

# Fizioterapija kod reumatoidnog artritisa

---

Ivčević, Jan

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University North / Sveučilište Sjever**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:122:161099>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-22**



Repository / Repozitorij:

[University North Digital Repository](#)





**Sveučilište  
Sjever**

**Završni rad br. 081/FIZ/2021**

## **Fizioterapija kod Reumatoidnog artritisa**

**Jan Ivčević, 3163/336**

Varaždin, rujan 2021. godine





# Sveučilište Sjever

Odjel za Fizioterapiju

Završni rad br. 081/FIZ/2021

## Fizioterapija kod Reumatoidnog artritisa

**Student**

Jan Ivčević, 3163/336

**Mentor**

Mirjana Večerić, mag.physioth

Varaždin, rujan 2021. godine

# Prijava završnog rada

## Definiranje teme završnog rada i povjerenstva

ODJEL	Odjel za fizioterapiju		
STUDIJ	prediplomski stručni studij Fizioterapija		
PRISTUPNIK	Jan Ivčević	JMBAG	3163/336
DATUM	14.09.2021.	KOLEGIJ	Fizioterapija u reumatologiji
NASLOV RADA	Fizioterapija kod reumatoidnog artritisa		
NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU	Physiotherapy In rheumatoid arthritis		
MENTOR	Mirjana Večerić mag.physioth.	ZVANJE	predavač
ČLANOVI POVJERENSTVA	1. doc.dr.sc. Manuela Filipec, predsjednik		
	2. Mirjana Večerić, mag. physioth., pred., mentor		
	3. Jasminka Potočnjak, mag.physioth., pred., član		
	4. Anica Kuzmić, mag. physioth., pred., zamjenski član		
	5.		

## Zadatak završnog rada

BROJ 081/FIZ/2021

OPIS

Reumatoidni artritis je kronična, upalna, degenerativna i autoimuna bolest koja zahvaća prvenstveno male zglobove šaka i stopala. Ostali zglobovi nisu izuzetak. Sama bolest ima faze egzacerbacije i remisije. Od simptoma prvo se pojavljuje jutarnja ukočenost, zatim edem, bol i na kraju promjena unutar same zglobne strukture. Od iznimne važnosti je što ranije postavljanje dijagnoze kako bi liječenje moglo početi što ranije. Fizikalna terapija je prvi izbor u liječenju ove bolesti uz primjenu medikamentozne terapije. Lijekovi koji se koriste u liječenju su: DMARD, NSAID i ono što je danas sve više u primjeni tzv. biološki lijekovi.

Kada se provodi fizikalna terapija važno je procijeniti kada se fizička aktivnost treba pojačati, a kada smanjiti. Moramo imati na umu da je odmor također bitan kod ove bolesti te ga je potrebno adekvatno primijeniti i voditi brigu da je zahvaćeni zglob u pravilnom anatomsom položaju uz korištenje dlaga. Fizikalna terapija je neminovna i uvijek daje rezultat uz kontrolu same bolesti. U fizikalnoj terapiji koristimo manualne tehnike, manipulaciju tkiva, elektroterapiju, krioterapiju uz to mogu se koristiti i mediji kao što je voda i parafin.

Vježbe koje se primjenjuju kod ove bolesti mogu biti aktivne, pasivne, aktivno potpomognute zatim vježbe za povećanje opsega pokretljivosti i vježbe jačanja mišićne mase.

Kod ove bolesti nikada se ne smije zaboraviti važnost za pomoćima koje će omogućiti da oboljeli

ZADATAK URUČEN 14.09.2021.

POTPIS MENTORA

*M. Večerić*



## **Predgovor**

Zahvaljujem se mentorici Mirjani Večerić, mag.physioth. za praćenje cjelokupnog procesa nastajanja i izrade ovog završnog rada, stručnim savjetima te entuzijastičnim pristupom koji mi je uvelike pomogao da savladam poteškoće na koje sam naišao prilikom izrade istog. Također moje zahvale idu i ostalim profesorima s katedre Sveučilišta Sjever koji su svojim znanjem i nesebičnim savjetima olakšali izradu ovog rada te pridonijeli njegovoj kvaliteti.

Neizmjerno se zahvaljujem svojim roditeljima na ukazanoj potpori tijekom ovih godina, kako na moralnoj tako i na financijskoj te savjetima koji su bili i biti će od iznimnog značaja.

## **Sažetak**

Reumatoidni artritis kronična je, upalna, sistemska, progresivna te autoimuna bolest koja zahvaća lokomotorni sustav. Praćena je fazama egzacerbacije i remisije. Na prvom mjestu zahvaćeni su zglobovi te se postupno kako vrijeme odmiče stvaraju sve veća i veća oštećenja kako unutar tako i van zglobova koja u samoj krajnosti mogu rezultirati invaliditetom i izrazito niskom funkcionalnošću i kvalitetom života oboljelog. Kada govorimo o RA te njegovoj reputaciji kao autoimunoj bolesti nužno je spomenuti da imunološki sistem iz nepoznatog razloga napada na prvom mjestu kosti i hrskavično tkivo, a nerijetko i neke unutarnje organe. Pojavnost ove bolesti veća je kod žena nego kod muškaraca. Simptom koji se obično prvi javlja kod bolesnika je jutarnja zakočenost u području malih zglobova periferije (šake, metakarpofalangealni zglobovi, stopala, proksimalni i distalni interfalangealni zglobovi...). Rano dijagnosticiranje same bolesti od iznimne je važnosti te u velikoj mjeri može pozitivno utjecati na njenu progresiju. Spektar metoda liječenja RA poprilično je širok te ovisi o težini i stupnju zahvaćenosti. S obzirom na to principi liječenja kreću se od jednostavnih konzervativnih metoda pa sve do kirurškog liječenja. Rad fizioterapeuta kod reumatoloških bolesnika sve je samo ne zanemariv. Manualne tehnike, manipulacije tkiva, razgibavanja, vježbe, elektroterapija, sve od navedenog itekako može pomoći u suzbijanju reumatološke bolesti.

## **Ključne riječi**

Reumatoidni artritis; fizioterapija; reumatologija

## **Abstract**

Rheumatoid arthritis is a chronic, inflammatory, systemic, progressive and autoimmune disease that affects the locomotor system. It is followed by phases of exacerbation and remission. In the first place, the joints are affected and gradually, as time goes on, more and more damage is created both inside and outside the joints, which in the final can result in disability and extremely low functionality and quality of life of the patient. When we talk about RA and its reputation as an autoimmune disease, it is necessary to mention that the immune system for an unknown reason attacks in the first place the bones and cartilage tissue, and often some internal organs. The incidence of this disease is higher in women than in men. The symptom that usually occurs first in patients is morning stiffness in the area of small peripheral joints (hands, metacarpophalangeal joints, feet, proximal and distal interphalangeal joints...). Early diagnosis of the disease itself is extremely important and can greatly positively affect its progression. The range of RA treatment methods is quite wide and depends on the severity and degree of involvement. With this in mind, the principles of treatment range are from simple conservative methods to surgical treatment. The work of physiotherapists in rheumatological patients is anything but negligible. Manual techniques, tissue manipulations, stretching, exercises, electrotherapy, all of the above can very well help in combating rheumatic disease.

## **Key words**

Rheumatoid arthritis; physiotherapy; rheumatology



## Popis korištenih kratica

RA – Reumatoidni artritis

HLA – humani leukocitni antigen (Human leukocyte antigen)

DMARD – lijekovi za modifikaciju reumatske bolesti (Disease modifying antirheumatic drugs)

MMP – Glavni kompleks histokompatibilnosti (Major histocompatibility complex)

PTPN22 – (Protein tyrosine phosphates non-receptor type 22)

CCP – Ciklički citrulirani peptidi (Cyclic citrullinated peptide)

CTLA4 – (Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4)

TNFAIP3 – Faktor nekroze tumora (Tumor necrosis factor alpha induced protein 3)

NF- $\kappa$ B – Proteinski kompleks zadužen za kontrolu transkripcije DNA (Nuclear factor kappa

B)

TNF- $\alpha$  – Faktor nekroze tumora alfa (Tumor necrosis factor alpha)

RT-PCR – Pouzdana i precizna metoda za kvantifikaciju specifičnih molekula DNA

PCR – (Polymerase chain reaction)

EBNA-1 – Epstein-Barr nuklearni antigen 1 (Epstein-Barr nuclear antigen 1)

RF – Reumatoidni faktor

IgG – Imunoglobulin G

IL-1, IL-6, IL-10... - Interleukin-1,6,10...

TGF- $\beta$  – Transformirajući čimbenik rasta beta (Transforming growth factor beta)

HLA-DR – Ljudski leukocitni antigen (Human leukocyte antigen)

DMARD – Lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (Disease-modifying anti-rheumatic drug)

NSAID – Nesteroidni protuupalni lijekovi (Non-steroidal anti-inflammatory drug)

CD20 – Proteinska molekula na površini kože koja može poslužiti za prepoznavanje određene stanice u tijelu (Cluster of differentiate 20)

KOPB – Kronična opstruktivna plućna bolest

# Sadržaj

1.	Uvod.....	1
2.	Obrada zadatka.....	4
2.1.	Reumatoidni artritis kroz povijest .....	4
2.2.	Opća obilježja RA .....	5
2.3.	Epidemiologija .....	7
2.4.	Etiologija .....	8
2.4.1.	<i>Okolišni čimbenici</i> .....	9
2.4.2.	<i>Genetski čimbenici</i> .....	10
2.4.3.	<i>Egzogeni antigeni</i> .....	10
2.5.	Patogeneza.....	11
2.5.1.	<i>Seropozitivni i seronegativni RA</i> .....	12
2.5.2.	<i>Mikroskopski i makroskopski izgled zgloba</i> .....	12
2.5.3.	<i>Topljivi faktori u reumatoidnom sinoviju</i> .....	13
2.5.4.	<i>Destrukcija zgloba</i> .....	14
2.6.	Klinička slika.....	15
2.6.1.	<i>Promjene unutar zglobova</i> .....	15
2.6.2.	<i>Promjene van zgloba</i> .....	17
2.7.	Dijagnostika RA .....	19
2.7.1.	<i>Reumatoidni faktor (RF)</i> .....	20
2.7.2.	<i>Anticitrulinska protutijela (Anti-CCP)</i> .....	21
2.7.3.	<i>Imunogenetski biljezi</i> .....	21
2.8.	Liječenje .....	21
2.8.1.	<i>Podjela lijekova za RA</i> .....	22
2.8.2.	<i>Kirurško liječenje</i> .....	25
2.8.3.	<i>Fizikalna terapija kao oblik liječenja</i> .....	25
3.	Zaključak.....	37
4.	Literatura.....	39
5.	Popis slika.....	42



# 1. Uvod

Cilj ovog završnog rada je pobliže opisati problematiku reumatoidnog artritisa kao takvog te detaljnije opisati iz kojeg razlog dolazi do pojavnosti istog, koji su mehanizmi njegova nastanka, posljedice s kojim se suočavaju pacijent oboljeli od RA, dijagnosticiranje same bolesti i u konačnici koji su postupci i metode liječenja.

Reumatoidni artritis pripada skupini autoimunih bolesti koje su kao takve same po sebi problematične prirode, a točan uzrok njegova javljanja još uvijek nije otkriven. Istraživanjima se uspostavilo da postoje faktori koji pospješuju šanse za moguće oboljenje od reumatoidnog artritisa, a jedan od najistaknutijih je genetska predispozicija koja u organizmu potiče aktiviranje autoimune reakcije. Također jedna od karakteristika RA je da zahvaća veći broj organskih sustava pri tom misleći i na unutarnje organe poput srca, pluća, krvnih žila, a uz to čak se zna manifestirati i na području kože i oka. Unatoč tome RA najprije prepoznamo po simetričnoj zahvaćenosti zglobova na perifernim dijelovima tijela (šake i stopala), koja je popraćena oteklinom, bolnošću te očitim propadanjem unutarnjih struktura zgloba. Upalno stanje koje se javlja unutar zgloba izaziva destrukciju hrskavice i eroziju kosti što se ujedno i smatra glavnom karakteristikom reumatoidnog artritisa. Tijek i progresija odnosno remisija bolesti nisu strogo zapečaćeni, već su baš na protiv u velikoj mjeri varijabilni ovisno ponajprije o načinu na koji je pacijent doživio bolest i koliko je ozbiljno shvatio svoju ulogu u njenom izlječenju [1].

Pojavnost bolesti zabilježena je kod okvirno rečeno 1% sve ukupne svjetske populacije, a dokazano je i da bolest u većem postotku zahvaća žensku populaciju u odnosu na mušku i to čak 2 do 3 puta. U prosjeku bolest se javlja između 25. i 30. godine života što ne znači da se ne može javiti i u nekom drugom periodu života. Kod određenog broja bolesnika bolest ulazi u stanje remisije sasvim spontano, a liječenje reumatoidnog artritisa u otprilike 75% ljudi ublažava simptome tj. oni ne predstavljaju značajan problem za oboljelu osobu. Danas se sa sigurnošću može reći da se bolest razvija češće kod za to genetski predisponiranih osoba koje u krvi imaju prisutan HLA-DR4 gen pri tom još dodajući učinak razno raznih okolišnih čimbenika. Kao najbitniji okolišni čimbenik koji nosi rizik navodi se pušenje, a odmah uz njega konzumacija alkohola te povećan unos D vitamina u organizam [2].

