. Ankica Senta Marić pokazujući pjesmu koju je Ivan Šreter napisao za vrijeme terenske studentske prakse u Zlataru, a koja je pronađena u arhivu Škole narodnoga zdravlja „Andrija Štampar” u Zagrebu. Ovom prigodom čuli smo i prvu javnu izvedbu pjesme od Igora Frajfogela, a spontano su se priključili Oto Kraml i Senka Rendulić Slivar. Izvedba je, uz ushićenje prisutnih, nagrađena burnim pljeskom.

U radnom dijelu sastanka, koji je uslijedio, prikazani su stručni radovi prema predviđenom programu.

Goran Ivanišević govorio je o pojmovima prirodnog liječenja vodom, Spomenka Vlahović o medicinsko-balneološkom postupku liječenja u rimskim termama naselja Aquae Iasae – Varaždinske Toplice, Ines Doko (prvi autor Simeon Grazio) o hidrokinetoterapiji 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-a Osijek, Senka Rendulić Slivar (koautor Oto Kraml) o učincima individualne hidroterapije u termomineralnoj vodi na osteoartritis te 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 kratko je 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 govorili su o termomineralnim vodama istočnog dijela središnje Hrvatske, Ankica Senta Marić, Radovan Čepelak i Damir Andabaka 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 Goran Ivanišević.

Zaključujući stručni dio Skupa donesena je *Lipička balneološka deklaracija 2013.*:

1. Balneologija je bitna sastavnica fizikalne i rehabilitacijske medicine u Hrvatskoj.
2. Hidroterapija u užem i širem smislu, kao i pijenje termomineralne 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 ra-

zvitka balneologije, zdravstvenoga i lječilišnoga turizma u Hrvatskoj.

4. Podržava se djelovanje Odjela za vode i balneoklimatologiju Škole narodnog zdravlja „Andrija Štampar” u Zagrebu 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 objavljivati.

6. Predlaže se 2014. godine održati u Lipiku Četvrti balneološki stručni skup „Dr. Ivan Šreter”.

Stručni radovi predavača na ovome skupu unaprijed su otisnuti u zborniku radova „III. balneološki skup ‘Dr. Ivan Šreter’”, koji je uredio Oto Kraml, a izdala Specijalna bolnica Lipik. Knjiga ima 148 stranica i bogato je ilustrirana slikama u boji i s prve dvije knjige pridonosi značaju ovih događanja i afirmaciji balneologije u našoj državi.

Slijedio je društveni dio – zajednički ručak koji je pripremila ljubazno osoblje u restoranu Bolnice Lipik, a potom obilazak perivoja i objekata Bolnice Lipik.

Na kraju dvoje sretno nagrađenih sudionika imalo je priliku provozati se kočijom s upregnutim lipicancima do Državne ergele Lipik, gdje smo se ponovno okupili. Susret s ovim plemenitim, elegantnim i lijepo njegovanim konjima te njihova teška sudbina i progonstvo u Domo-vinskom ratu dirnuli su sve prisutne.

**Oto Kraml**

## **XV. mediteranski reumatološki kongres**

Od 28. do 31. kolovoza 2014. u Istanbulu (Turska) održan je XV. mediteranski reumatološki kongres. Riječ je o tradicionalnom stručno-znanstvenom skupu koji okuplja reumatologe prije svega iz mediteranskih zemalja radi prezentacije određenih tema u smislu *state-of-the-art* preglednih predavanja, ali i predstavljanja vlastitih rezultata. Težnja je organizatora kongresa da se svakako obuhvate teme specifične i važne za mediteranski bazen.

Predsjednik kongresa bio je profesor Nurullah Akkoç iz Izmiru, koji je sa svojim suradnicima organizirao uspješan kongres, visoke stručno-znanstvene kvalitete, sa 370 registriranih sudionika. Uz druge ugledne reumatologe, bio je ondje i Maurizio Cutolo, predsjednik EULAR-a, kao aktivni sudionik kongresa. Među članovima Znanstvenog savjetodavnog odbora kongresa bili su i naši reumatolozi, profesori Đurđica Babić-Naglić i Simeon Grazio.

Prije početka kongresa održan je tečaj „Znanstveni članak”, kojem su predsjedavali Stefano Bombardieri, glavni i odgovorni urednik časopisa *Clinical and Experimental*

*Rheumatology* i Loreto Carmona, predsjednica EULAR-ova Odbora za epidemiologiju i istraživanje zdravstvenih servisa. Nakon pozdravne riječi predsjednika kongresa prof. Akkoça i predsjednika Turskog reumatološkog društva profesora Ihsana Ertenlija, uvodna su predavanja održali počasni predsjednici kongresa, profesori Nihat Dilsen i Hasan Yazici. Profesor Dilsen prikazao je pregled povijesti dosadašnjih Mediteranskih reumatoloških kongresa, pri čemu je spomenuo i vrlo uspješan kongres u Cavtatu, koji je 2009. godine organiziralo Hrvatsko reumatološko društvo na čelu s profesoricom Đurđicom Babić-Naglić. Predavanje profesora Yazicija odnosilo se na samokritiku kvalitete publiciranih istraživanja iz područja reumatologije.

Teme ostalih sekcija predavanja bile su: Sunce i reumatske mišićno-koštane bolesti, Mediteranski okolinski čimbenici, Infekcija i biološka terapija, Autoimune bolesti, Registri, Slikovne metode, Reumatologija – dermatologija, Spondiloartritis, Bolesti vezivnog tkiva, Sistemski eritemski lupus, Neupalne reumatske mišićno-koštane bole-

sti, EULAR-ov simpozij i Skrb orijentirana na bolesnika u području Mediterana (u suradnji s AGORA-om).

U sekciji „Susret s profesorima” teme su bile: Behčetova bolest, Transkulturalna validacija studija za ocjenu reumatskih bolesti, Antifosfolipidni sindrom, Vrijeme je za podešavanje vašeg lokalnog registra sa stručnjakom za metodologiju, Obiteljska mediteranska vrućica, Rehabilitacija reumatskih bolesti (RA/AS) i Komorbiditeti u upalnim reumatskim bolestima u reumatološkom okruženju.

Kongresu je nazočilo desetak reumatologa iz Hrvatske, a naša reumatologija u stručno-znanstvenom smislu bila je

predstavljena s četiri poster-prezentacije (dvije iz KBC-a Sestre milosrdnice i po jedna iz KBC-a Split i KBC-a Rijeka). Profesorica Đurđica Babić-Naglić bila je predavač tijekom predavljanja teme Rehabilitacija reumatskih bolesti (RA/AS) u sekciji „Susret s profesorima”, dok je profesor Simeon Grazio održao predavanje o napredcima u ciljanoj terapiji osteoporoze, a bio je i suvoditelj sekcije spondiloartritisa.

Sažetci s kongresa tiskani su u časopisu *Clinical and Experimental Rheumatology*. Uvijek je lijepo biti u Istanbulu, a ovaj put bilo je i poučno i uspješno.

