Krioterapija u rehabilitaciji reumatoidne šake

Hrkić, Emina

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:699929

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Emina Hrkić

Krioterapija u rehabilitaciji reumatoidne šake

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad je izrađen na Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju KBC-a Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc.Nadice Laktašić Žerjavić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018/2019.

POPIS KRATICA

ACPA – anticitrulinska protutijela

ACR (*engl. American College of Rheumatology*) – Američko reumatološko društvo

ANF – antinuklearni faktor

CRP – C reaktivni protein

CT – kompjutorizirana tomografija

DAS (*eng. Disease Activity Score)* – indeks za procjenu aktivnosti bolesti

DMARD (eng. *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug*) – lijek koji modificira tijek bolesti

EULAR (*engl. European Legue Against Rheumatism*) – Europska liga za borbu protiv reumatizma

HAQ (*engl. Health Assessment Questionnaire*) – upitnik za procjenu funkcionalne sposobnosti bolesnika

HLA (eng. *Human Leukocyte Antigen*) – humani leukocitni antigen

MR – magnetna rezonancija

MTX – metotreksat

NSAID (eng. *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug*) – nesteroidni protuupalni lijek

RA – reumatoidni artritis

RF – reumatoidni faktor

SE – sedimentacija eritrocita

SSZ - sulfasalazin

TNF-α – faktor nekroze tumora α

VAS – vizualno-analogna skala

SADRŽAJ

SAŽETAK
SUMMARY

1. UVOD ... 1
1.1.ETIOLOGIJA ... 1
1.2.EPIDEMIOLOGIJA ... 2
1.3.PATOANATOMSKE PROMJENE ... 3
1.4. KLINIČKA SLIKA ... 4
1.5. DIJAGNOZA ... 7
1.5.1. Laboratorijski pokazatelji ... 8
1.5.2. Radiološki pokazatelji ... 9
1.5.3. Ostali pokazatelji ... 9
1.6. TIJEK BOLESTI ... 10
1.7. LIJEČENJE ... 10
1.7.1. Edukacija bolesnika ... 11
1.7.2. Farmakološko liječenje ... 11
1.7.3. Fizikalna terapija ... 14
1.7.4.Kirurški zahvati ... 15
1.8.KRIOTERAPIJA ... 15
1.9. MJERENJE BOLI I SNAGE STISKA ŠAKE ... 18
2.CILJEVI RADA ... 19
3.BOLESNICI I METODE ... 20
4.REZULTATI ... 22
5.RASPRAVA ... 30
6.ZAKLJUČCI ... 32
7.ZAHVALE ... 33
8.LITERATURA ... 34
9.ŽIVOTOPIS ... 41

SAŽETAK

Krioterapija u rehabilitaciji reumatoidne šake, Emina Hrkić

Reumatoidni artritis (RA) je sustavna upalna bolest vezivnog tkiva gdje je osnovni patofiziološki proces sinovitis, a najočitije se promjene zbivaju na malim zglobovima šaka i stopala gdje uzrokuju teška anatomska oštećenja koja u velikoj mjeri onesposobljuju bolesnika, ne samo za rad, već i za aktivnost svakodnevnog života i uzrokuju jedan od najtežih oblika lokomotorne invalidnosti. Krioterapija, kao metoda liječenja lokalnom ili sustavnom primjenom niskih temperatura, se pokazala kao vrlo učinkovito terapijsko sredstvo u liječenju RA radi analgetskog i protuupalnog učinka.

Osnovni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi kratkoročne učinke terapije hladnim zrakom i terapije masaže ledom šake na bol i snagu stiska šake u bolesnika s RA, te usporediti učinkovitosti ove dvije metode krioterapije.

U istraživanje je uključeno 30 bolesnika koji boluju od RA, s područja Republike Hrvatske, koji su liječeni na odjelu Klinike za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb. Među ispitanicima je bilo 26 (86,7%) žena i 4 (13,3%) muškarca prosječne dobi 63,73 godine. Bolesnici su nasumce podijeljeni u dvije skupine po 15 bolesnika. Prva skupina dobila je terapiju hladnim zrakom, a druga skupina masažu ledom na šake. Izvršeno je inicijalno mjerenje boli neposredno prije krioterapije pomoću VAS skale boli te snage stiska šake pomoću hidrauličkog dinamometra u kilogramima za svaku šaku posebno. Bol i snaga stiska šake ponovno su izmjereni neposredno po završetku krioterapije te zatim 30 minuta i 60 minuta nakon krioterapije.