Razlikovanje reumatoidnog artritisa od njemu sličnih stanja ponekad može predstavljati problem radi podudarnosti između tipičnih simptoma. Stanja koja kliničkom slikom koliko toliko slične RA su Reyterov sindrom, osteoartritis, akutna reumatska groznica i psorijatični artritis što ipak objašnjava pripadnost istoj skupini bolesti (reumatske bolesti). No ipak do danas mehanizmi dijagnostike unapredovali su do moglo bi se reći zavidne mjere tako da se srećom pogrešna postavljanja dijagnoze iznimno rijetko dešavaju [3].

Principi liječenja bolesti kreću se sve od potpuno jednostavnih, konzervativnih mjera pa sve do lijekova te u krajnjem slučaju kirurških zahvata. Proces liječenja se započinje s mjerama koje nisu agresivne, te se postupno u koliko je potrebno koriste sve agresivnije metode. Prvobitni cilj liječenja je zaustavljanje upalnog procesa u samom zglobu, ublaživanje simptoma te sprječavanje progresivne destrukcije zglobnih struktura kako bi se otklonile potencijalno dugoročne posljedice. Prehrana igra iznenađujuće bitnu ulogu u liječenju reumatoidnog artritisa i to do mjere da se nakon konzumacije određene hrane stanje bolesnika naglo pogorša. Preporuča se hrana bogata ribom i biljnim uljem i siromašna crvenim mesom. Najzastupljenije skupine lijekova su ne steroidni protuupalni lijekovi tj. NSAID, imunosupresivni lijekovi te kortikosteroidi. U koliko ništa od navedenog nema značajni učinak, zadnja stepenica je kirurško liječenje i rekonstrukcije zahvaćenih struktura [4].



## 2. Obrada zadatka

### 2.1. Reumatoidni artritis kroz povijest

Priča o povijesti same bolesti ne dolazi iz razloga zainteresiranosti za povijest, nego zato što nam povijest može itekako pomoći u shvaćanju načina liječenja ili nam ukazati na neke nove načine za istraživanje bolesti. Po određenim autorima reumatoidni artritis relativno je neistražena bolest čije podrijetlo seže još i dalje u povijest te su na taj način otkrili određene faktore koji imaju utjecaja na razvitak bolesti. Proučavajući razne literature medicinske domene tog doba, vizualne umjetnosti i stare patološke nalaze, znanstvenici su donijeli zaključak da su sa sigurnošću postojali ankilozantni spondilitis, giht i osteoartritis tisućljećima u nazad, ali za reumatoidni artritis ne možemo biti tako sigurni. Samo ime bolesti „reumatoidni artritis“ je poprilično novo te ga se može pronaći u Britanskoj i Američkoj nomenklaturi sredine prošlog stoljeća [1].

Carak Samhita, medicinski tekst koji potiče iz Indije i star je nešto više od 2 tisućljeća, malo detaljnije daje uvid u kronični simetrični poliartritis koji je kod ljudi uzrokovao kontrakture i atrofije udova. U Rimu je pisao Scribonius Largus oko stote godine o poliartritisu kod „starijih žena“ (u ono doba u tu skupinu su spadale žene starije od 35 godina). Soran, iz 2. stoljeća, govorio je o bolovima koji su se pojavljivali u zglobovima te su s vremenom oni postajali deformirani i disfunkcionalni, a najčešće je riječ bila o nožnim i ručnim prstima te prstima čiji je opseg pokreta bio znatno smanjen i bili su pomaknuti prema nazad i u stranu, a to bi se moglo poistovjetiti s deformitetom poznatim kao labuđi vrat na prstima koji je karakterističan za RA. Poznati vladar rodom iz Rima Monomachus Konstantin IX koji je živio u 10. st. imao je dijagnosticiran rekurentni upalni poliartritis, a detaljnije ga je opisao Michael Psellus u knjizi Chronographia. Car je imao prisutne kontrakture i deformitete na šakama što je kasnije rezultiralo ozbiljnom invalidnošću koja ga je vezala za krevet. Prvi detaljniji prikaz kliničke slike reumatoidnog artritisa se pripisuje Landreu-Beauvaisu rodom iz Pariza 1800. godine. Prvi bolesnik kojeg je Landreu promatrao osjetio je naglo bolove u području lakta, zapešča, koljena i stopala, zglobovi su bili natečeni i teško pokretni. Ostalih osam pacijenata opisivanih od strane istog doktora su pripadale ženskom spolu. Landre-Beauvais u svojoj tezi također bitnom prikazuje utjecaj izlaganja hladnoći, vlažnom zraku, neredovite menstruacije te da se bolest najprije javlja u perifernim dijelovima te da se naknadno pojavljuje i u ostalim zglobovima tijela. Provođenjem autopsije pronađene su oštećenja karakteristična za RA, vidno otečeno periartikularno tkivo, nepravilno posložene hrskavice uz prisustvo ulceracija i destrukcija same kosti. Tofi nisu bili prisutni iako se još tada nagađalo da oni sadrže urate. Nameće se saznanje da bolest u većem postotku zahvaća žene, posebice iz nižih

socioekonomskih sredina koje su same po sebi fragilnije konstitucije te da je za bolest karakteristično momentalno zahvaćanje većeg broja zglobova, ali je bol koja je prisutna znatno manja nego kod gihta. U 19. stoljeću mnogi liječnici poput Johna Haygartha, Cruveilhaera, Adamsa govorili o bolestima koje su karakterizira prvotno zahvaćanje prstiju, a zatim se šire dalje, prikazuju oblike „labuđeg“ prsta i destrukciju interfalangealnih zglobova te se spominje jutarnja zakočenost, a sve od navedenog u većem broju zahvaćalo je ljude nižeg staleža. Vizualne umjetnosti, naročito određene Flamanske slike, poprilično detaljno prikazuju deformitete u području zapešća s koljenima u flektiranom položaju, simetrična nateknuća metakarpofalangealnih i interfalangealnih zglobova tj. sveobuhvatnu kliničku sliku RA koja jasno upućuju na istoimenu bolest. Iako su navedene slike poprilično realistično prikazane, one se i dalje podosta razlikuju od točnih znanstvenih ilustracija čiji je prvobitni i jedini cilj prikazivanje određenih detalja [1].

U paleopatološkim spisima nema dokaza koji jasno upućuju na reumatoidni artritis jer su tipične promjene na stopalima i šakama očuvane u jako maloj mjeri. Pronađena je nekolicina kostura s prisutnim promjenama kosti na mjestima karakterističnim za reumatoidni artritis u Francuskoj, Velikoj Britaniji, Sudanu te Sjevernoj i Južnoj Americi veći broj kostura koji su pripadali američkim starosjediocima. Spondiloartropatije, giht i osteoartritis ne pripadaju užem izboru na temelju raspodjele oštećenja, stoga se smatra da su ti ljudi imali RA [1].

Iz svega ovoga se može zaključiti da RA zahvaća češće žene nego muškarce, koje su mu podložne zbog određenih čimbenika, a najčešće je riječ o genetskim i okolišnim čimbenicima. Još uvijek nedovoljno znamo koliku zapravo ulogu vanjski čimbenici poput prehrane, životnih navika, migracija i nekih infekcija igraju u mogućnosti za pojavu same dijagnoze, no međutim već neko vrijeme sumnja da je pušenje cigareta iznimno bitan negativni faktor koji uvelike utječe na pojavu reumatoidnog artritisa, što potvrđuju i određena istraživanja [1].

## **2.2. Opća obilježja RA**

Reumatoidni artritis (arthritis rheumatica) je bolest od koje obolijeva otprilike 1% svjetske populacije. U principu najčešće obolijevaju ljudi u dobi od 40 do 60 godine života, ali ne valja se zavaravati jer bolest može započeti ranije i to čak u periodu djetinjstva, u tom slučaju je riječ o juvenilnom idiopatskom artritisu (JIA). [2].

Reumatoidni artritis upalna je sistemska bolest mezenhima, odnosno vezivnog tkiva u cijelom organizmu, koja najčešće pogađa periferne zglobove ekstremiteta. Uzrok mu do dan danas nije poznat, a njen nastanak tumači se danas histokemijskim mjerenjem određenih bjelančevina u



organizmu, koje na taj način tijelu postaju „strane“, pa ono na njih reagira kao na neke strane supstance. Na taj se način u bolesnikovu organizmu razvija patološka imunološka reakcija, koja se obično ne završava pobjedom organizma nego se samo dalje održava i postaje kronična. Budući da ima i drugih bolesti koje nastaju na sličan i do sada još posve ne objašnjen princip, a koje bitne promjene izazivaju u osnovnoj supstanciji vezivnog tkiva i uzrokuju propadanje kolagenih vlakana, pa se sve te bolesti zajednički nazivaju mezenhimopatijama ili kolagenozama. Reumatoidni artritis također, kao reumatološka bolest, pripada u širem smislu u tu skupinu [3].

Velik broj bolesnika u periodu od 10 godina nakon dijagnosticiranja bolesti postaje radno nesposobnima, a nakon 20 godina trajanja bolesti kod čak 80 % bolesnika se razvija invalidnost. Bolesnici kojima je dijagnosticiran RA imaju trostruko veće izravne medicinske troškove te učestalije hospitalizacije i izostajanje s posla u odnosu na opću populaciju. Otprilike 60 % bolesnika mlađih od 65 godina postaju radno nesposobni, što je uglavnom posljedica neadekvatno liječene bolesti [4].

Naime, aktivnost bolesti od njenog početka i aktivnost u prvom tromjesečju određuje ishod bolesti nakon godinu dana, dok je aktivnost tijekom prva tri do šest mjeseci obično glavni pokazatelj za dugoročni ishod i zahtijeva aktivni terapijski pristup. Otprilike 93 % bolesnika s RA tijekom dvije godine razvija radiološke promjene, a erozije se MR-om mogu naći već u prva četiri mjeseca od razvitka bolesti. Stupanj progresije bolesti mnogo je brži u prvoj godini u odnosu na drugu ili treću godinu bolesti. Baš iz tog razloga je liječenje bolesti lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti (engl. DMARD) potrebno i preporučeno započeti unutar prva tri mjeseca od početka simptoma bolesti [4].

Pacijenti s dijagnosticiranim RA obično se osjećaju umornima, pojačano se znoje, gube apetit, gube na težini, lako se zamaraju, slabije spavaju, itd. Prva karakteristična tegoba je tzv. jutarnja zakočenost, koja se u većini slučajeva prvo pojavljuje na šakama. Bolesnik ujutro, kad se probudi osjeća da teško razgibava prste na rukama, potrebno mu je određeno vrijeme i određeni napor da ih razgiba te ih pripremi za normalno funkcioniranje. Kad su se šake razgibale, bolesnik ne osjeća više nikakve smetnje sve do idućeg jutra kada se iste tegobe ponovno pojavljuju. Tako se to nastavlja iz dana u dan i praktički više nikada ne prestaje. Kasnije se jutarnja zakočenost pojavljuje i na drugim zglobovima zahvaćenim bolešću. Intenzitet i trajanje te zakočenosti prilično su pouzdan pokazatelj težine i aktivnosti same bolesti. Nakon različito dugog trajanja jutarnje zakočenosti u zglobovima pojavi se drugi simptom, a to je bol u zglobovima. I bol se, kao i zakočenost, redovit prvo osjeća u malim zglobovima šaka. Najprije se pojavljuje samo pri pokretu ili pritisku na zglob, a kasnije postaje sve jača i javlja se i spontano dok je zglob u mirovanju. No, ni tada se obično na tim zglobovima ništa ne može vidjeti, dakle oni za osobu koja ih promatra izgledaju posve normalni i zdravi. Bolesnik, doduše osobito ujutro ima osjećaj kao da su mu prsti

nabrekli i otečeni, no i sam će kazati da se to okom ne vidi. Cijeli taj period subjektivnih teškoća traje različito dugo, a u nekim situacijama može trajati i po koju godinu. Poznate su neke okolnosti koje mogu prouzrokovati manifestaciju ili početak bolesti, to su: trauma bilo koje vrste, izlaganje teškim fizičkim naporima kroz duži vremenski period, jaka psihička uzbuđenja, teže infektivne bolesti, porođaj, klimakterij, itd. Prije se smatralo da su za nastanak reumatoidnog artritisa velikim dijelom odgovorni tzv. Fokusi tj. Žarišta neke kronične infekcije ili upale u organizmu (npr. krajnici, pokvareni zubi, itd.). Tada su se u velikoj mjeri vršile tonzilektomije (odstranjenje tonzila), ekstrakcije zubi i slično. Iskustvo je međutim pokazalo da se takvim postupcima ne može spriječiti pojava bilo kakve reumatske bolesti, pa tako ni RA. Danas se ti organi uklanjaju samo onda kad njihovo stanje zahtijeva da se uklone. To se čini iz općih zdravstvenih razloga, a ne radi sprječavanja pojave reumatskih bolesti, pogotovo RA [3].