**Frane Grubišić**

## Pfizerov Reumatološki forum

Pod olimpijskim geslom „Važno je sudjelovati, a ne pobijediti”, na Crvenom otoku u neposrednoj blizini Rovinja, održan je od 12. do 14. rujna 2014. Pfizerov reumatološki forum. Ideja vodilja ovog foruma bila je predavljanje prikaza bolesnika, vlastitih istraživanja ili pak preglednih izlaganja iz područja reumatologije, s naglaskom na primjeni bioloških lijekova u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Forum je bio podijeljen u sekciju mladih reumatologa i pregledne prezentacije iskusnijih kolega. Glavni dio skupa sastojao se od izlaganja mlađih kolega koji su u blokovima po tri predavača izložili svoje teme, nakon čega je uslijedila rasprava.

Ukupno je bilo dvanaest predavanja koja su održali kolege i kolege iz Hrvatske i to prema sljedećem rasporedu: dr. Tatjana Zekić (KBC Rijeka): „Divertikulitis kao komplikacija biološke terapije”, dr. Mandica Vidović (Dječja bolnica Srebrnjak): „Biološka terapija u JIA - male i velike brige”, dr. sc. Joško Mitrović (KB Dubrava): „Prikaz bolesnice s kroničnom utrikarijom”, dr. Melanie-Ivana Čulo (KB Dubrava): „RA i KLL/LML - prikaz bolesnika liječenog tocilizumabom”, dr. Iva Žagar (KBC Zagreb): „EULAR-ove preporuke za liječenje reumatoidnog artritisa sintetskim i biološkim DMARD-ima: update 2013.”, dr. Marijan Frković (KBC Zagreb): „Rana primjena anti-TNF priprema u liječenju bolesnice s teškim oblikom juvenilnog dermatomiozitisa”, dr. sc. Ana Gudelj Gračanin (KB Dubrava): „Biološka terapija i recentna infekcija HPV - prikaz bolesnice i pregled literature”, dr. Aleksandar Ovuka (KBC Rijeka): „Kronični rekurentni multifokalni osteomijelitis - CRMO”, dr. Marinko Artuković (KB Sveti Duh): „Cijepljenje u upalnim reumatskim bolestima - EULAR-ove preporuke”, dr. Željka Kardum (KBC Osijek): „Prikaz bolesnika s polimiozitisom”, dr. Silva Pukšić (KB Dubrava): „Biološka terapija u refrakternom Feltyjevu sindromu”, mr. sc. Frane Grubišić (KBC Sestre milosrdnice): „Usporedno istraživanje učinkovitosti i sigurnosti

primjene adalimumaba i etanercepta u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom i totalnom spinalnom ankilozom”, doc. dr. sc. Mislav Radić (KBC Split): „Paradoksalni porast reumatoidnog faktora unatoč pozitivnom kliničkom odgovoru u bolesnika s reumatoidnim artritismom liječenim tocilizumabom”, dr. sc. Dražen Massari (Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju bolesti srca pluća i reumatizma Thalassotherapia Opatija): „Možemo li predvidjeti terapijski odgovor u bolesnika s reumatoidnim artritismom liječenih bDMARD-ima?”

Moderatori foruma bili su doc. dr. sc. Tatjana Kehler (Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju bolesti srca pluća i reumatizma Thalassotherapia Opatija) i prof. dr. sc. Srđan Novak (KBC Rijeka).

Forum je imao i natjecateljski karakter te je deveteročlano povjerenstvo (u sastavu: doc. dr. sc. Višnja Prus, prof. dr. sc. Tea Schurer-Luke Vrbanić, prim. dr. Mirna Sentić, prof. dr. sc. Vojko Rožmanić, prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles, prof. dr. sc. Simeon Grazio, doc. dr. sc. Marija Jelušić, prof. dr. sc. Marija Glasnović i prof. dr. sc. Miroslav Harjaček) imalo zadatak ocijeniti svakog predavača. Kao sudionik, ali i predavač na ovom Forumu želio bih istaknuti visoku razinu profesionalnosti svih predavača, interesantan odabir kliničkih tema i niz pitanja koji se nametnuo nakon svakog predavanja. Pobjednik je ovogodišnjeg Forumu kolega Mislav Radić, na čemu mu srdačno čestitamo. U nedjelju ujutro održana su još dva predavanja uvažanih kolega reumatologa. Prof. dr. sc. Branimir Anić bavio se temom: „Imunogeničnost bioloških lijekova (teorijski i praktični aspekti)”, a prof. dr. sc. Simeon Grazio iznio je nove spoznaje u predavanju „Enbrel u neradiografskom aksijalnom spondiloartritisu (nova indikacija)”.

Lijepo je bilo vratiti se u Rovinj i na Crveni otok i uživati u kvalitetnom stručnom, ali i ugodnom neformalnom druženju s kolegicama i kolegama.

**Frane Grubišić**

## **Marija Jelušić, Ivan Malčić i suradnici „Pedijatrijska reumatologija” Zagreb: Medicinska naklada. 2014:I-XVI,1-370.**

U Hrvatskom liječničkom domu u Zagrebu, 16. prosinca 2013., održano je predstavljanje nove hrvatske reumatološke knjige Marije Jelušić, Ivana Malčića i suradnika „Pedijatrijska reumatologija” u izdanju Medicinske naklade iz Zagreba. Knjigu su predstavili primarijus Goran Ivanišević, profesori Neda Aberle i Jugoslav Bagatin, autori docentica Marija Jelušić i profesor Ivan Malčić, kao i profesorica Anđa Raić, direktorica Medicinske naklade. Predstavljajući su, prikazujući ovo značajno djelo hrvatske medicinske publicistike tiskano na 370 stranica velikoga formata (21,5 × 27,6), istaknuli koliko je velika važnost toga rada za dječju reumatologiju u Hrvatskoj. Recenzenti knjige bili su profesori Drago Batinić (Medicinski fakultet Zagreb), Neda Aberle (Medicinski fakultet Osijek) i Jugoslav Bagatin (Medicinski fakultet Split).