Rezultati pokazuju da učinak oba oblika krioterapije na smanjenje boli nastupa neposredno po primjeni krioterapije i održan je do sat vremena nakon primjenjene krioterapije te je statistički značajan. Oba oblika krioterapije poboljšavaju snagu stiska šake, više na lijevoj ruci, no taj učinak nije statistički značajan. Nije utvrđena statistički značajna razlika učinkovitosti terapije hladnim zrakom i kriomasaže ledom u umanjenju boli te poboljšanju snage stiska šake u sva tri vremena mjerenja, niti su zabilježene nuspojave. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da obje metode krioterapije reumatoidne šake, i terapija hladnim zrakom i terapija ledom, mogu biti učinkovito i sigurno fizioterapijsko sredstvo za smanjenje boli i u manjoj mjeri za povećanje snage stiska šake kod bolesnika s RA, što prema dosadašnjim istraživanjima pridonosi poboljšanju funkcije šake i smanjenju korištenja analgetika.

SUMMARY

Cryotherapy in hand rehabilitation in rheumatoid arthritis, Emina Hrkić

Rheumatoid arthritis is a systemic inflammatory disease of connective tissue. The inflammatory process takes place in the entire body, but the most obvious changes occur on the joints of the arms and legs where they cause severe anatomic and functional impairments that greatly disable the patient not only for work but also for the activity of everyday life and cause one of the most difficult forms of locomotor disability. Cryotherapy, as a method of local or global low-temperature treatment, has been shown to be a highly effective therapeutic agent for the treatment of rheumatoid arthritis for its analgesic and anti-inflammatory effects.

The main aim of this study was to determine the short-term effects of cold air therapy and ice therapy on the pain and strength of handshake in patients with RA and to compare the efficacy of these two cryotherapy methods.

The study included 30 patients with RA, from the Republic of Croatia, who were treated at the Department of Rheumatic Diseases and Rehabilitation, KBC Zagreb. There were 26 (86.7%) women and 4 (13.3%) men of average age 63.73. Patients are randomly divided into two groups of 15 patients. The first group received cold air therapy, and the other group massage with ice on their hands. Initial pain measurements were performed immediately prior to cryotherapy using VAS scales of pain and force of handshake using hydraulic dynamometer in kilograms for each shot in particular. Pain and force of the handshake were re-measured immediately after cryotherapy was completed and then 30 minutes and 60 minutes after cryotherapy.

The results showed that the effect of both forms of cryotherapy on pain reduction occurs immediately after cryotherapy and is maintained for up to one hour after the administration of cryotherapy and is statistically significant. Both forms of cryotherapy improve the strength of the handshake, more on the left hand, but this effect is not statistically significant. There was no statistically significant difference in the effectiveness of cold air therapy and ice therapy in reducing pain and improving the strength of the handshake in all three measurement times, and no side effects were observed. The results of this study have shown that both methods of cryotherapy, cold air therapy and ice therapy can be an effective and safe physiotherapeutic agent for pain reduction and, to a lesser extent, to increase the strength of handshake in

patients with RA, which, according to previous research, contributes to the improvement of hand function and reducing the use of analgesics.

1. UVOD

Reumatoidni artritis (RA) je sistemna upalna bolest vezivnog tkiva. Upalni proces se odvija u cijelom organizmu, ali se najočitije promjene zbivaju na zglobovima ruku i nogu gdje uzrokuju teška anatomska i funkcijska oštećenja koja u velikoj mjeri onesposobljuju bolesnika, ne samo za rad, već i za aktivnost svakodnevnog života i uzrokuju jedan od najtežih oblika lokomotorne invalidnosti. (1)

1.1.ETIOLOGIJA

Primarni uzrok reumatoidnog artritisa nije poznat. Ne zna se je li za pokretanje reumatoidnog artritisa odgovoran upalni odgovor na mikroorganizme ili mehaničku ozljedu i/ili je reumatoidni artritis primarna autoimuna bolest kao posljedica gubitka centralnih ili perifernih mehanizama tolerancije na vlastite antigene. (2) Smatra se da je, kao i u većini drugih upalnih reumatskih bolesti, važan međuodnos nasljeđa i okolišnih čimbenika u razvoju bolesti. Sve više saznanja o patogenetskim mehanizmima uključenim u pokretanje i razvoj bolesti dovelo je do primjene novijih lijekova i boljih strategija u terapiji, ali još uvijek niti jedan terapijski pokušaj nije se pokazao učinkovitim u ponovnom uspostavljanju mehanizma tolerancije na vlastito, što bi imalo za posljedicu potpunu remisiju bolesti. (3,4)