Kod nekih pacijenata RA obično zahvaća druge sustave organa i dijelove tijela kao što su koža, oči, pluća, srce i krvne žile. Intenzitet u kojem se bolest javlja je dosta varijabilan, sve od blažeg oblika oligoartritisa pa do rapidno progresivnog poliartritisa sa znatnim oštećenjima [5].

### **2.3. Epidemiologija**

Precizno mjerenje prevalencije i incidencije reumatoidnog artritisa predstavlja znatan metodološki problem. Kada bi govorili o idealnom načinu proučavanja incidencije onda bi to bilo osmišljeno u obliku dugoročnog nadzora nad zdravom populacijom kroz što je dulje vremena moguće. Zbog poprilično niske incidencije RA, provedena je samo nekolicina studija sa zadovoljavajućim brojem ljudi te dugoročnim praćenjem. Također, 2010. godine uvedeni su novi parametri po kojima se dijagnosticira RA, stoga je potrebno poznavanje kako novih tako i starih smjernica, o kojima će više biti u nadolazećem poglavlju [1].

Prema istraživanjima, incidencija reumatoidnog artritisa kod muškaraca kreće se od 0.15 do 0.26 na 1000 istih, dok je kod žene od 0.24 do 0.60 na njih 1000 u jednoj godini. Istraživanja su pokazala da pojavnost reumatoidnog artritisa raste proporcionalno sa godinama životnog vijeka do druge polovice sedamdesetih godina. Istraživanja također tvrde da je s navršениh 80 godina incidencija nadalje u padu te da je pojavnost nešto veća kod žena nego što je to slučaj u muškaraca, izuzev kasne životne dobi [1].

Prevalencija varira do nešto manje od 5% na razini svjetske populacije, a žene obolijevaju dosta učestalije nego li je to slučaj kod muškaraca [6].

Geografske komponente također igraju ulogu. U Sjevernoj Americi, sjevernoj Europi i Bliskom istoku zabilježena je veća prevalencija od ostatka svijeta, a u Aziji i Africi manja.

Pripadnici pojedinih plemena s područja Sjeverne Amerike indijanskog podrijetla dosta češće obolijevaju od RA nego li je to slučaj kod ostalih plemena ostala plemena. Reumatoidnog artritisa ima značajno manje među pripadnicima osiromašenih afričkih populacija u kojim prevladava crnačko stanovništvo te na području Bliskog istoka točnije Kine, a obično je učestaliji u naprednijim sredinama [7].

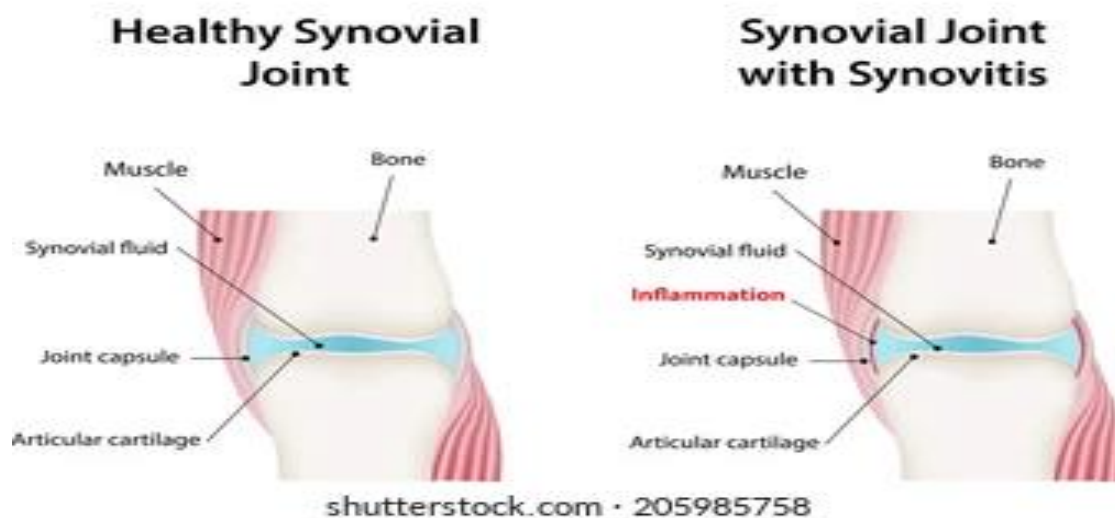
Incidencija RA je s vremenom u Ujedinjenom Kraljevstvu pokazala stagnaciju kod žena između 1976. i 1987. godine te se za pola smanjila kako kod muškaraca tako i kod žena u periodu od 1965. do 1990. godine u indijanskom narodu, Pima. U Finskoj su se rezultati pokazali relativno sličnima, ali ta pojava nije uočena u zapisima koje je objavio Rochester. Navedeni spisi nisu pokazali značajniji pad zabilježenih pacijenata kod kojih su bile prisutne erozivne promjene ili smrtnost kroz nekoliko desetaka godina povezanim s RA. Prema rezultatima koji ukazuju na to da je u pojavnosti RA došlo do opadanja brojke oboljelih nagađa se da su značajan utjecaj imali okolišni čimbenici, i to ponajviše u djetinjstvu [1].

## **2.4. Etiologija**

Etiologija bolesti još uvijek predstavlja nepoznanicu, ali se sumnja da se RA može prije razviti u osoba koje gaje određene fizičke predispozicije, naravno uz djelovanje raznih, najvjerojatnije aritrogenih čimbenika infektivne prirode [6].

U novije se vrijeme smatra da možda postoji više aritrogenih čimbenika (neke bakterije i više vrsta virusa) koji u predisponiranih osoba mogu pokrenuti patološke mehanizme koji vode do razvitka reumatoidnog artritisa. Ti još nepoznati primarni agensi mijenjaju strukturu nekih bjelančevina u organizmu budućeg bolesnika. Na taj način navedene bjelančevine njemu odnosno njegovom imunološkom sustavu postaju strane, pa iz tog razloga organizam protiv njih stvara protutijela koja su zapravo usmjerena protiv vlastitih antigena, to su tzv. auto-antitijela, pa se razvija imunološki proces auto – agresije. Spajanjem auto-antigena s auto-antitijelima (uz utrošak komplementa) nastaju imunokompleksi koji se talože po cijelom organizmu, a naročito na stijenkama manjih krvnih žila izazivajući difuzni vaskulitis po čitavom tijelu, a potom i sinovitis (*Slika 2.4.*), tj. upalu unutrašnjeg lista zglobne čahure, čime i počinje upala zglobova [8].

# Synovitis



Slika 2.4. Sinovitis

Izvor: [<https://hr.healthandmedicineinfo.com/synovitis-KXS>]

No, osim uloge (još nepoznatog) infekcijskog čimbenika i autoimunosti, sve se više ukazuje i na ulogu genetike u postanku reumatoidnog artritisa. Kliničari su već ranije uočili da se ta bolest učestalije susreće u više generacija iste obitelji nego li u genetski ne povezanih pojedinaca. Novija studija sustava antigena tkivne podudarnosti (tzv. HLA-sustava) pokazala su da nosioci antigena DR1 i DR4 posjeduju određenu sklonost prema obolijevanju od reumatoidnog artritisa [8].

## 2.4.1. Okolišni čimbenici

Pušenje duhana, rizik je koji pojedinac priređuje svjesno sam sebi, jedan je od najučinkovitijih, utvrđenih okolišnih čimbenika koji pospješuju razvoj RA. U rizičnu skupinu uvršten je prije više od deset godina, a poslije je potkrijepljen mnogim istraživanjima. Pušenje je u velikoj mjeri povezano s razvojem reumatoidnog artritisa te se rizik dodatno povećava s vremenskim periodom kroz koje osoba konzumira cigarete i brojem popušanih cigareta u periodu od jednog dana. Kao posljedica pušenja rizik za razvitak RA ostaje povećan čak do dvadeset godina nakon što osoba prestane konzumirati cigarete [7].

Ostali čimbenici koji su se kroz istraživanja pokazali kao značajni u povećanju šanse od oboljenja od reumatoidnog artritisa jesu transfuzija krvi, dugotrajno izlaganje uljima minerala i silicijev dioksid, povećana tjelesna težina i promjene u crijevnoj flori. [1, 7].

### 2.4.2. Genetski čimbenici

Braća osoba koje su oboljele od reumatoidnog artritisa za razliku od ljudi čija braća nisu imali RA nalaze se u direktnoj opasnosti da će i oni također nekada oboljeti. Posljedica zajedničkih gena ili istih čimbenika okoliša u ovom slučaju je povećani rizik od oboljenja. Zabilježena je veća incidencija kod monozigotičnih nego li je to slučaj kod dizigotičnih blizanaca (15% : 5% na stranu monozigotičnih) [1].

Istraživanja većine autoimunih bolesti bave se genetičkim proučavanjem gena unutar MHC regije na šestom kromosomu. Za određene alele se HLA-DR4, čiji je kod zadužen za kodiranje proteina za povezivanje peptidnih antigena za promociju T limfocitima, sumnja se da pospješuju pojavnost RA. U posljednje vrijeme spominje se veliki broj drugih gena, kao na primjer PTPN22 čija je primarna uloga unutarnju signalizacija stanica T, PADI4 zadužen je za izvršavanje posttranslacijske zamjene arginina u citrulin i na taj način može snositi odgovornost za kreiranje anti CCP protutijela, CTLA4 negativan je stabilizator za aktivaciju T stanica, TNFAIP3 pozicioniran je na kromosomu 6q23, a koji je neizbježan blokator NF- $\kappa$ B signalnog puta i neophodan je za preobrazbu tj. transformaciju TNF- $\alpha$  induciranog signala [7].

### 2.4.3. Egzogeni antigeni

Znanstvenici su radili na tome da nastoje dokazati etiologiju reumatoidnog artritisa koja je infektivne prirode, ali nisu uspjeli pronaći ni jedan organizam koji izaziva reumatoidni artritis u potencijalno rizičnih osoba. Na taj su način bakterije uvijek bile antigeni koji uzrokuju RA, jer mikobakterijski i streptokokni antigeni mogu inducirati eksperimentalni upalni artritis i bakterije, koje su dio crijevne flore ili usne šupljine, kao što je *Porphyromonas gingivalis*. RT-PCR je detektirao razne rRNA sekvence u sinovijalnoj tekućini kod ljudi koji imaju dijagnosticiran RA, ali nije pronađen niti jedan određeni organizam koji je u direktnoj povezanosti sa RA. Navedene rRNA sekvencije najvjerojatnije budu prisutne u zglobu onda kada se mobiliziraju fagocitne bakterije koje unutar sebe sadrže rRNA bakterijske prirode i ponesu ih unutar zgloba zajedno sa sobom. Bakteriološke kulture zgloba imaju negativan rezultat. Takva sekundarna „kolonizacija“ upaljene sinovijalne tekućine može rezultirati razvojem reumatoidnog artritisa zbog toga što su bakterijske determinante iznimno snažan aktivator prirođenog imunskog sustava te se mogu iskoristiti kao pomoćno sredstvo za provokaciju T limfocita i B limfocita [7].

Opće je poznato da su virusi organizmi koji kod ljudi mogu prouzročiti upale zglobova i ostalih sustava u tijelu. Neki od najčešćih jesu rubella, parvovirus B19, arbovirusi i chikungunya. Provođenjem PCR metode nisu utvrđeni ili nisu dosljedni rezultati u zglobovima pacijenata sa

dijagnosticiranim RA. Epstein-Barr virus izaziva infekciju koja traje cijeli život. baš iz tog razloga je zanimljiv kao organizam koji može biti jedan od glavnih uzoraka reumatoidnog artritisa, a naročito kada uzmemo u obzir abnormalni odgovor imunološkog sustava na antigen EBNA-1. Navedeni antigen u sebi ima ponavljanja glicin-arginina gotovo identična kao ona u nekim citruliniranih autoantigena kao što su keratin i fibrilarin [7].

## 2.5. Patogeneza

Reumatoidni artritis ima reputaciju jedne od najučestalijih i najzloćudnijih autoimunih, kroničnih bolesti upalne prirode. U svom toku može prouzročiti nepovratna zglobna oštećenja i sistemska oštećenja kako ostalih dijelova tijela tako i organa, a u konačnici može rezultirati teškom invalidnošću i u ne malom broju slučajeva može imati smrtni ishod. Bolest karakterizira zahvaćenost malih zglobova na udovima, kasnije dolazi do centripetalnog širenja samog procesa i na velike zglobove (koljeno, lakat, rame, kuk), a zatim i na male intervertebralne zglobove kralježnice. Bolest je uglavnom praćena velikim brojem ekstraartikularnih poremećaja poput reumatoidnih čvorića, upala stijenke krvne žile tj. vaskulitis, upala seroznih membrana te plućna fibroza. Određeno tkivo u kojem je došlo do osnovnog patogenetskog procesa je sinovijalna membrana. Staničnom komunikacijom koja nije ispravna tj. patološke je prirode dolazi do transformacije sinovije od organa čija je primarna uloga održavanje tkivne homeostaze do organa koji postaje dio limfnog sustava i pretvara se u razarajuće kronično upaljeno tkivo. Osnovne histopatološke karakteristike novonastalog panusa jesu tkivni edem, neovaskularizacija, pretjeran rast stanica koje pripadaju sinovijalnoj membrani, snažno prodiranje upalnih stanica i odlaganje fibrina [10].