Počašćen sudjelovanjem u predstavljanju knjige, autor ovoga prikaza govorio je o prošlosti reumatologije u Hrvatskoj i naveo važne događaje. Profesorica Tea Šik-Oberhofer 1950. godine osniva Kardiološko-reumatološki odjel na Dječjoj klinici Rebro. Pedijatrijska sekcija Zbora liječnika Hrvatske 1950-ih godina osniva Komisiju za reumatsku bolest. Godine 1957. osniva se Kardiološko-reumatološki odjel na Dječjoj klinici Šalata. Dana 21. prosinca 1960. predsjednica profesorica Šik-Oberhofer izvještava o radu. Godine 1964. Zavod za zaštitu zdravlja grada Zagreba izdaje „Upute za sprečavanje reumatske groznice, liječenje streptokoknih infekcija i profilaksu recidiva reumatske groznice”. U to su se vrijeme reumatskom vrućicom bavili profesorica Šik-Oberhofer i dr. Sreto Vukadinović, a kroničnim reumatizmom u djece profesor Tomo Pitamic (1921. - 1976.) s Kardiološko-reumatološkog odjela Dječje klinike Šalata, i to juvenilnim reumatoidnim artritismom. Godine 1975. Tomislav Pitamic objavljuje knjigu „Reumatske bolesti dječje dobi”, koju je izdala Sveučilišna naklada Liber iz Zagreba. U to vrijeme djeluju dječji reumatolozi primarijus Miljenko Grgić, primarijus Avdo Prohić i primarijus Lana Tambić-Bukovac. Primarijus Ante Bijelić (1920.) doktorirao je 1971. godine s temom „Juvenilni reumatoidni artritis. Klinička studija s posebnim osvrtom na la-

boratorijske pretrage i pojavljivanje u SFRJ” na Medicinskome fakultetu Sveučilišta u Ljubljani, a dr. Blagoje Taseski 1989. s temom „Imunokompleksi u bolesnika s juvenilnim kroničnim artritismom” na Medicinskome fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Prvi radni sastanak pedijatrijskih reumatologa Jugoslavije održan je 29. i 30. rujna 1989. u Thalassoterapiji u Crikvenici. Prikazana su priopćenja: Dragan Dekaris o suvremenoj imunoterapiji, B. Taseski o desetogodišnjem iskustvu u liječenju d-penicilaminom, Avdo Prohić o primjeni glukokortikoida, M. Capar o iskustvima s nesteroidnim antireumaticima, B. Taseski i M. Capar o imunogenetskim reperkusijama antireumatske terapije, Vladimir Dugački o liječenju očnih oštećenja tijekom juvenilnog kroničnog artritisa, Miroslav Hašpl o ulozi ortopeda u terapijskom timu, Darko Antičević i suradnici o timskom pristupu diferencijalnoj dijagnostici, Vera Vitulić i Božidar Ćurković o osobitostima fizikalne terapije te Vlasta Brozičević i Juraj Šajatović o kasnim posljedicama zbog neadekvatnog liječenja.

Godine 1994. Ivan Malčić i suradnici objavljuju knjigu, prvu te vrste u Hrvatskoj, „Reumatologija dječje dobi” u izdanju Školske knjige iz Zagreba na 318 stranica. Recenzenti su bili profesori Theodor Dürrigl, Nikša Drinković i Ivo Jajić. U pisanju toga pionirskoga djela sudjelovalo je 16 autora iz Zagreba. Među njima je bilo sedam pedijatarata (Ivan Malčić, Nina Barišić, Miroslav Harjaček, Zvonimir Puretić, Darko Richter, Jasna Slaviček i Lana Tambić-Bukovac), dvojica dermatologa (Branko Baričević i Željko Pavičić), tri fizijatra-reumatologa (Božidar Ćurković, Goran Ivanišević i Blagoje Taseski), internistica Dubravka Bosnić, oftalmolog Vjekoslav Dorn, ortoped Miroslav Hašpl i radiologinja Kristina Potočki.

Knjiga sadrži predgovor i tumač kratica, a podijeljena je u dva dijela. Opći dio sadrži poglavlja: Uvod, Etiopatogeneza, Pristup reumatskom bolesniku, Laboratorijski testovi, Radiološki pristup, Oftalmološke manifestacije, Medikamentno liječenje i Plazmafereza. Specijalni dio sadržava poglavlja: Reumatska vrućica, Juvenilni kronički artritis, Spondiloartropatije, Sistemski eritemski

Tablica 1. **Broj citata hrvatskih autora**

Poglavlja	Broj referencija	Hrvatski autori
Opći dio		
Uvod u reumatske bolesti dječje dobi	19	3
Anatomija i fiziologija muskuloskeletnog sustava	20	1
Imunosni sustav i imunopatogeneza reumatskih bolesti	66	1
Genetika i reumatske bolesti	18	-
Sustav HLA i reumatske bolesti dječje dobi	20	3
Pristup djetetu s reumatskom bolešću	31	4
Laboratorijska dijagnostika autoinflamatornih i autoimunskih (reumatskih) bolesti	24	5
Radiološke pretrage u reumatskim bolestima... ultrazvuk mišića i zglobova u djece	22	4
Druge pretrage u reumatskim bolestima	17	1
■ Scintigrafija skeleta u pedijatriji	8	3
■ Kompjuterizirana kolor-teletermografija	12	2
■ Kapilaroskopija	12	1
■ Biomehanička analiza hoda	18	3
Farmakološko liječenje reumatskih bolesti u djece	10	2
Fizikalna terapija reumatskih bolesti u dječjoj dobi	19	-
Specijalni dio		
Juvenilni idiopatski artritis (JIA)	35	10
Sistemska eritemski lupus (SLE)	29	7
Neonatalni lupusni sindrom	14	2
Antifosfolipidni sindrom	21	2
Juvenilni dermatomiozitis	41	3
Sistemska sklerodermija, lokalizirana sklerodermija	7+8	-
Sindromi preklapanja	25	-
Raynaudov sindrom	9	-
Sistemska vaskulitisa	5	-
■ Leukocitoklastični vaskulitis	15	1
■ Nodozni poliarteritis	18	4
■ Kawasakijska bolest	14	2
■ Granulomatozni vaskulitisa etc.	16	2
■ Behçetova bolest	9	-
■ Sarkoidoza	8	-
Artritis vezani uz infekcije	11	6
■ Virusni artritis	6	-
■ Reaktivni artritis	13	-
■ Akutna reumatska vrućica	8	2
■ Poststreptokokni reaktivni artritis	8	1
■ Lajmska borelijoza	14	-
Autoinflamatorne bolesti	10	-
Sindrom aktivacije makrofaga	11	-
Oftalmološke manifestacije u reumatskim bolestima	27	1
Reumatske valvularne srčane bolesti	6	2
Neurološke manifestacije reumatskih bolesti	23	4
Reumatske bolesti i primarne imunodeficijencije	8	-
Neupalni sindromi mehanički uzrokovane boli	15	-
Sindromi amplifikacije boli	11	-
Tumori kostiju - reumatske manifestacije	4	-

lupus, Juvenilni dermatomiozitis, Vaskulitisni sindromi, Progresivna sistemska skleroza, Imunodeficijencija i reumatske bolesti, Miješana bolest vezivnog tkiva, Osteomijelitis i artritis uzrokovan infekcijama, Fizija-

trijski pristup, Ortopedsko kirurško liječenje JKA i Kazalo pojmova. Godine 1997. dr. Miroslav Harjaček brani disertaciju „Zastupljenost mRNA cikotina u sinovijalnoj opni bo-

lesnika s juvenilnim artritisom” na Medicinske fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

U studenome 1997. godine osnovano je Hrvatsko društvo za pedijatrijsku kardiologiju i reumatologiju HLZ-a na poticaj B. Taseskog i u realizaciji profesorice Višnje Fabečić-Sabadi i docenta Ivana Malčića. Društvo svake godine održava sastanak ili simpozij, a posljednji je bio 2013. u Varaždinu.