Promijenjena imunoreaktivnost u reumatoidnom artritisu posljedica je vrlo složene međuovisnosti genetskih čimbenika i čimbenika okoline. Istraživanja su pokazala da učestalost pojave bolesti u jednojajčanih blizanaca iznosi 15 – 30 %, a u dvojajčanih blizanaca 5 %. Genetski i okolišni čimbenici mogu povećati osjetljivost domaćina za reumatoidni artritis na tri razine: 1. mijenjanjem opće reaktivnosti imunološkog sustava; 2. mijenjanjem antigen-specifičnog odgovora (prezentacije antigena ili T staničnog prepoznavanja antigena) i 3. mijenjanjem sposobnosti ciljnih tkiva u moduliranju imunološkog odgovora. Gene koji su uključeni u razvoj reumatoidnog artritisa možemo podijeliti na one koji kodiraju antigene tkivne podudarnosti (*eng*. *human leukocyte antigens*; HLA) i “ne-HLA” antigene. (2,5,6,7) Dugo je već poznata veza između HLA-DRB1 lokusa i osjetljivosti za pojavu RA (u osoba pozitivnih na RF i ACPA), a objašnjava se teorijom “zajedničkih epitopa.” Za pojavu autoimunosti u RA odgovoran je slijed aminokiselina (QKRAA) od 70. do 74. mjesta u trećoj hipervarijabilnoj domeni beta lanca HLA-DRB1 molekule koja je odgovorna za vezanje potencijalnog autoantigena. (2,8,9,10) Osjetljivost za pojavu i/ili progresiju

RA povezuje se s HLA-DRB1*01 (HLA-DR1) i HLA-DRB1*04 (HLA-DR4) alelima. Tako se “zajednički epitopi” smatraju rizičnim čimbenikom za pojavu teškog, destruktivnog oblika bolesti, kao i za razvoj izvanzglobnih manifestacija bolesti. (2,11,12)

Poznato je da okolišni čimbenici mogu značajno utjecati na pojavu RA u genetski predisponiranih osoba. Tako spol, virusne infekcije, hormoni, prehrana, ekspozicija kemijskim tvarima, utjecaj iradijacije, geografski utjecaji i sl. najvjerojatnije utječu na epigenetsku modifikaciju DNA lanca (npr. izazivajući DNA-metilaciju, modifikaciju histona i sl.), a ne izravno na genske mutacije i polimorfizam. (2,13) Odavno je poznata povezanost infektivnih uzročnika (Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus, proteus vrste, Escherichia coli) i njihovih produkata (*eng. heat-shock proteins*; HSPs) u pojavi RA, iako još uvijek nije poznat jedinstveni mehanizam kojim to ostvaruju. Moguća je i uloga stvaranja imuno-kompleksa za vrijeme infekcije što potiče stvaranje RF, visokoafinitetnog autoprotutijela uključenog u patogenezu bolesti. (2,14,15,16) Osim toga, pušenje duhana, zagađenja silikatima, socioekonomski status, prehrana, uporaba alkohola, uporaba pojedinih lijekova mogu utjecati na nastanak i tijek RA. Pušenje je pojedinačno najvažniji poznati okolinski čimbenik rizika za RA, a smatra se da relativni rizik RA raste s količinom konzumiranih cigareta. (1,17,18,19)

Odnos spolnih hormona zanimljiv je u kliničkom tijeku reumatoidnog artritisa. Drži se da estrogeni potiču humoralnu imunost, dok su testosteron i progesteron prirodni imunosupresori, što može utjecati na činjenicu da se reumatoidni artritis javlja češće u žena. (20,21,22)

1.2.EPIDEMIOLOGIJA

Prevalencija reumatoidnog artritisa u populaciji iznosi 2-3%. Žene obolijevaju tri puta češće od muškaraca, a malokad obolijevaju djeca i mlađi ljudi. Incidencija raste od četrdesete do šezdesete godine života, a nakon šezdeste se smanjuje. Bolest obično počinje između četrdesete i pedesete godine života („biološka dob“ pojave bolesti). U žena počinje prije nego u muškaraca,a s obzirom na godišnju dob, najčešće u proljeće (travanj) i u jesen (studeni). Od te bolesti podjednako obolijevaju sve etničke skupine i rase. Zapaženo je da nešto učestalije obolijevaju osobe obaju spolova primitivnije sredine i slabije ekonomske osnove. (23)