Destruktivni učinak staničnog panusa očituje se kroz progresivno razaranje zglobne hrskavice i subhondralne kosti. Daljnje spoznaje o mehanizmima koji teku na patološki način povezanim s početkom i danjom progresijom bolesti rezultiralo je primjenom naprednijih lijekova i efikasnijih strategija u terapijskom procesu. Usprkos tome za sada niti jedna terapijska tehnika se nije dokazala dovoljno učinkovitom u razvijanju mehanizma tolerancije na vlastito tkivo, što bi kao posljedicu imalo potpuno povlačenje i odsustvo bolesti. Unatoč tome što se klasifikacija reumatoidnog artritisa na prvom mjestu temelji na kliničkoj slici, novijim istraživanjima steklo se razmišljanje da se sigurna dijagnoza RA treba temeljiti na dokazanim biomarkerima na molekularnom nivou kao indikator dosta ranih patoloških mehanizama. Navedeni se mehanizmi pojavljuju i prije pojave prvih karakterističnih klinički dokazanih znakova koji upućuju na RA. Svi ti markeri imaju određen dijagnostički, prognostički i terapijski značaj za utvrđivanje same dijagnoze reumatoidnog artritisa [10].

### **2.5.1. Seropozitivni i seronegativni RA**

Postoje dva tipa RA, to su seropozitivni i seronegativni. Veći broj pacijenata (80%) oboljelih od RA spadaju u grupu seropozitivnih. Smanjenju postotka seronegativnih reumatoidnih artritisa uvelike je pridonijelo otkriće novijih protutijela povezanih s RA. Riječ je o antikarbamiliranim protutijelima uz od prije dobro poznati RF i anticitrulinirana protutijela. Studija epidemiologije i genetike utvrdila su da se sama patologija seronegativnog i seropozitivnog reumatoidnog artritisa razlikuje, unatoč tome i dalje se dijagnosticira veći broj seropozitivnih RA [7].

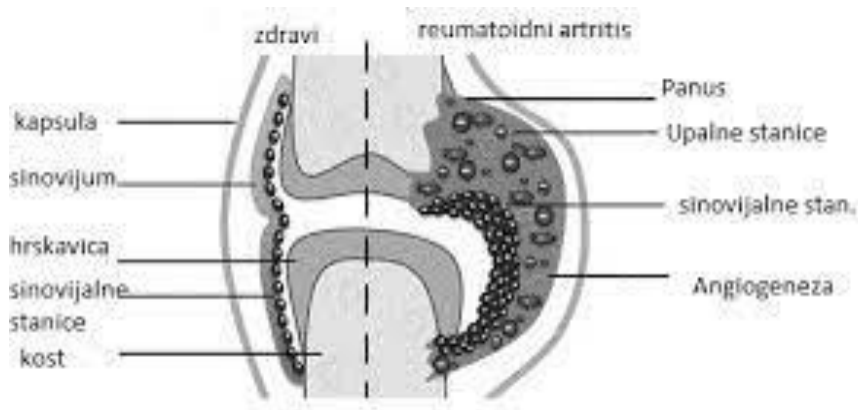
### **2.5.2. Mikroskopski i makroskopski izgled zgloba**

Jedan od najkarakterističnijih znakova RA je kada dođe do upale zglobova koji su okruženi sinovijalnom membranom. U normalnom, ne zahvaćenom zglobu sinovijalnu membranu sačinjavaju stanice koje su diferencirane iz embrionalnog mezenhima i okružene su fibroznom vezivnom kapsulom. Vezivna kapsula i sinovijalna membrana hvataju se na prijelazu između zglobne hrskavice i koštanog tkiva. Unutar sinovijalne membrane postoji više vrsta stanica koje se mogu diferencirati imunohistokemijskim metodama, ali dvije su najbitnije. Tip A tj. stanice koje po svom sastavu i funkciji nalikuju makrofazima te u svom sastavu imaju Golgijev aparat, lizosome i vakuole te sadrže sitan endoplazmatski retikulum zato što su one u suštini fagocitne stanice. Za njih se tvrdi da fagocitiraju čestice te na taj način čiste zglobnu čahuru. Također posjeduju receptore za fagocitnu domenu IgG. Tip B stanice nalikuje fibroblastima te imaju mnogo organela koje su neophodne za sintezu proteina koje luče van, te ne posjeduju receptore za fagocitni imunoglobulin [7].

Kronična upala zglobova kod RA rezultira klinički značajnom upalom sinovijalne tekućine koja u konačnosti rezultira destrukcijom zglobne hrskavice i kosti. Makroskopskim putem nije teško uočiti sinovijalno tkivo koje je lako uočljivo upaljeno i nalazi se u stanju hipertrofije, a sinovijalna površina je natečena uz prisustvo vilozne projekcije koja se šire kroz sveukupni zglobni prostor. Također, jedna od nezaobilaznih karakteristika RA jest prisustvo panusa koji se u ranije opisanom stanju ne vidi u ostalim artritima s upalnim ili neupalnim komponentama. Panus pokriva hrskavicu koja pripada zglobu, a formira se iz sinovijalne membrane i kao takav pospješuje daljnje razaranje zglobnih struktura i tkiva. Na površinskom djelu panusa najzastupljenije su stanice koje nalikuju fibroblastima, a u nedostupnijim slojevima dominiraju makrofazi jer je tu manje upalnih stanica druge vrste nego u sinovijalnom tkivu koje se nalazi distalnije od kosti. Mikroskopski uočljive promjene sinovijalne membrane inače ne karakteriziraju RA, ali neki histološki nalazi nekada znaju upućivati na sasvim drugu kliničku dijagnozu. Pod to se misli na

hiperplaziju sinovijalne membrane s infiltratom upalnih stanica, a znaju biti uočljivi i germinativni centri, neovaskularizacija i u kliničkom smislu bolest koja je još uvijek aktivna. [7].

U subhondralnom predjelu kosti obično dolazi do pojave osteoporoze, a u uznapredovaloj kliničkoj slici dolazi do vidljivih degenerativnih modifikacija u vidu sitnih fisura na mjestima na kojim dolazi do insercije zglobne čahure u kost koje rezultiraju subluksacijama i ankilozama [6].



Slika 2.5.2. Prikaz zdravog zgloba u odnosu na zglob zahvaćen RA

Izvor: [<http://www.biochemsoctrans.org/content/41/3/783>]

Sinovijalna membrana fiziološki zdravog zgloba sadrži uobičajeno maksimalno 2 stanice, dok patološka sinovijalna membrana u reumatoidnom artritisu može sadržavati čak dvanaest istih stanica radi njenog zadebljanja, a pojedinačne se stanice mogu doimati hipertrofičnim. Razlog navedenog zadebljanja je prisustvo stanica monocitnog porijekla koje su sadržane u koštanoj srži, tu su i stanice koje se međusobno razdijele iz stanica klasificiranih pod tipom B. Sve navedene stanice imaju određenu značajnost zbog toga što su one kao takve značajan generator upalnih parametara, pod tim na prvom mjestu misleći na citokine te radi njih nastaje kronična upala tkiva. Jedan su od glavnih izvora enzima koji smanjuju čvrstoću i kvalitetu zglobnog matriksa [7].

T i B limfociti sastavni su dio upalnog infiltrata, baš kao i plazma stanice, makrofagi, manji broj dendritičkih stanica, mastociti, NK stanice te ponekog neutrofila. Neutrofili se nalaze u sinoviji te u sinovijalnom tkivu, ali veći broj ih je u sinovijalnom tkivu za vrijeme trajanja akutne faze bolesti [7].

### 2.5.3. Topljivi faktori u reumatoidnom sinoviju

Odnosi i komunikacija između svake stanice u normalnom fiziološkom procesu se, poput onih u patološkom, ustrojavaju međustaničnom komunikacijom koja se vrši preko izlučenih faktora.



Danas se veliki broj navedenih faktora prepoznaje i razumije se njihova uloga. Navedeni proteinski medijatori koje izlučuju stanice svrstavaju se u skupinu citokina, kemokina ili faktora rasta, što ovisi o aktivnosti koju pobuđuju. Iako, ta je klasifikacija atrificijelna jer mnogi navedeni faktori posjeduju karakteristike više kategorija. Kada je riječ o RA ključni su TNF, IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-23, TGF- $\beta$ . Tu su također i metaboliti arahidonske kiseline, kemokini, sustav komplementa kao i ligandi za Toll-like receptore [7].

Veliki broj stanica sintetizira TNF, ali ponajviše makrofazi i monociti. TNF je bitan protuupalni faktor. Kod RA te stanice u velikim količinama proizvode TNF u zglobu zahvaćenom reumatoidnim artritism. Jedan od efikasnijih načina liječenja reumatoidnog artritisa može biti u koliko se pronade način da se TNF blokira monoklonalnim protutijelima. IL-1 proizvodi veliki broj stanica, najbitnije među njima su endotelne stanice, limfocite, neutrofile, monocite i makrofage. Također značajan protuupalni faktor, može uzrokovati smanjenje apetita i socijalnu neaktivnost te smanjuje potrošnju energije. IL-6 poznat je po protuupalnim i antiupalnim svojstvima. Bitan je iz razloga toga što stimulira B limfocite da drastično povećavaju reprodukciju imunoglobulina. Uz to se još diferenciraju u plazma stanice. IL-10 je ponajviše protuupalni citokin, njegova je razina inverzno povezana s propadanjem zgloba kod RA. IL-17 u sebi sadrži protuupalna svojstva na široki spektar stanica. To rezultira sintezom prostaglandina, dušikovog oksida, citokina i kemokina [7].

#### **2.5.4. Destrukcija zgloba**

Oštećenje enzimskog podrijetla ekstracelularnog matriksa je najčešći mehanizam oštećenja hrskavice, ligamenata i tetiva kod RA. Posebice dolazi do oštećenja hrskavice koja je iznimno podložna oštećenju radi svoje građe i sastava. Navedene proteinaze tvore stanice unutar samog panusa te stanice koje su sastavni dio sinovijalne membrane. Navedene su stanice distancirane i kako od kosti tako i od samih hondrocita, a ti enzimi bi mogli poslužiti kao meta blokatorima u svrhu očuvanja zglobnih struktura kod reumatoidnog artritisa [7].

Postoje mnogi tipovi kolagenaza koje izlučuju određene stanice, njihova glavna uloga je razbijanje kolagena i agrekana na manje dijelove. TNF i IL-1 čine kolagenaze aktivnijim, a uspješno blokiranje kolagenaza smatra se dosta bitnim terapijskim zadatkom. U porodici miševa kolagen inducirajući artritis bez metaloproteinaze-3 pokazao je znatno veću destruktiju zgloba bez prisustva navedene metaloproteinaze. Stoga, značaj navedenih enzima koji sudjeluju u razaranju zglobnih tijela još uvijek nije sa sigurnošću definiran. Doima se kao da ti enzimi isto tako djeluju i na proteine koji se nalaze izvan staničnom matriksu, zajedno s citokinima, kemokinima i njihovim receptorima [7].

## 2.6. Klinička slika

Kod okvirno rečeno 80% pacijenata simptomi karakteristični za reumatoidni artritis ne javljaju se naglo već postepeno. S kliničkog kuta gledanja dijagnoza postaje očita poslije nekakvog oblika slabije infekcije. Oko 15% akutno tj. naglo kao eksplozivni oblik poliartritis popraćen upalom malih i velikih zglobova, a u nešto neznačajno manjem postotku ne tipično s jednostavnom upalom zglobne burze (bursitis) ili upalom tetiva tj. tendinitisom. Iako je najčešća životna dob u kojoj ljudima biva dijagnosticiran reumatoidni artritis između 40. i 60. godine ne smijemo zaboraviti da se bolest može pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom života [11].

Pacijenti s dijagnosticiranim RA osim što trpe iznimne bolove u zglobovima, zglobnim strukturama i tetivama, u velikoj mjeri su sputani zbog sve većeg ograničenja pokretljivosti u zglobovima koje nastaje kao rezultat progresivne destrukcije zgloba. Upala se smatra čimbenikom odgovornim za prisustvo boli, razaranje krvnih žila i infarkte miokarda, otekline [12].

Loše raspoloženje, kronični umor, gubitak apetita, pojačano znojenje te gubitak na kilaži samo su neke od stvari koje potencijalno ukazuju na dijagnozu reumatoidnog artritisa. Kod starije populacije na bolest nešto učestalije ukazuju simptomi poput vrućice te konstantnog prisustva umora bez izražene boli u zglobovima [11].