Godine 2002. primarijus Ksenija Berdnik-Gortan osniva Društvo reumatičara za djecu i odrasle grada Zagreba. Marija Jelušić, Ivan Malčić i suradnici objavljuju 2014. upravo prikazanu knjigu „Pedijatrijska reumatologija”, koju su stručno uredili Marija Jelušić i Ivan Malčić, a recenzirali profesori Neda Aberle, Drago Batinić i Vojko Rožmanić.

Knjiga sadrži popis kratica i popis 27 autora, dva iz Splita i 25 iz Zagreba. Među njima je sedam pedijatara (Nina Barišić, Ernest Bilić, Marijan Frković, Marija Jelušić, Ivan Malčić, Darko Richter i Iva Rukavina), tri internista (Branimir Anić, Jugoslav Bagatin i Marko Barešić), anatomkinja Nataša Kovačić, biologinja Zorana Grubić,

biomehaničar Vladimir Medved, dermatovenerologinja Zrinka Bukvić Mokos, fizijatar-reumatolog Porin Perić, fiziologinja Danka Grčević, imunolog Branko Malenica, istraživač Ivan Krešimir Lukić, medicinska biokemičarka Ana Kozmar, neurologinja Jagoda Stipić, nuklearni medicinar Stanko Težak, oftalmolog Nenad Vučkojević, dva ortopeda (Tomislav Đapić i Igor Šmigovec) te tri radiologa (Kristina Potočki, Maja Prutki i Ksenija Štekić Novački).

Nakon sadržaja slijede poglavlja: Popis oznaka i kratica (196), Predgovor, Izjava autorâ o izvornosti djela (Marija Jelušić, Ivan Malčić), kao i dijelovi Opći dio (str. 2-158), Specijalni dio (str. 160-348), Neupalne bolesti (str. 350-361) i Pojmovno kazalo (str. 363-369). Listajući knjigu, nakon svakoga poglavlja nalazimo popis referencija.

Ako je knjiga „Reumatologija dječje dobi” iz 1994., nastala u ratno doba, navijestila pobjedu, knjiga „Pedijatrijska reumatologija” iz 2014., nastala u recesijsko doba, naviješta nadu u bolju budućnost Hrvatske.

**Goran Ivanišević**

## Upute autorima

### O ČASOPISU

Reumatizam je službeni recenzirani časopis Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora. Izlazi dva puta godišnje. Objavljuje uvodnike, znanstvene radove, stručne radove, kratka priopćenja, pregledne radove, preliminarna izvješća i prikaze bolesnika. Informira reumatologe o novostima u kliničkom i nekliničkom djelokrugu rada. Također, u časopisu se periodično kao suplement objavljuju sažetci ili cjeloviti radovi s kongresa i simpozija. Časopis čitatelju daje bitne informacije o dijagnostičkim i terapijskim procedurama, odnosno pružanju sveobuhvatne skrbi osobama oboljelima od reumatskih bolesti i stanja. Radovi su napisani hrvatskim ili engleskim jezikom, a objavljeni su uz uvjet da nisu prethodno publicirani u istom obliku. Reumatizam je indeksiran u MEDLINE/PubMed (Index Medicus) i Scopusu.

Sadržaj iz časopisa Reumatizam smije se bez naknade koristiti u nastavne i istraživačke svrhe, uz potpuno navođenje izvora. Svaka druga uporaba zabranjena je bez izričitog dopuštenja izdavača.

### PREDAJA RADA / OBJAVA RUKOPISA

Objavljuju se članci na hrvatskom jeziku (s naslovom, sažetkom, ključnim riječima te naslovom i legendom tablica i slika na engleskom jeziku) ili na engleskom jeziku (s naslovom, sažetkom, ključnim riječima te s naslovom i legendom tablica i slika na hrvatskom jeziku). Upute autorima sukladne su uputama u članku: *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) - Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals* (Preporuke za provođenje, prikazivanje, uređivanje i objavljivanje radova u medicinskim časopisima) koje su dostupne na: <http://www.icmje.org/recommendations/>. Za tekstove na engleskom jeziku preporučuje se da autori koji nisu izvorni govornici engleskog jezika potraže savjet stručnjaka radi točnog i kvalitetnog prijevoda. Izdavač može osigurati takvu uslugu uz plaćanje.

Rukopisi se dostavljaju u papirnatom obliku (tri identična računalna ispisa), zajedno s elektroničkom verzijom napisanom u formatu Microsoft Word na CD-u, DVD-u, USB-sticku ili elektroničkom poštom (uz prethodni dogovor s glavnim urednikom) na adresu: **Reumatizam**,

Uredništvo, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, Hrvatska (e-adresa: glavni-urednik-reumatizam@reumatologija.org).

Radovi se ne objavljuju prema redosljedu prispjeća rukopisa u uredništvo časopisa. Rukopisi i ostali dostavljeni materijali pošiljateljima se ne vraćaju.

### AUTORSTVO

Osobe određene kao autori moraju se kvalificirati za autorstvo. Svaki autor treba dostatno sudjelovati u izradi rada kako bi preuzeo javnu odgovornost za odgovarajući dio sadržaja rada, a svi autori trebaju preuzeti odgovornost za cjelokupan rad od početka rada do njegove objave. Svi koji su sudjelovali u radu, a nisu autori, trebaju biti spomenuti u zahvali.

Uz rukopis treba priložiti pisanu izjavu da rad prethodno nije bio objavljen ili ponuđen/prihvaćen za objavu u nekom drugom časopisu, da su ga pročitali i odobrili svi autori te izjavu da ne postoji financijski ili bilo kakav drugi sukob interesa. Također, uz rukopis treba priložiti i izjavu o prijenosu autorskih prava na časopis.

### PRIPREMA RADA / RUKOPISA

Tekst treba biti otisnut slovima veličine 12 točaka na bijelom papiru formata A4 (210 × 297 mm) samo s jedne strane s dvostrukim proredom, uključujući i naslovnu stranicu, sažetak, tekst, zahvale, izjavu o sukobu interesa, referencije, tablice i legende. Lijeva margina treba biti široka 35 mm, a desna margina te gornji i donji rub 25 mm. Sve stranice, uključujući naslovnu, trebaju imati redni broj u donjem desnom kutu.

Tekst znanstvenog ili stručnog rada treba sadržavati: naslovnu stranicu, sažetak i ključne riječi, uvod, materijal i metode, rezultate, raspravu, zaključke, zahvale (opcionalno), izjavu o sukobu interesa, referencije, tablice, legende i slike.

Pregledni radovi mogu biti opsega do 15 stranica (uključujući tablice i slike), znanstveni i stručni radovi do 12 stranica (uključujući tablice i slike), prikazi bolesnika do 8 stranica (uključujući tablice i slike). Kratka priopćenja i preliminarna izvješća opsega su do 4 stranice (uključujući tablice i slike) i do 15 referencija.