1.3.PATOANATOMSKE PROMJENE

Male krvne žile u sinovijskom sloju zglobne čahure upalno se mijenjaju (vaskulitis) i tromboziraju. Time se aktiviraju pokrovne stanice sinovijskog sloja pa se njihov broj povećava, a počnu se nakupljati i druge stanice tipične za upalni proces (napose polimorfonuklearni leukociti) i razvija se sinovitis. Iz sinovijskog sloja se u zglobnu šupljinu izlijeva eksudat (upalna tekućina), a sam sinovijski sloj hipertrofira, njegove se resice povećavaju i prodiru u zglob. Proliferacijom stanica, što isprva nalikuje tumorskom bujanju, razvija se granulacijsko tkivo bogato agresivnim stanicama i razgradnim enzimima, koje razara zglobnu hrskavicu i kost. Razaranje počinje tamo gdje se sinovijski sloj zglobne čahure hvata za kost (dakle na granicama zgloba), a potom se širi na sve zglobne površine. Kad granulacijsko tkivo kasnije bude prožeto vezivom nastaje tzv.panus, koji buja dalje te može spojiti okrajke kostiju koje su činile zglob. Tako u završnoj fazi artritisa može nastati ankiloza koja je isprva fibrozna, a kasnije odlaganjem kalcijevih soli i urastanjem osteoblasta postaje koštana. Ako je pak destrukcija zglobnih površina izrazito velika, dolazi do teških deformacija zglobnih površina, sve do subluksacija, pa i potpunih luksacija. Zahvaćeni zglobovi vremenom postaju neupotrebljivi. Osim u zglobovima, analogne upalne promjene se zbivaju i u drugim sinovijskim tkivima, dakle u tetivnim ovojnicama gdje granulacijsko tkivo može izazvati rupturu tetive, te u sluznim vrećicama (burzama). Upalni proces zahvaća i vezivo i tkivo mišića, pa oni atrofiraju dijelom zbog toga, a dijelom zbog neupotrebe susjednih upaljenih zglobova, tj. zbog inaktiviteta. Zbog svih tih promjena posve se poremeti normalna biomehanika u zglobovima, što također pridonosi razvitku deformacija. Osim na zglobovima, upalne promjene se mogu (iako rjeđe) razviti i u prostorima između dva susjedna kralješka (spondilodiscitis), razarajući njihove trupove i uzrokujući nastanak uglate grbe (angularnog gibusa). Ako pak upalni destruktivni proces zahvati spoj između atlasa i zuba aksisa razorit će poprečni atlasov ligament (ligamentum transversum atlantis) pa može nastati atlanto-aksijalna subluksacija, tj. pomicanje zuba aksisa prema natrag, prema produljenoj moždini, što izravno ugrožava život bolesnika. Na kostima se tijekom bolesti postupno razvija sve izraženija osteoporoza, isprva samo zbog upalnog procesa, no kasnije i zbog inaktivnosti sustava za kretanje i upotrebe glukokortikoida u liječenju. Ona se najprije očituje u okrajcima kostiju uza zglobove, a kasnije se širi i na cijelu kost, i na sve kosti skeleta. (1)

1.4. KLINIČKA SLIKA

Bolest se najčešće očituje u zreloj životnoj dobi, između 20. i 45.godine života, iako može početi i u djetinjstvu i u starosti. Kliničko očitovanje (dotad latentne) bolesti može potaknuti neka fizička i psihička stresna situacija (ozljeda, teža zarazna bolest, porođaj, klimakterij, tuga zbog gubitka voljene osobe i dr.). Početak je najčešće postupan, znatno rjeđe je nagao, kada iznenada otekne jedan ili više zglobova. (1) Obično se u početku bolesnik općenito loše osjeća: zamara se, pojačano se znoji, izgubi apetit i mršavi. Potom se pojavljuje jutarnja ukočenost zglobova (osobito šaka) koja popušta nakon razgibavanja. Ukočenost zglobova postaje napredovanjem bolesti sve dulja pa može poslužiti kao kriterij za dijagnozu i pokazatelj aktivnosti bolesti. Sljedeći, također još uvijek subjektivni simptom, je bol u zglobovima. I on u pravilu najranije pogađa male zglobove prstiju ruku, a potom i stopala, da bi se centripetalno proširio i na ostale zglobove. Isprva je bol slaba pa se osjeća samo kod pokreta ili pritiska (npr.osobito kod rukovanja-Gaenslenov znak), a s vremenom postane sve jača pa postoji spontano i u mirovanju. Poslije ovog početnog razdoblja koje može trajati različito dugo (pa i više mjeseci), pojavljuje se prvi objektivni vidljivi znak bolesti: oteklina zgloba. (24) Obično najprije oteknu metakarpofalangealni i/ili proksimalni interfalangealni zglobovi ruku. Otekline su vretenaste, na opip mekane zbog odebljanja zglobne čahure i izljeva eksudata u zglob (za razliku od tvrdih koštanih izbočina pri degenerativnim bolestima zgloba). Premda može ponajprije zahvatiti samo jedan mali zglob, oteklina se ubrzo pojavi na više njih, ali je značajno da distalni interfalangealni zglobovi gotovo uvijek ostaju pošteđeni. No, najvažnija karakteristika zglobnih oteklina pri reumatoidnom artritisu jest njihov simetrični raspored, uvijek budu zahvaćeni istoimeni zglobovi na obje strane tijela, tj. na obje ruke ili noge: obje šake, oba lakta, oba koljena itd. Tijekom bolesti upala se obično širi s perifernih zglobova centripetalnim smjerom, pa poslije šaka otiču ručni zglobovi i laktovi, a na nogama poslije stopala gležnjevi i koljena. Ramena i kukovi obično budu zahvaćeni tek u odmaklom stadiju reumatoidnog artritisa. Zbog opisanih promjena otečeni i bolni zglobovi vremenom se i deformiraju, a gibljivost im se ograniči i osovine kretnje poremete. (1,24)