### 2.6.1. Promjene unutar zglobova

Jedno od najtipičnijih pojava jest prisustvo jutarnje zakočenosti unutar zglobova prilikom koje je pacijentu smanjena i otežana gibljivost u bolešću zahvaćenim zglobovima. Zakočenost se ponajviše da osjetiti u području šake, ali ona postepeno popušta razgibavanjem navedenog dijela tijela. Kako bolest napreduje tako zakočenost postaje sve dulje i dulje prisutna. Otečenost zglobne kapsule i periartikularnog tkiva na perifernom dijelu uzrokuju zakočenost. Baš iz tog razloga zakočenost je najizraženija u manjim zglobovima stopala i šaka. Poslije navedenih pojava, dolazi do pojave edema zgloba tj. zglob postaje natečen, to se smatra jednim od najobjektivnijih znakova kod sumnje na RA. Obično na prvom mjestu natiču zglobovi stopala i šaka. Ta oteklina u glavnom bude simetrična, te se pojavljuje na uvijek istim zglobovima i rubovima istih. Osim navedene simetrije jedna od karakterističnijih pojava je i raspored zahvaćenih zglobova. Vidno otečeni budu proksimalni interfalangealni i metakarpofalangealni zglobovi, dok distalni interfalangealni zglobovi nisu zahvaćeni. Značajke artritisa kroz vrijeme se rezonantno šire udovima. Kako tijek bolesti postepeno napreduje tako i napreduje broj zahvaćenih zglobova, pa su tako zahvaćeni kukovi, laktovi, ramena te koljena. Nerijetko su zahvaćeni još pokoji zglobovi. Među njima su akromioklavikularni zglobovi i temporomandibularni. Kada je riječ o temporomandibularnom

zglobu pacijent obično ima problema sa žvakanjem. Kada su zahvaćeni sternoklavikularni zglobovi te zglobovi grkljana kod pacijenta uglavnom dolazi do promuklosti. Između kostiju koje su zadužene za normalan sluh pa ne rijetko dolazi i do naglušnosti. Zahvaćanjem intervertebralnih zglobovi u području vratne (cervikalne) kralježnice što dovodi do pomicanja tijela kralježaka te naknadnog razvitka ankiloze [6].

Cervikalna kralježnica biva zahvaćena kod otprilike 80% bolesnika s reumatoidnim artritismom, a uglavnom je prisutna u pacijenata koji ne tretiraju bolest na adekvatan i primjeren način. U skupinu rizičnih čimbenika uvrstavamo uzimanje glukokortikoida, nedovoljnu suradnju i nezainteresiranost bolesnika te raniji početak same bolesti [1].

Kako bolest napreduje, u regiji ručnog zgloba koji je sam po sebi naročito pogodno područje za razvitak ankiloze radi velikog broja zglobnih površina, nerijetko se šaka zaokreće prema unutra odnosno radijalno se uvrće. Za razliku od samog zgloba prsti su u položaju ulnarne devijacije. Tenosinovitis ekstenzora četvrtog i petog prsta često se razvija u području lakatne kosti (ulne), uz to još i granulacijsko tkivo iz područja ovojnice tetive nagrizi samu tetivu. S donje strane tetiva je mehaničkom silom kompresirana između ruba ulnarne glavice te njenog stiloidnog nastavka što obično rezultira rupturom navedene tetive pa stoga nije moguć pokret ekstenzije u četvrtom i petom prstu. Zbog prisutnosti kontraktura laktovi se često znaju naći u flektiranom položaju. Na ramenima dolazi do addukcijske kontrakture nakon što postaju zahvaćeni [6].

U području stopala dolazi do veoma sličnih deformacija kao i kod šaka. U nožnim prstima javlja se devijacija u smjeru fibule, a nerijetko dolazi i do haluks valgusa. U gležnjevima je značajno smanjen opseg pokreta uz vidljivu oteklinu. U koljenom području stvara se obilan izljev te je sklono bujanju zglobne čahure kao i razvoju kontrakture u smjeru fleksije. Sa stražnje (dorzalne) strane u predjelu poplitealne jame može doći do nastanka Beckerove ciste koja može prsnuti, nakon čega dolazi do izljeva njenog sadržaja u području potkoljenice koja kao rezultat toga bude izrazito bolna i natečena. Baš kao i ramena, kukovi također bivaju zahvaćeni u kasnijem stadiju bolesti. U acetabulumu i na glavi femura evidentna su najveća i najuočljivija oštećenja. U koliko dođe do pomaka glave femura u kranio lateralnom smjeru javlja se „reumatoidni koksitis“ koji u potpunosti može onemogućiti normalno hodaње [6].



Slika 2.6.1. (1) Reumatoidni čvorići u području šake

Izvor: [[http://www.medscape.org/viewarticle/499279\\_4](http://www.medscape.org/viewarticle/499279_4)]



Slika 2.6.1. (2) Deformacija stopala tipična za RA

Izvor: [<https://bilicvision-ortopedija.hr/reumatoidno-stopalo/>]

## 2.6.2. Promjene van zgloba

Površina kože mjesto je gdje se izvan zglobne promjene najjasnije uočavaju. U glavnom se očituju kao čvorići (20%), obično u pacijenata s izraženim intenzivnijim simptomima te s većim udjelom reuma faktora (RF), također mogu biti prisutni i u tetivama te izazvati njeno puknuće ili čak probleme u vidu fiziološki normalnog funkcioniranja [6].

Navedeni čvorići smješteni su relativno duboko, tvrdi su ali bezbolni i formiraju se na područjima koja su pod pritiskom. U koliko je to potrebno, može se napraviti biopsija čvorića

kojom se koliko toliko može olakšati sama dijagnoza bolesti. Razlog tome je što su čvorići karakteristični za RA posebnog histološkog izgleda zvanog nekrobioza. Termin nekrobioza podrazumijeva fibrinoidnu disfunkciju vezivnog tkiva omeđenog palisadnim histeocitima [1].



*Slika 2.6.2. Promjene na površini kože kod RA*

Izvor: [<http://www.webmd.com/rheumatoid-arthritis/rheumatoidnodules2>]

Ulceracije, ishemijske promjene i nekroze nastaju kao posljedica vaskulitisa sitnih krvnih žila i to obično u području ručnih i nožnih prstiju. Kada je riječ o unutarnjim organima, zahvaćeno može biti srce točnije perikard. U koliko dođe do toga razvija se perikarditis i on kao takav može biti eskudativan s tim da je u rijetkim slučajevima obilan do te mjere da prouzroči tamponadu. U većini slučajeva ako već dođe do perikarditisa, on bude konstriktivan i kao takav manifestira se zatajivanjem desnog ventrikula. Na patološke promjene nodularne prirode unutar miokarda ili na samim zaliscima mogu ukazati slabije provođenje električnog impulsa tj. signala ili slabljenje funkcije (insuficijencija) zalistaka. Kada je riječ o unutarnjim organima još je jedan sklon razvoju patoloških promjena uzrokovanih RA, a to su pluća na kojima subpleuralno mogu nastati čvorići koji u rijetkim situacijama rupturiraju, a potom dolazi do pneumotoraksa. Također neke od komplikacija su pojava difuzne intersticijske fibroze te nastanak pleuritisa [6].

Mononeuritis patologija je koja pretežno zahvaća veći broj živaca u sklopu koje dolazi do poteškoća u motorici i osjetu i generalno najčešće se očituje na živcima periferije. Živac koji najčešće strada jest medijanus i kao rezultat se javlja sindrom karpalnog kanala. Navedeni živac komprimiran je granulacijskim tkivom ili nerijetko eskudatom što je glavni razlog te pojave.

Kada su kosti u pitanju nailazimo na jedan od najvećih problema s kojim se susreću pacijenti s RA, oni su skloni sistemskom opadanju koštane mase što s vremenom rezultira osteoporozom i potencijalnim prijelomima kostiju do kojih relativno lako dolazi s obzirom na smanjenu koštanu masu. Uz osteoporozu i frakture nerijetko dolazi i do periartikularne erozije. Pod rizične čimbenike spadaju jako upalno stanje, veća životna dob, nepokretnost, gubljenje tjelesne mase i terapija glukokortikoidima. Sistemska upala izazvana reumatoidnim artritismom kao konačan ishod ima resorpciju kosti. Razlog tome je pojačana ekspresija faktora rasta do koje dolazi uslijed upalnog stanja izazvanog RA. Također ključan čimbenik bez kojeg resorpcija kosti ne bi bila moguća jest faktor zadužen za poticanje makrofaga te receptora za aktiviranje nuklearnog faktora uz pomoć KB liganda koji potiče diferencijaciju koštanih stanica osteoklasta [1].

## **2.7. Dijagnostika RA**

Kako bi liječenje reumatoidnog artritisa bilo uspješno i imalo perspektivan tijek neophodno je što je ranije moguće dijagnosticirati samu bolest. Razlog tome je što rezultat liječenja direktno ovisi anatomske fazi u kojoj je terapija započela. Kada pacijent po prvi put dođe na pregled ili kada se postavlja dijagnoza neophodno je provesti adekvatnu laboratorijsku procjenu, kliničku procjenu te funkcijsku procjenu jer se svaki pacijent razmatra kao individualni slučaj te se njegov proces liječenja formira s obzirom na njegovo početno stanje te progresiju same bolesti [6].

Također status bolesnika je neophodna stvar koju treba utvrditi. To se utvrđuje detaljnim pregledom zglobova, a poseban fokus je na zglobovima šaka i stopala [7].

Videnje fraze „rana dijagnostika“ reumatoidnog artritisa mijenjalo se sukladno s novonastalim saznanjima. Posljednjih par desetljeća dijagnostika ranog reumatoidnog artritisa postavljala se u odnosu na vrijeme kroz koje je bolest prisutna te se u obzir uzimao vremenski period od 1 do 5 godina trajanja. U vidu današnjeg principa dijagnosticiranja radi se ne o godinama, već o tjednima računanja što ujedno i pokazuje koliki je korak prema naprijed napravila sama dijagnostika [13].

<b>Domena</b>	<b>Rezultat</b>
<b>Zahvaćenost zglobova (0-5)</b>	
1 srednji/veliki zglob	0
2-10 srednjih/velikih zglobova	1
1-3 mala zgloba	2
4-10 malih zglobova	3
> 10 zglobova (barem 1 mali zglob)	5
<b>Serološka dijagnostika (0-3)</b>	
Ni RF ni ACPA pozitivni ( $\leq$ ULN)	0
Barem jedan test s niskim pozitivnim titrom ( $>1\geq 3xULN$ )	2
Barem jedan test s visokim poz.titrom ( $>3xULN$ )	3
<b>Trajanje sinovitisa (0-1)</b>	
< 6 tjedana	0
$\geq$ 6 tjedana	1
<b>Reaktanti akutne faze (0-1)</b>	
Ni ESR ni CRP povećani	0
Povećani ESR ili CRP	1
<b>UKUPNO (<math>\geq</math> 6 upućuje na <i>definitivni</i> RA)</b>	<b>/</b>
ULN - gornja granična vrijednost (eng. Upper Limit of Normal) ESR - brzina sedimentacije eritrocita (eng. erythrocyte sedimentation rate)	

Slika 2.7. ACR/EULAR klasifikacijski kriteriji za dijagnosticiranje RA

Izvor: [<https://docplayer.rs/196316283-Farmakoterapijske-mogu%C4%87nosti-rije%C4%8Denja-reumatoidnog-artritisa.html>]

### 2.7.1. Reumatoidni faktor (RF)

Jedan od najmjerodavnijih parametara serološke dijagnostike za RA je reumatoidni faktor. Smatra se nezaobilaznim dijelom obrade svakog bolesnika sa sumnjom na RA, a uz to je i jedan od parametara koji u najboljoj mjeri ukazuju na težinu same bolesti. B stanice su te koje su zadužene za sekreciju reumatoidnog faktora te se smatra da ima izrazito bitnu ako ne i ključnu ulogu u patogenezi RA. Povišen postotak reumatoidnog faktora bez prisustva kliničkog nalaza kao takav nema dijagnostičku vrijednost. Usprkos tome postoje podaci koji kažu da otprilike kod 5%

seropozitivnih osoba bude dijagnosticiran RA. U krugu zdrave populacije osobe koje konzumiraju cigarete same po sebi imaju veći udio RF. Osobe s dijagnosticiranim RA imaju također veću razinu RF u krvi, a uz to i teži oblik te tijekom bolesti uspoređujući s ne pušačima [13].

### **2.7.2. Anticitrulinska protutijela (Anti-CCP)**

Anticitrulinska protutijela uvrštavamo u skupinu autoantitijela koja su orijentirana protiv pojedinih bjelančevina. Kao takva prije desetak godina određena su kao visoko specifična za reumatoidni artritis, a danas se određuju rutinskim postupkom. Citrulinizirani proteini unutar sinovijalne tekućine nisu specifični za sam RA, ali je zato specifično za RA stvaranje antitijela na te proteine. Anti-CCP prisutna su kod 76% pacijenata, te su jedina antitijela s izrazito visokom specifičnošću i osjetljivošću na RA [13].

Unatoč činjenici da je serumski udio anti-CCP nezavisan čimbenik za razvoj radioloških promjena u području zglobova i progresije same bolesti, anti-CCP je marker koji ne može biti zamijenjen u okviru dijagnostike RA [14].