## NASLOVNA STRANICA

Na naslovnoj stranici treba biti naslov rada (mora biti sažet, jasan i informativan) na hrvatskom i engleskom jeziku i puno ime svakog od autora. U sljedećem redu treba navesti puni naziv ustanove, ulicu i broj, grad i državu autora. Ako su u izradi rada sudjelovali autori iz različitih ustanova, za svakog od njih poslije imena i prezimena te prije navoda ustanove treba napisati odgovarajući broj u superskriptu.

Slijedi ime i prezime te puna adresa autora za dopisivanje u vezi s radom, njegov/njezin telefonski broj, broj faksa i e-mail adresa.

## SAŽETAK I KLJUČNE RIJEČI

Druga stranica treba sadržavati sažetak na hrvatskom i engleskom jeziku (do 300 riječi) u kojem su navedeni cilj studije ili istraživanja, osnovni postupci, najvažnija otkrića te osnovni zaključci.

U sažetku valja naglasiti nove i važne aspekte studije ili opservacije. Ispod sažetka autori trebaju navesti četiri do šest ključnih riječi ili kratkih pojmova na hrvatskom i engleskom jeziku koji će pomoći pri indeksiranju članka i mogu se objaviti uz sažetak. Za ključne riječi treba se koristiti pojmovima iz popisa *Medical Subject Headings (MeSH)* Index Medicusa. Općenite, pluralne i mnogostruke koncepte (primjerice uz uporabu „i”, „ili”) treba izbjegavati. Sažetak ne smije sadržavati navode referencija.

## UVOD

U uvodu se navodi svrha rada i razlog provođenja studije ili opservacije. Preporučuje se navesti samo relevantne referencije, bez podataka ili zaključaka iz rada.

## MATERIJAL I METODE

Navodi se odabir i sve važne karakteristike ispitanika ili laboratorijskih životinja koje su studirane ili opservirane. Treba detaljno specificirati značenje deskriptora te objasniti kako su prikupljeni podaci, identificirati metode, aparate (s nazivom proizvođača u zagradi) te postupke s dovoljnim brojem detalja da bi se rezultati mogli reproducirati. Za metode treba navesti referencije ili detaljno opisati nove metode ili one metode koje su znatnije modificirane, navodeći razlog njihova korištenja i procjene njihovih ograničenja.

Za lijekove i kemikalije moraju se rabiti generička imena. Sve veličine trebaju biti izražene u SI jedinicama. U tekstovima na hrvatskom jeziku koristi se decimalni zarez, a u tekstovima na engleskom decimalna točka.

## ETIKA / ETIČKI STANDARDI

U radovima koji se bave eksperimentima na ljudima jasno treba navesti da su postupci provedeni sukladno etičkim standardima institucijskog ili regionalnog odbora odgovornog za izvođenje eksperimenata na ljudi-

ma te u skladu s Helsinškom deklaracijom iz 1975. godine, revidiranom 1983. godine. Ne smije se navoditi ispitanikovo ime i/ili prezime, osobito u ilustrativnim materijalima. U radovima koji se bave eksperimentima na životinjama treba navesti da je poštovan institucionalni ili nacionalni pravilnik o brizi o laboratorijskim životinjama i njihovu korištenju.

## STATISTIČKA OBRADA

Treba iscrpno opisati statističke metode kako bi se obrazovanom čitatelju koji ima pristup originalnim podacima dala mogućnost da potvrdi navedene rezultate. Gdje god je to moguće zaključke treba kvantificirati i prezentirati odgovarajućim indikatorima pogreške ili odstupanja od mjerenja. Treba navesti korišteni računalni program.

## REZULTATI

Rezultati se izlažu logičnim slijedom u tekstu, tablicama i ilustracijama. U tekstu se ne ponavljaju svi podaci iz tablica ili ilustracija već se naglašavaju ili sažimaju samo bitna opažanja.

## RASPRAVA

Treba naglasiti nove i bitne aspekte studije te zaključke koji proistječu iz nje. Ne preporučuje se detaljno ponavljati podatke ni bilo koje druge materijale koji su navedeni u uvodnom dijelu ili u dijelu s rezultatima. U dijelu za raspravu treba objasniti važnost dobivenih rezultata i njihova ograničenja, uključujući i implikacije vezane uz buduća istraživanja, ali uz izbjegavanje izjava i zaključaka koji nisu potpuno potvrđeni dobivenim podacima. Opažanja iz ove studije treba usporediti s ostalim relevantnim studijama. Kad je potrebno, mogu se navesti nove hipoteze uz jasno naglašavanje da su nove.

## ZAKLJUČCI

Zaključci se izvode na osnovi vlastitih rezultata, odvojeno od rasprave.

## KRATICE

Treba rabiti samo standardne kratice. Puni pojam za koji se rabi kratica mora biti naveden pri prvom korištenju kratice u tekstu, osim ako je riječ o standardnim kraticama mjernih jedinica. Kratice treba izbjegavati u naslovu rada.

## SIMBOLI

U tekstu se simboli moraju objasniti. U dodatku se može navesti iscrpan popis simbola.

## TABLICE

Tablice se pišu s dvostrukim proredom na posebnoj stranici. Tablice se ne smiju slati kao fotografije. Svaka tablica mora imati naslov i redni broj prema redoslijedu po-

javljanja u tekstu. Tablica mora biti pregledna i jednostavna. Primjedbe trebaju biti napisane ispod tablice, uz oznaku u tablici malim slovima u superskriptu. Tablice ne bi trebale ponavljati rezultate koji su prezentirani bilo gdje drugdje u radu (npr. u grafikonu).

### SLIKE/ILUSTRACIJE

Sve ilustracije trebaju biti profesionalno nacrtane ili snimljene. Slova, brojevi i simboli moraju biti čitljivi i u smanjenom obliku u kojem će se objaviti. Svaka fotografija mora imati broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu, ime autora i označenu gornju stranu. Svaki crtež mora imati broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu i označenu gornju stranu. Crteži trebaju biti izrađeni ili otisnuti crnom tintom na bijelom papiru. Otisci u boji ili fotokopije nisu pogodni za reprodukciju. Fotokopije fotografija nisu prihvatljive. Fotografije osoba mogu se objavljivati samo uz pismeno dopuštenje osobe na fotografiji ili osoba mora biti neprepoznatljiva. Preuzete slike i tablice iz drugih izvora treba popratiti dopuštanjem njihova izdavača i autora.

Ako se dostavljaju u elektroničkom obliku, slike/ilustracije moraju biti u formatu TIFF ili JPEG visoke kvalitete, najmanje širine 1500 piksela. Ilustracije u ostalim formatima mogu biti prihvaćene isključivo uz prethodno odobrenje uredništva. Uredništvo pridržava pravo ne objaviti ilustracije koje ne zadovoljavaju ove uvjete.

### ZAHVALA

U zahvali treba navesti sve suradnike koji nisu zadovoljili kriterije za autorstvo, poput osoba koje su pružile tehničku podršku pomoć pri pisanju ili predstojnika koji je pružio opću podršku. Financijska i materijalna potpora također treba biti navedena.