### **2.7.3. Imunogenetski biljezi**

Reumatoidni artritis bez dvojbe bolest je koja se javlja u osobe s imunogenetskim predispozicijama uz prisustvo nekih za sada nepoznatih okolnim faktorom. Što se tiče podložnosti za razvitak RA genetska značajke odgovorne su za nekih 50% do 60%. Među svim postojećim genetskim čimbenicima jedna trećina otpada na HLA kompleks. Kroz već duži niz godina povezanost između HLA-DR i RA nije nepoznanica. Cijeli spektar HLA-DR alela, a tu ubrajamo DR1, DR4, DR10, DR14 u svom sastavu imaju takozvane kolektivne epitope koji su kontrolirani od strane DRB1 gena. Oni kao takvi vežu antigene peptide na sebe te ih predstavljaju T limfocitima. Istraživanjima je utvrđeno da je HLA DRB1 prisutan u otprilike polovici pacijenata oboljelih od RA koji pripadaju bijeloj rasi [13].

## **2.8. Liječenje**

Što se ranije krene s liječenjem te dijagnosticiranjem same bolesti to je ishod za pacijenta potencijalno povoljniji. Kada uzmemo u obzir da se oštećenja kako unutar tako i van zglobova nagomilavaju i postaju sve teža za pacijenta te ga sprječavaju u svakodnevnim aktivnostima, stadij bolesti moguće je nazvati ranim samo u koliko se navedena oštećenja već nisu desila. Veliki dio doktora specijaliziranih za reumatološke bolesti tj. reumatologa rani reumatoidni artritis definira



kao bolest čije je trajanje kraće od 3 mjeseca. Usprkos toj činjenici smatra se da bi se s procesom liječenja trebalo krenuti već prije početka 9. tjedna od javljanja prvih simptoma [7].

Zadnjih desetak godina liječenje RA doživjelo je izniman napredak. Kao rezultat toga veliki dio novo dijagnosticiranih bolesnika s reumatoidnim artritisom može se nadati remisiji tj. povlačenju bolesti i normalan život bez ograničenja u koliko se s liječenjem započelo na vrijeme. Kriteriji koji označavaju i upućuju na rani reumatoidni artritis još nisu strogo definirani, ali se ide u tom smjeru [7].

Ciljevi liječenja reumatoidnog artritisa u zadnjih nekoliko godina značajno su se promijenili. Nekada glavni cilj bio je suzbiti znakove i simptome same bolesti, te maksimalno usporiti oštećenja zglobnih te njemu pripadajućih struktura. U novije doba kao cilj postavljamo potpuno istrjebljenje znakova tipičnih za bolest, a u koliko se to postigne remisija je uspješno postignuta. Remisija kao pojam dosta je kompleksan te može imati više od jednog značenja. U okviru kliničke prakse remisija podrazumijeva prisutnost otekline i boli jednog ili niti jednog zgloba ljudskog tijela. Kod novootkrivenih bolesnika remisija se u glavnom postavlja kao prvobitni cilj liječenja. Naspram tome kod već napredovalog stadija reumatoidnog artritisa kao zadovoljavajući ishod smatra se postizanje slabije aktivnosti same bolesti. Kada uzmemo u obzir da kronične i akutne manifestacije bolesti nastaju kao rezultat dugoročne upale unutar samog zgloba koja također dovodi do razaranja tkiva. Više je nego jasno je da se kao cilj liječenja pacijenta s RA postavlja što je moguća bolja kontrola upale. U konačnici rano dijagnosticiranje ključan je faktor za ostvarenje navedenog cilja. Razlog tome je što u ranijem stadiju erozije zgloba još nisu prisutne. U koliko se s početkom liječenja kasni više od 12 tjedana u velikoj mjeri se smanjuje šansa za poboljšanje tijeka bolesti te postizanje remisije [15].

### **2.8.1. Podjela lijekova za RA**

#### **□ DMARD**

DMARD lijekovi pripadaju skupini lijekova čija je primarna svrha da uredno kontroliraju patofiziološki proces te da usporavaju progresiju strukturnog oštećenja zglobnih tijela. Uz navedeno također ih se koristi za poboljšanje funkcionalnih sposobnosti kod pacijenta. Njihov učinak obično nastupa u periodu od nekoliko tjedana pa sve do par mjeseci od početka uzimanja. Primjena DMARD lijekova u liječenju RA kod određenog dijela pacijenata može izazvati potpunu odsutnost upalnog procesa unutar zgloba. Dozu konzumacije poželjno je dozirati do maksimalno podnošljive količine za pacijenta. U slučaju da željeni učinak nije postignut potrebno je bolesniku pripisati lijek čiji se mehanizam djelovanja razlikuje od mehanizma DMARD lijekova. Iz

DMARD skupine lijekova u kliničkoj praksi najučestalije se primjenjuju sulfasazalin, leflunomid, metotreksat i antimalarici, a u znatno manjoj dozi azatioprin te ciklosporin. Lijekovi poput penicilina i soli zlata gotovo su u potpunosti izbačeni iz upotrebe, a razlog tomu su nuspojave i relativno dug vremenski period potreban za početak djelovanja [15].

Kroz godine prakse se ustanovilo da je terapiju reumatoidnog artritisa najbolje i najučinkovitije započeti primjenom DMARD lijekova i to odmah nakon dijagnosticiranja bolesti, u početnoj fazi mogu se i ne moraju koristiti i glukokortikoidi kao popratna terapija. U pravilu prvi je uvijek metotreksat koji se obično primjenjuje kao monoterapija ali također može biti efikasan i u kombinaciji s još dva do tri DMARD lijeka. Do trenutka postizanja predviđenog stupnja kontrole bolesti terapija se može modificirati. U koliko se i usprkos optimalnom liječenju DMARD lijekovima ne postiže željeni učinak tj. što je manja moguća aktivnost bolesti odnosno kao finalni cilj remisija tada se prelazi na terapiju biološkim lijekovima [16].

#### □ **NSAID**

NSAID lijekovi inhibitori su ciklooksigenaze. Za njih je karakteristično da imaju antiupalni te antipiretski učinak. U organizam se unose oralnim putem, razgrađuju se unutar jetre te se izlučuju kroz bubrege. U koliko se zamišljeni terapijski cilj ne postigne unutar perioda od 2 tjedna terapiju je potrebno promijeniti. Mogući su gastrointestinalni (gastroduodenalna oštećenja) te renalni (retencija soli i vode, akutno zatajivanje bubrega) oblici nuspojava [7].

#### □ **Glukokortikoidi**

Glukokortikoidi smatraju se iznimno moćnim i efikasnim protuupalnim lijekovima koji brzo i snažno suzbijaju upalu, a ujedno i dovode do boljeg općeg stanja pacijenta te brzo suzbijaju oteklinu i bolnost. Nasumičnim obostrano-slijepim, placebo kontroliranim kliničkim istraživanjima utvrđeno je da kod pacijenata s reumatoidnim artritisom koji su liječeni manjim dozama prednizolona u periodu od dvije godine došlo do značajnog smanjenja u pojavi zglobnih erozija. Iz tog razloga smatraju se lijekovima koji imaju potencijalnu snagu za mijenjanje tijeka same bolesti. Neki lijekovi iz skupine glukokortikoida koriste se u dozi od 5 do 20 mg jednom u danu na samom začetku bolesti dok se čeka početak učinka DMARD lijekova. Nerijetko pacijenti traže manjih doza ali dugoročno, u nekim slučajevima i kroz cijeli život. Intraartikularni oblik primjene obično se preporuča kod monoartikularnog sinovitisa [15].

Neka studija ukazuju na to da glukokortikoidi imaju relativno sličan učinak lijekovima iz DMARD skupine. Razlog zašto je njihova upotreba i preporuka reumatologa reducirana jest taj što uzrokuju mnoge nuspojave i potencijalne komplikacije, ali u principu kada su indikacije i kontraindikacije pažljivo razmotrene njihova je primjena poprilično efikasna. U okviru

farmaceutске struke protuupalna značajka nastoji se separirati od one koja je zaslužna za nuspojave izazvane navedenim lijekovima. Takvo razmišljanje dovelo je do pronalaska ciljanih glukokortikoidnih receptora. Navedeni lijekovi zajedno s otkrivanjem inovativnih glukokortikoidnih receptora liganda te detaljnijim viđenjem djelovanja glukokortikoida na molekularnom nivou u smislu njihove učinkovitosti predstavljaju potencijalno iznimno dobro rješenje u liječenju reumatskih bolesti upalne prirode [17].

#### □ **Biološki lijekovi**

Biološki lijekovi svoje mjesto u terapiji reumatoidnog artritisa najčešće pronalaze kod bolesnika kod kojih se primjenom konvencionalnih lijekova ne dolazi do željenog ishoda. Kao na primjer nakon provođenja terapije glukokortikoidima, metotreksatom, sulfasalazinom ili leflunomidom. Pripisuju se obično bolesnicima kod kojih je aktivnost bolesti iznimno visoka pod uvjetom da nemaju komorbiditete poput kardiovaskularnih poteškoća, akutne infekcije izazvane virusima ili bacilom tuberkuloze. Rezultat korištenja bioloških lijekova u svrhu suzbijanja bolesti jest usporavanje razaranja kosti te postizanje remisije kod većeg broja bolesnika. Najistaknutiji biološki lijekovi na tržištu su inhibitori citokina TNF (faktor nekroze tumora) koji igra iznimno važnu ulogu u stimulaciji upale unutar zglobova i sinovijalne membrane. Antagonisti IL1 receptora anakinra te anti CD20 Ig rituksimab i inhibitor aktivacije T limfocita abatacept. Biološki lijekovi pokazali su se iznimno učinkovitim kroz godine i ta činjenica potiče itekakav entuzijazam i želju za njihovom danjom primjenom, ali i dalje ne valja zaboraviti na rizik koji njihova uporaba uzrokuje. Neke od zapaženih nuspojava biološke terapije su tuberkuloza, reaktivacija hepatitisa B, razne infekcije, limfomi, hematološki poremećaji, demijelinizacija, lokalne reakcije, egzacerbacija KOPB-a, kardiološka dekompenzacija. Bolesnika je prije svega potrebno upoznati s mogućim rizicima liječenja, upozoriti ga da redovito dolazi na kontrole i prijavi svaku sumnju na infekciju [18].

Čimbenik koji na prvom mjestu potiče patogenezu reumatoidnog artritisa jest autoimuni odgovor. U priči oko autoimunog odgovora ključnu ulogu imaju proteinske mreže koje se zovu citokini. Interleukin-1 (IL-1) i tumorski nekrotizirajući faktor alfa (TNF-alfa) su najpoznatija dva prominentna člana porodice citokina. Njihova uloga je stvaranje stanica u zglobovima s promjenama tipičnim za RA, također su zaslužni za strukturalna oštećenja unutar zglobova zahvaćenih reumatoidnim artritisom. Temeljem kliničkih istraživanja koja su bila usmjerena isključivo na ta dva citokina došlo je do otkrivanja do tad sasvim nepoznate skupine lijekova tj. bioloških lijekova [17].

## 2.8.2. Kirurško liječenje

Prvi korak prema operativnom liječenju kako kod RA tako i kod bilo koje druge dijagnoza koja zahtijeva isto je upoznavanje pacijenta s ciljem, prirodom zahvata, izgledom i tijekom operacije te u konačnici upoznavanje s neophodnom postoperativnom rehabilitacijom. Za svaku operaciju postoje određene kontraindikacije pa tako i za onu usmjerenu ka liječenju RA. Neke od njih su slaba cirkulacija, dijabetes koji nije pod kontrolom, neadekvatna suradnja bolesnika te duboka starost. Bolesnici se obično odlučuju na kirurško liječenje te na obraćanje ortopedu kada je bolest već uznapredovala. Kirurškim zahvatom prvobitni cilj je ukloniti bol koliko je god to moguće, minimalizirati invalidnost i sačuvati funkcionalnost ekstremiteta. Kada u obzir uzmemo lokalizaciju samog zahvat, tada ju možemo podijeliti na artikularnu i ekstraartikularnu. Također postoji i podjela tkiva na kojem se operacija izvodi, pa ona može biti na tetivi, kosti, živcu, ovojnici tetive, zglobna čahura i mišić [19].

## 2.8.3. Fizioterapija kao oblik liječenja

### □ Fizička aktivnost

Fizičku aktivnost u najvećem dijelu diktira aktivnost i stupanj bolesti. Kada je aktivnost bolesti povećana poželjno je da bolesnik smanji razinu fizičke aktivnosti i obrnuto. U momentu kada bolest počinje stagnirati tada fizičku aktivnost treba pojačati. U fazi remisije nije preporučeno nikakvo zabranjivanje fizičke aktivnosti, no međutim izlaganje intenzivnijem naporu i pretjeranom opterećenju zglobova, a posebice donjih udova nikako nije poželjno. Uvjeti na radnom mjestu trebaju biti maksimalno prilagođeni bolesniku. To podrazumijeva da mikroklimatske prilike poput temperature, tlaka zraka te strujanja zraka moraju biti optimalne. Pod opće mjere spada odmor zglobova te opći odmor [20].

### □ Opći odmor

Opći odmor podrazumijeva odmor kompletno cijelog tijela. U ovoj bolesti nužan je i svrsishodan. U blažim slučajevima izuzev noćnog odmora poželjna su još dva do četiri sata dodatnog odmora svakog dana. Potreban odmor određuje se individualno za svakog bolesnika sukladno stadiju bolesti. Navedeni odmor ublažuje simptome poput sinovitisa te poboljšava bolesnikovo opće stanje. Kako se postepeno umor, otekline, bol i jutarnja zakočenost smiruju tako se smanjuje odmor. To znači da je produženi nepotrebnim odmorom potrebno izbjegavati jer može izazvati kontrakture te znatno oslabiti mišić. Odmor se provodi u potrbušnom položaju u periodu od pola sata dnevno, a time se prevenira razvoj kontraktura donjih ekstremiteta [20].

### □ **Odmor zglobova**

Za upaljeni zglob odmor je iznimno bitan jer se na taj način smanjuje umor, kontraktura, bol te povišen mišićni tonus. Položaj u kojem se zglob odmara također je bitan. Vratnu kralježnicu potrebno je poduprijeti u fiziološkoj lordozi, rameni zglob se postavlja u abdukciju od 45 stupnjeva malim jastukom, a lakat se savije do 75 stupnjeva. Dominantni ručni zglob se postavlja u dorzalnu fleksiju do 20 stupnjeva, a na drugoj ruci treba ga držati u neutralnom položaju lagane fleksije. Prste je potrebno staviti od 35 do 45 stupnjeva u metakarpofalangealnim zglobovima, zatim 25 do 30 stupnjeva fleksije u proksimalnim interfalangealnim zglobovima i oko 15 stupnjeva u distalnim interfalangealnim zglobovima. Palac je u abdukciji te je flektiran u interfalangealnom zglobu za 25 stupnjeva. Kuk mora biti abduciran pod kutom od 45 stupnjeva i flektiran maksimalno 5 stupnjeva. Koljena bi trebala biti u punoj ekstenziji, a nožni zglob pod kutom od 90 stupnjeva. Stopalo je neutralno [20].

### □ **Udlage za zglobove**

Neophodno je da su udlage za odmor pacijenta udobne i napravljene po mjeri bolesnikovih ekstremiteta za koje su predviđene. Odmor zglobova najefikasnije se postiže imobilizacijom uz pomoć plastične ili sedrene udlage. Imobilizacija se provodi što dulje, naročito noću kada neoprezan potez može izazvati bol, strah te pogoršati druge simptome. Najbolje je da se navedena udlaga drži čitava 24 sata kroz jedan tjedan do 10 dana bez bojazni od razvoja kontraktura. Kratkotrajni odmor u imobilizaciji ne utječe na razvoj kontraktura [20].



*Slika 2.8.3. (1) Udlaga za zglobove stopala*

Izvor: [<https://bauerfeind.hr/caligaloc-proizvod-269/>]



*Slika 2.8.3. (2) Udlaga za šaku*

Izvor: [<https://bauerfeind.hr/manuloc-proizvod-110/>]

#### □ **Fizikalna terapija**

Smanjenje temperature kože ili tijela koristi se u fizikalnoj medicini i rehabilitaciji u svrhu postizanja analgezije, također ima antiinflamatorni učinak, kontrolira pireksiju i utječe na spastičnost. U okviru krioterapije koriste se iznimno niske temperature, oko 0 stupnjeva Celzijeva pa čak i niže kroz kraći vremenski period. Reakcija na nisku temperaturu javlja se neposredno nakon primjene. Dolazi do vazokonstrikcije i degradacije proteina, nakon toga reaktivna hiperemija i smanjeno znojenje, a u kardiopulmonarnom sustavu javlja se bradikardija, hipokapnija i hipotenzija. Kako bi antiinflamatorni učinak bio uspješno postignut, indicirana je primjena krioterapije na zglob jer ona djeluje na sinovitis te upalu mekih tkiva. Analgetski učinak također nastaje radi navedenog razloga. Ishemija koja nastaje kao posljedica krioterapije uzrokom je neodgovarajućeg prijenosa metabolita u tkiva i iz tkiva, što može uzrokovati nekrozu područja u kojima se nalaze arterije ili pogoršanje cirkulacije unutar vena. Kod bolesnika s vaskulitisom ili Raynaudovim fenomenom krioterapija predstavlja kontraindikaciju zbog njihove osjetljivosti na niske temperature. Također osobe starije životne dobi, djeca i mršavije osobe znatno slabije podnose krioterapiju. Krioterapija se gotovo nikada ne primjenjuje sama bez nekog popratno oblika terapije. Obično ima ulogu uvoda u kineziterapiju. Primjena se vrši preko ručnika ili hidrofilne tkanine tj. krioblozi ili neposredno na zglob u trajanju od 5 do 7 minuta, 2 do 3 puta na dan [20].

## □ **TENS**

TENS (transkutana elektro nervna stimulacija) ima analgetsko djelovanje jer se time broj leukocita u sinovijalnoj tekućini smanjuje kao i volumen same sinovijalne tekućine. Pri tome može pomoći kombinacija s analgeticima ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima ili drugim oblikom fiziikalne terapije. Koristi se jakost struje do 80 miliampera (mA) i frekvencije obično od 80 do 180 herca (Hz) suzbijanje boli. Postupak traje oko 30 minuta, što uglavnom bol potiskuje čitava 24 sata. Navedeni učinak kako se čini vezan na supresiju upalnih efektora kao što su na primjer prostaglandini [20].

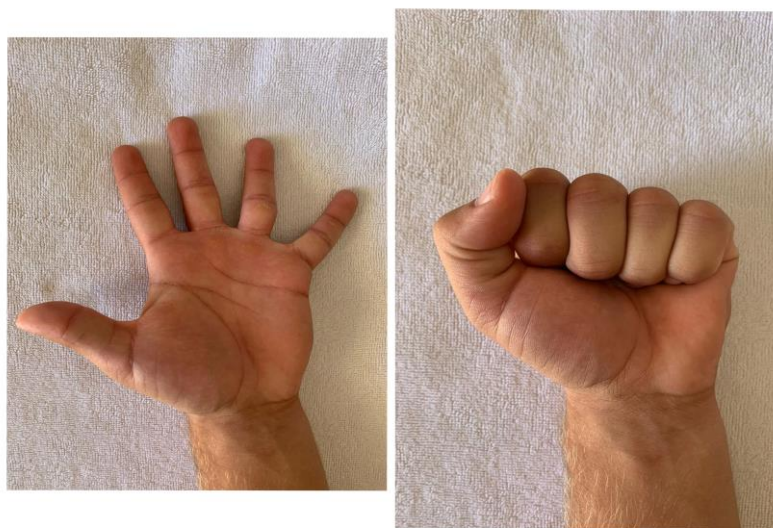
## □ **Iontoforeza**

Iontoforeza postupak je unošenja lijekova u ionskom stanju kroz zdravu kožu putem galvanske struje ili dijadinamskih struja osim kada su određeni zglobovi rezistentni na sistemsku peronealnu terapiju u reumatoidnom artritisu. Uneseni lijek tim se putem veže i na stanice u sinovijalnoj membrani unutar kojih se odvijaju važni imunوسي procesi te na taj način koči staničnu aktivnost [20].

## □ **Fizioterapijske vježbe**

Bolesnici s reumatoidnim artritisom kroz određeni period inaktiviraju svoje mišiće što dovodi do umora, slabosti i propadanja mišića. Propadanje mišića odnosno hipotrofija ili atrofija može se razviti vrlo brzo. Iz tog razloga održavanje fizičke aktivnosti ima presudnu ulogu. Neznatno ili pak nikakvo napinjanje mišića tijekom raznih aktivnosti može biti izvor invalidnosti za bolesnika. Stoga središnje mjesto u rehabilitaciji oboljelih od reumatoidnog artritisa zauzimaju baš fizioterapijske vježbe. Njome se postiže poboljšanje pokretljivosti i funkcije zglobova te jačanje muskulature, a ujedno se poboljšava i fizička sposobnost za obavljanje profesionalnih i kućnih aktivnosti te hobija. Pasivne vježbe poželjno je izbjegavati jer one kao takve podupiru razvoj mišićnog spazma, te pridati pažnju aktivnim, izometričkim ili statičkim vježbama te aktivnim izometričkim vježbama nasuprot sili teži. Uloga pasivnih vježbi je očuvanje gibljivosti zglobnih tijela te cirkulacije. Kada je riječ o zglobovima u kojima se prilikom pokreta javlja bol, naročito u području koljenog zgloba, preporučene su izometričke vježbe. Prilikom izvođenja statičkih vježbi povećava se tonus mišića, ali duljina mišića ostaje ista odnosno ne skraćuje se niti se produljuje, a isto to odnosi se i na duljinu samog ekstremiteta koji mišić pomiče. Navedene vježbe u proces rehabilitacije uvode se postupno i ponavljaju se određeni broj puta tijekom dana. Kada pacijent napravi 10 ponavljanja odnosno kontrakcija mišića bez umora, te fizioterapeut ustanovi da je za pacijenta to pre lagano postavlja se opterećenje odnosno uteg od jednog do dva kilograma kako bi vježbe bile efikasnije. Dinamičke vježbe za razliku od statičkih nastaju tako da se dužina mišića

skraćuje ili produžuje, odnosno dolazi do koncentrične ili ekscentrične kontrakcije. Navedene dinamičke kontrakcije mogu biti sa stalnim otporom pa je riječ o izotoničkom tipu kontrakcije ili mogu biti sa stalnom brzinom pa govorimo o izokinetičkoj kontrakciji. Kod bolesnika s malom upalnom aktivnošću potrebno je primjenjivati dinamičke vježbe i po mogućnosti da su izokinetičke jer im stupanj oštećenja to dopušta. Prilikom ustajanja iz kreveta i pri hodu nakon dužeg boravka u krevetu poželjno je da se bolesnik koristi pomagalom. Na isti način treba planirati kineziterapiju posebno za svaki zglob jer svaki zglob ima svoje specifičnosti. U koliko postoji mogućnost poželjno je provođenje kineziterapije individualno, a ne u grupi [20].



*Slika 2.8.3. (3) Vježba 1: Dlan je na podlozi širom otvoren prema gore. Šaku što je jače moguće stisnuti s palcem izvan dohvata stiska. Zadržati par sekundi zatim opustiti*

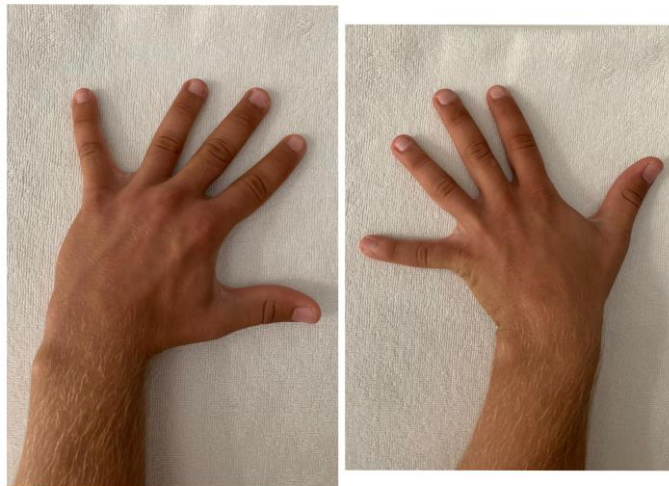
Izvor: [Osobna galerija, Jan Ivčević]





*Slika 2.8.3. (4) Vježba 2: Dlan je na podlozi. Prste skupiti, zatim širiti prema van. Postoje dvije varijacije navedene vježbe, s adduciranim i abduciranim (na slici) palcem prilikom skupljanja prstiju*

Izvor: [Osobna galerija, Jan Ivčević]



*Slika 2.8.3. (5) Vježba 3: Dlan je na podlozi. Šaku i prste kliznim pokretom po podlozi pomicati prema van, zatim vratiti prema unutra*

Izvor: [Osobna galerija, Jan Ivčević]



*Slika 2.8.3. (6) Vježba 4: Šaka je ispružena na podlozi, dlan je okrenut prema gore. Palcem spajamo mali prst i zatim svaki prst posebno*

Izvor: [Osobna galerija, Jan Ivčević]



*Slika 2.8.3. (7) Vježba 5: Dlan je na podlozi, odižemo jedan po jedan prst od podloge pri čemu su svi ostali prsti fiksirani na podlozi*

Izvor: [Osobna galerija, Jan Ivčević]



*Slika 2.8.3. (8) Vježba 6: Dlan je fiksiran na podlozi. Kliznim pokretom po podlozi odvajamo prste*

Izvor: [Osobna galerija, Jan Ivčević]



*Slika 2.8.3. (9) Vježba 7: Stopalo naizmjenično pomičemo prema van i prema unutra.*

*Oslonac je na petama*

Izvor: [Osobna galerija, Jan Ivčević]



*Slika 2.8.3. (10) Vježba 8: Oslonac je na petama. Stopalo i prste podižemo prema gore, pa ih zatim spuštamo*

Izvor: [Osobna galerija, Jan Ivčević]

#### □ **Vježbe snage**

Mišićna snaga u većine bolesnika s RA je značajno smanjena. Za to je zaslužno nekoliko čimbenika, a neki od njih su prestanak upotrebe mišića do mjere u kojoj je to pacijent radio prije dijagnosticiranja bolesti, inhibicija mišića izljevom u zglob te neposrednim uključivanjem mišića u upalni proces što se naziva miozitis. Sve od navedenog uzrokuje smanjenja mišićne snage, te je iz tog razloga u reumatoidnom artritisu izražena slabost mišića. Funkcija normalnog zgloba zahtijeva da mišići osiguravaju stabilnost i raspoređuju silu i stres na čitav zglob duž cijele aktivnosti. S obzirom da su mišići obično oslabljeni oni postaju nedovoljni za održavanje statičke izdržljivosti i snage. Povećanje snage tih mišića uvelike će pridonijeti zaštiti zgloba. Navedene vježbe snage ponovo će osposobiti mišić do mjere do koje je moguće te mu pružiti statičku i dinamičku izdržljivost. Na taj način zglob će bolje biomehanički funkcionirati. Vježbe snage osim mišića povećavaju čvrstoću i snagu tetiva i ligamenata koji su oslabljeni radi nedovoljne aktivnosti. Trening snage vrši se progresivnim vježbama s otporom [20].