### IZJAVA O SUKOBU INTERESA

Autori moraju izjaviti postoji li financijski odnos između njih i organizacije/tvrtke koja je sponzorirala istraživanje. Ova bilješka mora se dodati u odvojenom odjeljku prije popisa literature. Ako nema sukoba interesa, autori trebaju napisati: „Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.”

### LITERATURA

Literatura se navodi primjenom *vancouverских pravila* koja propisuju numerički način citiranja, prema preporukama američke *National Library of Medicine*. Najčešći primjeri mogu se naći u članku *ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: Sample References* ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)). Detaljne upute mogu se naći u knjizi *Citing Medicine* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256>).

Literaturu u tekstu, tablicama i legendama treba navoditi arapskim brojevima u zagradi, prema redoslijedu pojavljivanja. Ako brojeva ima više, odvajaju se zarezima.

U popisu literature **autori** i/ili **urednici** navode se prezimenom/prezimenima i inicijalima imena. Iza inicijala ne stavlja se točka, osim ako je riječ o inicijalu neposredno prije naslova. Ako autora/urednika ima više, odvajaju se zarezima. Ako ih ima više od šest, nakon prva tri treba napisati „i sur.,” a ostale ispustiti. U **naslovu** se velika slova rabe samo za početno slovo prve riječi u naslovu i u riječima koje se uobičajeno pišu velikim slovima. Kad se navode **brojevi stranica**, treba ispustiti iste početne znamenke stranica (npr. 123-125 postaje 123-5). Na kraju svake referencije stavlja se točka, osim ako referencija završava navođenjem URL-a.

U tekstovima na **engleskom** jeziku pri navođenju radova objavljenih na drugim jezicima preporučuje se navesti naslov na engleskom (ako postoji) ili ga prevesti na engleski (u tom slučaju treba ga staviti u uglate zagrade), a na kraju se navodi izvorni jezik rada.

Pri navođenju prihvaćenih, ali još neobjavljenih radova, na kraju treba dodati: „U tisku.” Autori trebaju dobiti pismeno odobrenje za citiranje takvog rada zajedno s potvrdom da je rad prihvaćen za objavu.

### Članak u časopisu

Naslovi časopisa trebaju se navoditi uobičajenim skraćenicama (*NLM Title Abbreviation*) koje se mogu naći u katalogu *National Library of Medicine* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>). Za časopise se ne navodi izdavač. Obvezno se navode godište, volumen i stranice časopisa. Ako časopis ima kontinuiranu paginaciju, može se izostaviti mjesec/broj u godištu časopisa i pripadajuća zagrada.

*Članak iz časopisa, više od šest autora:*

1. Ćurković B, Babić-Naglić Đ, Morović-Vergles J, i sur. Prijedlog primjene bioloških lijekova u reumatoidnom artritisu. *Reumatizam*. 2010;57(1):29-35.

*Članak iz časopisa, kontinuirana paginacija:*

2. Ritchlin CT. From skin to bone: translational perspectives on psoriatic disease. *J Rheumatol*. 2008;35:1434-7.

*Članak iz suplementa:*

3. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Supl 2):ii14-7.

### Knjige

Obvezno se navode mjesto izdanja, izdavač i godina izdanja. Brojevi stranica navode se samo kada se citira dio knjige.

*Knjiga (autori):*

4. Walker JM, Helewa A. Physical rehabilitation in arthritis. 2. izd. St. Louis: Saunders; 2004.

*Knjiga (urednici):*

5. Isenberg DA, Maddison PJ, Woo P, Glass D, Breedveld FC, urednici. Oxford textbook of rheumatology. 3. izd. New York: Oxford University Press; 2004.

*Poglavlje u knjizi:*

6. Vasey FB, Espinoza LR. Psoriatic arthritis. U: Calin A, urednik. *Spondyloarthropathies*. Orlando: Grune and Stratton; 1984. str. 151-85.



## Izlaganje na znanstvenom skupu

Ako je izlaganje objavljeno u časopisu ili suplementu, treba slijediti upute za časopis ili suplement. Ako su izlaganja objavljena u knjizi, nakon naslova knjige dodaje se napomena „Zbornik izlaganja na”, naziv skupa te vrijeme, mjesto i država održavanja.

*Izlaganje na znanstvenom skupu, objavljeno u suplementu:*

7. Matucci Cerinic M, Pignone A. The early diagnosis of rheumatoid arthritis (RA). *Reumatizam*. 1997;44(Supl):1.

*Izlaganje na znanstvenom skupu, objavljeno u knjizi:*

8. Babić-Naglić Đ. Fizička aktivnost i vježbe. U: Ivanišević G, urednik. *Talassoterapija, kineziterapija i aromaterapija u Hrvatskoj*. Zbornik izlaganja na 14. lošinskoj školi prirodnih ljekovitih činitelja; 2013 Ruj 6-7; Veli Lošinj, Hrvatska. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor; 2013. str. 49-55.

*Zbornik izlaganja na znanstvenom skupu (knjiga):*

9. Gordon DA, urednik. Immune reactions and experimental models in rheumatic diseases. Zbornik izlaganja na Četvrtoj kanadskoj konferenciji o istraživanju reumatskih bolesti; 1970 Lis 15-17; Toronto, Kanada. Toronto: University of Toronto Press; 1972.

### Mrežne publikacije

Citati mrežnih publikacija trebaju uključivati datum pristupa i URL, osim ako je riječ o publikaciji koja ima DOI.

*Članak iz časopisa na internetu:*

10. Mak A, Kow NY. The pathology of T cells in systemic lupus erythematosus. *J Immunol Res* [Internet]. 2014

[pristup 2014 Svi 25];2014:419029. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4017881>

*Članak iz časopisa na internetu, sadrži DOI:*

11. Vivar N, Van Vollenhoven RF. Advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *F1000Prime Rep*. 2014 Svi 6;6:31. doi: 10.12703/P6-31. PubMed PMID: 24860653; PubMed Central PMCID: PMC4017904.

*Knjiga/monografija na internetu:*

12. Chen Q, urednik. Osteoarthritis – diagnosis, treatment and surgery [Internet]. Rijeka: InTech; 2012 [pristup 2013 Lis 8]. Dostupno na: <http://www.intechopen.com/books/osteoarthritis-diagnosis-treatment-and-surgery>

*Mrežna stranica:*

13. Hrvatsko reumatološko društvo [Internet]. Zagreb: Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a; c2014 [pristup 2014 Tra 1]. Dostupno na: <http://www.reumatologija.org/Pocetna.aspx>

### PROCES OCJENE RADA

Proces ocjene rada provodi se anonimno. Svaki rad šalje se dvojici recenzenata, a preslik njihova mišljenja dostavlja se anonimno autoru. Autor treba uzeti u obzir mišljenja recenzenata u izradi konačne verzije rada ili argumentirano obrazložiti svoje mišljenje.

Uredništvo zadržava pravo prilagoditi stil rada određenim standardima ujednačenosti.

### POSljednja izmjena

15. srpnja 2014.