## □ Hidroterapija

Hidroterapija ima povoljan učinak na aktivno angažiranje bolesnika u rehabilitaciji jer olakšava izvođenje pokreta, izaziva aktivnu hiperemiju, voda pruža dodatan otpor prilikom vježbanja i nastaje povišen hidrostatski tlak. S toga ima povoljan učinak na izdržljivost i mišićnu snagu. Prema tome hidroterapija ima veliku važnost. Ona ima učinka i u postoperativnoj rehabilitaciji bolesnika s reumatoidnim artritismom. Nakon operativne terapije te zamjene velikih zglobova umjetnim detaljno osmišljena hidroterapija ubrzava proces oporavka funkcije zgloba na kojem je rađen zahvat [20].

## □ Pomagala

Za poboljšanje funkcijskog kapaciteta koriste se različita ortopedska pomagala. Propisuju se radi neovisnosti u izvršavanju tjelesnih aktivnosti te zaštite samih zglobova. Najčešće korištena pomagala su štap, štaka te hodalica [20].



*Slika 2.8.3. (11) Štap za hodaње s anatomskom ručicom i vrpcom za podlakticu*

Izvor: [<https://medivita.hr/shop/cijena/w2100-drveni-stap-za-hodanje-ravna-drška>]

Štap za hodaње bolesnicima je od velike pomoći. Bolesnik ga nosi u svrhu rasterećenja na kontralateralnoj strani. Visina štapa mora odgovarati bolesniku, pri stajanju u obući štap bi trebao sezati do visine trohantera ili od poda do kraja ulne kada je ruka opuštена uz tijelo. Iz tog razloga štap mora imati mogućnost reguliranja visine kako bi ga bolesnik mogao prilagoditi sebi [20].



*Slika 2.8.3. (12) Hodalica bez kotača*

Izvor:

[<https://hrsale.2021factoryclearance.com/content?c=hodalice%20za%20odrasle%20zagreb&id=2>]  
]



*Slika 2.8.3. (13) Hodalica sa kotačima*

Izvor: [<https://crosst.hr/rolator-he61/>]

Svrha hodalice je održavanje hoda te rasterećenje. Može biti s kotačima ili bez njih ovisno o potrebi bolesnika [20].



### 3. Zaključak

Reumatoidni artritis bolest je čiji mehanizam nastanka do dan danas nije poznat i detaljnije opisan, te samim time predstavlja jednu vrstu nepoznanice za medicinu kao znanost. Reumatoidni artritis po svojoj prirodi spada u skupinu autoimunih, upalnih, sistemskih bolesti. Zahvaća vezivno tkivo odnosno mezenhim, a prvi znakovi pojavnosti same bolesti očituju se na ekstremitetima u području perifernih zglobova. Nezaobilazno je spomenuti da osim na zdravlje bolest ima značajan utjecaj i na socioekonomski status oboljele osobe. Utvrđeno je da velika većina bolesnika nakon 10 godina od same dijagnoze poprimaju status radno nesposobne osobe, a nakon 20 godina se uglavnom razvija invalidnost. Aktivnost bolesti od njenog početka i aktivnost unutar prva tri mjeseca uvelike određuje ishod bolesti nakon godinu dana, dok je aktivnost tijekom prva tri do šest mjeseci obično glavni pokazatelj za dugoročni ishod i zahtijeva aktivni terapijski pristup. Napredak bolesti dosta je intenzivniji unutar prve godine u odnosu na drugu ili pak treću godinu od pojave bolesti. Baš iz tog razloga je liječenje bolesti lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti (engl. DMARD) potrebno i preporučeno započeti unutar prva tri mjeseca od početka simptoma bolesti. Za pacijente koji boluju od RA karakteristično je da se osjećaju umornima, pojačano se znoje, slab im je apetit, gube na težini, lako dolazi do zamora, slabije spavaju, itd. Prva i osnovna tegoba je tzv. jutarnja zakočenost. Koja se u uglavnom prvo pojavljuje u području šaka. Bolesnik ujutro, kad se probudi osjeća da teško razgibava prste na rukama, potrebno mu je određeno vrijeme i određena doza napora da ih razgiba te ih ubaci u normalnu funkciju. Kad su se šake razgibale, bolesnik ne osjeća više nikakve smetnje sve do idućeg jutra kada se iste tegobe ponovno pojavljuju. U kasnijem stadiju bolesti tipična jutarnja zakočenost se pojavljuje i na ostalim zglobovima koji su zahvaćeni bolešću. Kod nekih pacijenata nerijetko bolest zahvaća i druge organe i dijelove tijela poput kože, očiju, pluća, srca i krvnih žila. Intenzitet boli uzrokovane bolešću varijabilan je od bolesnika do bolesnika. Fizička aktivnost jednako je bitna kao i odmor za pozitivan tijek bolesti i održavanje iste u okvirima normalne. Naime, kada je aktivnost bolesti u porastu poželjno je da bolesnik smanji razinu fizičke aktivnosti te se fokusira na odmor i obrnuto. U momentu kada bolest ulazi u fazu remisije tada fizičku aktivnost treba pojačati, no pri tom ipak paziti da se zglobovi ne stave pod pre veliko opterećenje, a naročito donji ekstremiteti.





## 4. Literatura

[1] M C Holchberg, A J Silman, JS Smolen, M E Weinblatt, M H Weisman; Rheumatology, 4 izd. Španjolska Mosby Elsevier 2008., str. 751. – 773.

[2] K. Potočki; Reumatoidni artritis – nove slikovne metode, 2008. godine, str. 34. – 38.  
Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/125242>

[3] T. Durrigl, V. Vitulić; Reumatologija, Medicinska naklada, Zagreb, str. 15. – 29.

[4] D. Perković, D. Martinović Kaliterna, D. Marasović Krstulović, I. Božić, M. Radić; Klinički pristup bolesniku s reumatoidnim artritisom, 2014. godine, str. 24. – 30.  
Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/137893>

[5] By Mayo Clinic Staff  
Dostupno na: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/rheumatoid-arthritis/home/ovc-20197388>

[6] B. Vrhovac i suradnici; Interna medicina, 4. izdanje, urednici B. Jakšić, Ž. Reiner, B. Vucelić, Zagreb: Ljevak 2008., Reumatoidni artritis, str. 1371. – 1378.

[7] M C Hochberg , A J Silman, J S Smolen, M E Weinblatt, M H Weisman; Rheumatology 6. izd., Španjolska Mosby Elsevier, 2015., poglavlja: 19 (145-150), 30 (231-236), 53-65 (415-521), 83-98 (691-814)

[8] T. Durrigl; Reumatologija, Uddbenik za fizioterapeute i radne terapeute, Zagreb, 1997., str. 7. – 18.

[9] Effect of Atorvastatin on the Disease Activity and Severity of Rheumatoid Arthritis: Double - Blind Randomized Controlled Trial  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4948444>

[10] J. Ravlić – Gulan, S. Novak, G. Gulan; Patogenetski mehanizmi u reumatoidnom artritisu  
Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/95726>

[11] G S Firestein, C B Ralph, E G Sherine, I B McInnes, J R O'Dell i suradnici, Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology, urednici: G S Firenstein, E G Sherine, I B McInnes, 10. izdanje Elsevier 2017 Poglavlja 69-71 (1115-1212)

[12] H G Fassbender, C. Mayer – Scholten, K. Zorn; Klinička slika reumatoidnog artritisa – kompleks triju neovisnih mehanizama, 2009. g., str. 5. – 7.  
Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/125214>

[13] Đ. Babić – Naglić; Rani reumatoidni artritis, 2008.g., str. 26. – 33.  
Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/125241>

[14] M. Glasnović, I. Bošnjak, A. Včev, J. Wagner, V. Prus, N. Mičunović; Anticitrulinska protutijela – pokazatelj stupnja aktivnosti bolesti u reumatoidnom artritisu, 2006. g., str. 109. – 109.

Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/125859>

[15] S. Novak, T. Zekić, J. Ravlić - Gulan; Liječenje reumatoidnog artritisa, 2012.g., str. 414. – 421.

Dostupno na : <https://hrcak.srce.hr/95727>

[16] Đ. Babić – Naglić; Liječenje reumatoidnog artritisa, 2014.g., str. 55. – 59.

Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/137897>

[17] P. Perić; Novosti u medikamentoznom liječenju reumatoidnog artritisa, 2007.g., str. 23. – 39.

Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/129200>

[18] A. Jurin, V. Oreščanin; Biološki lijekovi u liječenju reumatoidnog artritisa, 2014.g., str. 158. – 158.

Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/137953>

[19] I. Lucijanić, S. Milanović, I. Lucijanić; Kirurško liječenje reumatoidnog stopala, 2018.g., str. 53. – 58.

Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/212227>

[20] I. Jaić, Z. Jaić; Reumatske bolesti: Fizikalna terapija i rehabilitacija, Medicinska knjiga Zagreb, 1997.g., str. 4. – 27.

## 5. Popis slika

Slika 2.4. Sinovitis.....	9
Slika 2.5.2. Prikaz zdravog zgloba u odnosu na zglob zahvaćen RA.....	13
Slika 2.6.1. (1) Reumatoidni čvorići u području šake.....	17
Slika 2.6.1. (2) Deformacija stopala tipična za RA.....	17
Slika 2.6.2. Promjene na površini kože kod RA.....	18
Slika 2.7. ACR/EULAR klasifikacijski kriteriji za dijagnosticiranje RA.....	20
Slika 2.8.3. (1) Udlaga za zglobove stopala.....	26
Slika 2.8.3. (2) Udlaga za šaku.....	27
Slika 2.8.3. (3) Vježba 1.....	29
Slika 2.8.3. (4) Vježba 2.....	30
Slika 2.8.3. (5) Vježba 3.....	30
Slika 2.8.3. (6) Vježba 4.....	31
Slika 2.8.3. (7) Vježba 5.....	31
Slika 2.8.3. (8) Vježba 6.....	32
Slika 2.8.3. (9) Vježba 7.....	32
Slika 2.8.3. (10) Vježba 8.....	33
Slika 2.8.3. (11) Štap za hodanje s anatomskom ručicom i vrpcom za podlakticu.....	34
Slika 2.8.3. (12) Hodalica bez kotača.....	35
Slika 2.8.3. (13) Hodalica sa kotačima.....	35

IZJAVA O AUTORSTVU  
I  
SUGLASNOST ZA JAVNU OBJAVU

Završni/diplomski rad isključivo je autorsko djelo studenta koji je isti izradio te student odgovara za istinitost, izvornost i ispravnost teksta rada. U radu se ne smiju koristiti dijelovi tuđih radova (knjiga, članaka, doktorskih disertacija, magistarskih radova, izvora s interneta, i drugih izvora) bez navođenja izvora i autora navedenih radova. Svi dijelovi tuđih radova moraju biti pravilno navedeni i citirani. Dijelovi tuđih radova koji nisu pravilno citirani, smatraju se plagijatom, odnosno nezakonitim prisvajanjem tuđeg znanstvenog ili stručnoga rada. Sukladno navedenom studenti su dužni potpisati izjavu o autorstvu rada.

Ja, JAN IVČEVIĆ (ime i prezime) pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor/ica završnog/diplomskog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom FIZIOTERAPIJA KOD REUMATOIDNOG ARTRITISA (upisati naslov) te da u navedenom radu nisu na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova.

Student/ica:  
(upisati ime i prezime)

Jan Ivčević  
(vlastoručni potpis)

Sukladno Zakonu o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju završne/diplomske radove sveučilišta su dužna trajno objaviti na javnoj internetskoj bazi sveučilišne knjižnice u sastavu sveučilišta te kopirati u javnu internetsku bazu završnih/diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice. Završni radovi istovrsnih umjetničkih studija koji se realiziraju kroz umjetnička ostvarenja objavljuju se na odgovarajući način.

Ja, JAN IVČEVIĆ (ime i prezime) neopozivo izjavljujem da sam suglasan/na s javnom objavom završnog/diplomskog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom FIZIOTERAPIJA KOD REUMATOIDNOG ARTRITISA (upisati naslov) čiji sam autor/ica.

Student/ica:  
(upisati ime i prezime)

Jan Ivčević  
(vlastoručni potpis)