## ABOUT THE JOURNAL

Reumatizam (Rheumatism) is the official peer-reviewed journal of the Croatian Medical Association's Croatian Society for Rheumatology. It appears twice a year and publishes editorials, scientific papers, professional papers, short communications, review papers, preliminary reports, and case reports. It informs professionals in the field of rheumatology on developments in clinical and non-clinical aspects of their work. Additionally, supplements with abstracts or full texts presented at congresses or symposia are periodically published. The journal presents relevant information on diagnostic and therapeutic procedures, as well as on providing comprehensive care for individuals affected by rheumatic diseases and conditions. The papers are written in English or Croatian, and are published under the condition that they were not previously published in the same form. Reumatizam is indexed by MEDLINE/PubMed (Index Medicus) and Scopus.

## Instructions for authors

The content of the journal *Reumatizam* may be used free of charge for educational and research purposes, with full reference to the source. Any other use is prohibited, except with explicit prior permission from the publisher.

### PAPER SUBMISSION / MANUSCRIPT PUBLICATION

Articles are published in the Croatian (with title, abstract, keywords, table and figure titles and legends in English) or English languages (with title, abstract, keywords, table and figure titles and legends in Croatian). Instructions to Authors are in accordance with the instructions in the article: *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) – Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals*, available at: <http://www.icmje.org/recommendations/>. For texts in English, authors who are not native speakers are advised to seek professional assistance to ensure the accuracy and quality of the translation. The publisher can provide such service upon payment.

Manuscripts are submitted on paper (three identical computer printouts) accompanied by an electronic version written in Microsoft Word format on a CD, DVD, or USB stick, or by e-mail (upon previous agreement with the Editor-in-Chief) to: **Reumatizam**, Editorial Board, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinska 29, 10000 Zagreb, Croatia (e-mail: glavni-urednik-reumatizam@reumatologija.org).

The order in which papers are published does not correspond to the order by which manuscripts have reached the editorial board. Manuscripts and other submitted materials will not be returned.

#### **AUTHORSHIP**

Persons designated as authors must qualify for authorship. Each author should have sufficiently participated in creating the paper in order to be able to take public responsibility for the appropriate portion of its content, and all authors should take responsibility for the paper as a whole, from its inception to the published form. All others who have participated in the work but are not authors should be mentioned in the acknowledgments.

Manuscripts should be accompanied by a written declaration that the paper has not been previously published or submitted/accepted for publication elsewhere, and that it has been read and approved by all the authors, as well as by a declaration on absence of any financial or other conflict of interest. Additionally, the manuscript should be accompanied by a declaration of copyright transfer to the journal.

#### **PREPARATION OF PAPER / MANUSCRIPT**

The text should be printed in 12-point sized letters on white bond ISO A4 paper (210 × 297 mm), double spaced on one side only, including the title page, abstract, text, acknowledgments, declaration on conflict of interest, references, tables, and legends. The left margin should be 35 mm wide, while the right, top, and bottom margins should all be 25 mm. All pages, including the title page, should be consecutively numbered in the lower right-hand corner.

The text of a scientific or professional paper should contain: title page, abstract and keywords, introduction, materials and methods, results, discussion, conclusions, acknowledgments (optional), declaration on conflict of interest, references, tables, legends, and figures.

Review papers should not exceed 15 pages (including tables and figures), scientific and professional papers should not exceed 12 pages (including tables and figures), and case reports should not exceed 8 pages (including tables and figures). Short communications and preliminary reports should not exceed 4 pages (including tables and figures) and 15 references.

#### **TITLE PAGE**

The title page should contain the title of the paper (which must be concise, clear, and informative) in the Croatian and English languages, and the full name of each author. In the next line the institutional affiliation of the author(s) should be listed, with the full name of the institution, street, house number, city, and country. If the authors of the paper have different institutional affiliations, after every name and surname, as well as before each affiliation, a corresponding number should be written in superscript.

This should be followed by the name, surname, and full address of the author responsible for correspondence, along with his/her phone number, fax number, and e-mail address.

#### **ABSTRACT AND KEYWORDS**

The second page should contain the abstract in the Croatian and English languages (up to 300 words), stating the purpose of the study or investigation, the basic procedures, main findings, and principal conclusions.

The abstract should emphasize new and important aspects of the study or observation. Below the abstract authors should list four to six keywords or short phrases in Croatian and English, which will help indexers to cross-index the article and may be published with the abstract. Terms from the Index Medicus *Medical Subject Headings (MeSH)* list should be used. General and plural terms, and multiple concepts (for example using „and”, „or”) should be avoided. The abstract must not contain references.

#### **INTRODUCTION**

The introduction section should state the purpose of the paper and the aim of the study or observation. It is recommended to include relevant references only, without the data or conclusions from the paper.

#### **MATERIAL AND METHODS**

The selection criteria and all important characteristics of the studied or observed human subjects or laboratory animals should be stated in this section. The author(s) should specify the meaning of the descriptors in detail, explain how the data was collected, and identify methods, devices (with the manufacturer's name in parentheses), and procedures in sufficient detail to allow others to reproduce the results. For established methods references should be provided, while new or substantially modified methods should be described in detail, alongside with the reasons for their use and estimates of their limitations.

For drugs and chemicals generic names must be used. All measurements should be expressed in SI units. In texts in Croatian decimal commas are to be used, and in texts in English decimal points.

## **ETHICS / ETHICAL STANDARDS**

In papers dealing with experiments on human subjects it should be clearly stated that all procedures were performed in accordance with the ethical standards of an institutional or regional committee responsible for human experimentation, as well as the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 1983. The subjects' names and/or surnames must not be mentioned, especially in illustrative materials. Papers dealing with experiments on animals should state that institutional or national regulations for the care and use of laboratory animals were complied with.

## **STATISTICS**

Statistical methods should be described with enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. Whenever possible, the findings should be quantified and presented with appropriate measurement error or uncertainty indicators. The computer program that was used should be specified.

## **RESULTS**

The results are to be presented in logical sequence in the text, tables, and illustrations. Not all the data from the tables or illustrations is to be reiterated in the text, only the important observations should be emphasized or summarized.

## **DISCUSSION**

New and important aspects of the study and the conclusions that follow should be emphasized. Reiterating data or other material which was presented in the Introduction or the Results sections is discouraged. The discussion should elaborate the significance of the findings and their limitations, including the implications on future research, while avoiding statements and conclusions that are not completely supported by the data. Observations from the study should be compared with other relevant studies. When necessary, new hypotheses may be stated, clearly labeled as such.

## **CONCLUSIONS**

The conclusions are to be derived from the authors' own results, separately from the discussion.

## **ABBREVIATIONS**

Only standard abbreviations should be used. The full term for which an abbreviation stands must precede its first use in the text, unless it is a standard abbreviation for a unit of measurement. Abbreviations in the title of the paper should be avoided.

## **SYMBOLS**

Symbols must be explained in the text. An extensive list of symbols may be provided in the appendix.

## **TABLES**

Each table is to be double spaced and printed on a separate page. Tables must not be submitted as photographs. Each table must have a title and be consecutively numbered in order of appearance in the text. Tables must be clear and simple. Any remarks should be written below the table, and referred to in the table by superscript lowercase letters. Tables should not reiterate results presented elsewhere in the paper (e.g., in a diagram).

## **FIGURES/ILLUSTRATIONS**

All illustrations should be professionally drawn or photographed. Letters, numbers, and symbols must be legible even when reduced in size for publication. Each photograph must be consecutively numbered in order of appearance in the text, list the author's name, and have its top side marked. Each drawing must be consecutively numbered in order of appearance in the text, and have its top side marked. Drawings should be produced or printed in black ink on white bond paper. Color printouts or photocopies are not suitable for reproduction. Photocopies of photographs are not acceptable. Photographs depicting people may be published only when accompanied by a written permission of the person in the photograph, or if the person is unrecognizable. Pictures and tables taken from other sources should be accompanied by their publisher's and author's permission.

When submitted in electronic form, figures/illustrations must be in TIFF or high quality JPEG format, with a minimum width of 1500 pixels. Illustrations in other formats might be accepted only with prior consent of the editorial board. The editorial board reserves the right not to publish illustrations that fail to meet these requirements.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

In the acknowledgments one should mention all associates who did not meet the criteria for authorship, such as individuals who provided technical writing assistance, or a department chair who provided general support. Financial and material support should also be mentioned.

## **DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST**

Authors must declare whether or not there is a financial relationship between them and the organization/company that sponsored the research. This note must be added in a separate section preceding the references. When no conflict of interest exists, authors should write: "The authors declare that there is no conflict of interest."

## **REFERENCES**

References are to be listed using the *Vancouver reference style* which specifies the numerical referencing sys-

tem, according to the recommendations of the American *National Library of Medicine*. The most frequently used examples can be found in the article *ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: Sample References* ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)). Detailed instructions can be found in the book *Citing Medicine* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256>).

References in the text, tables, and legends should be consecutively numbered using Arabic numerals in parentheses, in order of appearance. If there is more than one number, they should be separated by commas.

In the list of references **authors** and/or **editors** are to be listed by their surname(s) and initials of their name(s). After the initial(s) no period is added, except when the initial immediately precedes the title of the reference. Multiple authors'/editors' names are separated by commas. If there are more than six authors/editors, after the first three names „et al.” should be written, and the others should be omitted. In the **title** capital letters are used only for the first letter of the first word in the title, and in the words that are commonly written with capital letters. When **page numbers** are included, identical initial digits should be omitted (e.g., 123-5 instead of 123-125). Each reference should end with a period, except when the reference ends with a URL.

In texts in the **English** language, when listing references published in other languages it is recommended to list the title in English (if it exists) or to translate it into English (in which case it should be put in square brackets), while at the end of the reference the original language is to be mentioned.

When listing papers which have been accepted but not yet published, „In press” should be added at the end. Authors should obtain written permission when citing such a paper, as well as confirmation that the paper has been accepted for publication.

#### **Journal articles**

Journal titles should be listed by their usual abbreviations (*NLM Title Abbreviation*), which can be found in the *National Library of Medicine* catalogue (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>). Publishers of journals are not to be listed. It is obligatory to include the year of publication, volume, and page numbers. If the journal carries continuous pagination, the month and issue along with the parentheses may be omitted.

*Article from a journal, more than six authors:*

1. Ćurković B, Babić-Naglić Đ, Morović-Vergles J, et al. Proposal for biologic drugs therapy in rheumatoid arthritis. *Reumatizam*. 2010;57(1):29-35. Croatian.

*Article from a journal, continuous pagination:*

2. Ritchlin CT. From skin to bone: translational perspectives on psoriatic disease. *J Rheumatol*. 2008;35:1434-7.

*Article from a supplement:*

3. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl 2):ii14-7.

#### **Books**

It is obligatory to include the place of publication, publisher, and year of publication. Page numbers are to be included only when a part of the book is cited.

*Book (authors):*

4. Walker JM, Helewa A. Physical rehabilitation in arthritis. 2nd ed. St. Louis: Saunders; 2004.

*Book (editors):*

5. Isenberg DA, Maddison PJ, Woo P, Glass D, Breedveld FC, editors. Oxford textbook of rheumatology. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2004.

*Chapter in a book:*

6. Vasey FB, Espinoza LR. Psoriatic arthritis. In: Calin A, editor. Spondyloarthropathies. Orlando: Grune and Stratton; 1984. p. 151-85.

#### **Conference proceedings**

If the conference paper was published in a journal or a supplement, the instructions for journals and supplements should be followed. If the conference paper was published in a book, after the book's title the words „Proceedings of” followed by the conference name, date(s), place, and country are to be added.

*Conference paper, published in a supplement:*

7. Matucci Cerinic M, Pignone A. The early diagnosis of rheumatoid arthritis (RA). *Reumatizam*. 1997;44(Suppl):1.

*Conference paper, published in a book:*

8. Babić-Naglić Đ. Physical activity and exercises. In: Ivanišević G, editor. [Thalassotherapy, kinesitherapy and aromatherapy in Croatia]. Proceedings of the 14th Lošinj School of Natural Remedies; 2013 Sep 6-7; Veli Lošinj, Croatia. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor; 2013. p. 49-55. Croatian.

*Conference proceedings (book):*

9. Gordon DA, editor. Immune reactions and experimental models in rheumatic diseases. Proceedings of the Fourth Canadian Conference on Research in the Rheumatic Diseases; 1970 Oct 15-17; Toronto, Canada. Toronto: University of Toronto Press; 1972.

#### **Web publications**

References of web publications should contain the date of access and URL, except when the publication has a DOI.

*Article from a journal on the Internet:*

10. Mak A, Kow NY. The pathology of T cells in systemic lupus erythematosus. *J Immunol Res* [Internet]. 2014 [cited 2014 May 25];2014:419029. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4017881>

*Article from a journal on the Internet, contains DOI:*

11. Vivar N, Van Vollenhoven RF. Advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *F1000Prime Rep*. 2014 May

6;6:31. doi: 10.12703/P6-31. PubMed PMID: 24860653; PubMed Central PMCID: PMC4017904.

*Book/monograph on the Internet:*

12. Chen Q, editor. Osteoarthritis - diagnosis, treatment and surgery [Internet]. Rijeka: InTech; 2012 [cited 2013 Oct 8]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/osteoarthritis-diagnosis-treatment-and-surgery>

*Web page:*

13. Croatian Society for Rheumatology [Internet]. Zagreb: Croatian Society for Rheumatology of the CMA; c2014 [cited 2014 Apr 1]. Available from: <http://www.reumatologija.org/engPocetna.aspx>

## **REVIEW PROCESS**

The review process is conducted anonymously. Each paper is reviewed by two reviewers, and a copy of their evaluation is sent anonymously to the author. When producing the final version of the paper, the author should take into consideration the reviewers' assessment or explain his/her standpoint based on fact.

The editorial board reserves the right to adapt the style of each paper to certain standards of uniformity.

## **LAST UPDATE**

15 July 2014