Neke su deformacije karakteristične za reumatoidni artritis. Prsti na rukama skreću na ulnarnu stranu („ulnarna devijacija“), osim palca, gdje metakarpofalangealni zglob skreće u jaku fleksiju, a interfalangealni u hiperekstenziju (poput slova Z). Na 2.do

5.prstu može se razviti jaka fleksija proksimalnog, a hiperekstenzija distalnog interfalangealnog zgloba (deformacija poput „rupice za gumb“) ili obratno, hiperekstenzija proksimalnog uz fleksiju distalnog zgloba (deformacija poput „labuđeg vrata“). U području ručnog zgloba, koji osobito naginje ankilozi zbog obilja zglobnih ploha među karpalnim kostima, može doći do skretanja cijele šake radijalno, a kako su prsti obično u u ulnarnoj devijaciji, šaka bude deformirana u obliku slova Z. (24) Laktovi naginju fleksijskoj kontrakturi, a na njihovoj ekstenzornoj površini često nastaju bezbolni potkožni reumatoidni čvorići kao odraz sustavne manifestacije bolesti – vaskulitisa. Ramena budu zahvaćena u kasnijem stadiju bolesti i na njima nastaje adukcijska kontraktura i razdor tetiva rotatorne manšete. Na stopalima se razvijaju slične deformacije kao i na šakama, pa svi prsti mogu skrenuti u fibularnu devijaciju ili se razvije ekstremno izražen haluks valgus, a ostali su prsti nadvijeni preko palca i dorzalno subluksirani u razini metatarzofalangealnih zglobova pa bolesnici opterećuju glavice metatarzalnih kostiju pri hodu s posljedičnim stvaranjem bolnih klavusa. Na mjestima pritiska na šakama i stopalima mogu se razviti i reumatoidni čvorići. Gležnjevi postaju otečeni i ograničeno gibljivi, a može se razviti i retrokalkanearni burzitis te reumatoidni čvorići u području Ahilove tetive. Koljena su obično rano zahvaćena obilnim izljevom uz bujanje sinovijalne ovojnice te naginju fleksijskoj kontrakturi. Kod dužeg trajanja izljeva može se razviti nestabilnost koljena s valgus deformacijom potkoljenice, a u poplitealnoj jami Bakerova cista. Kukovi su slično kao ramena zahvaćeni kasno u tijeku bolesti, a teške destruktivne promjene opažaju se na glavi femura i acetabulumu. Reumatoidni koksitis može bolesniku posve onemogućiti hod jer kraniolateralni pomak glave femura dovodi do luksacije kuka, a centralni pomak do protruzije acetabuluma. Kuk u reumatoidnom artritisu može zahvatiti i avaskularna osteonekroza primarno radi primjene glukokortikoida u liječenju. Pojava upornih bolova u zatiljku, posebno pri rotacijama glave i pregibanju glave te pojava vrtoglavica može biti znak zahvaćenosti vratne kralježnice ili atlantoaksijalnog područja. (1,24)

Osim promjena na zglobovima, u reumatoidnom artritisu upalni proces pogađa i tetive i njihove ovojnice, gdje najčešće nastaje eksudativni tenosinovitis. Na isti su način pogođene i sluzne vreće (serozne burze), na kojima nastaju eksudativni bursitisi. Sve te promjene najjače su u okolini najzahvaćenijih zglobova, pa doprinose deformaciji zgloba. (25) Tenosinovitis može dovesti do rupture tetive, najčešće

ekstezorne tetive za 4. i 5. prst na šaci. Reumatoidni artritis napada i muskulaturu oko zahvaćenih zglobova. Dolazi do atrofije mišića, ne samo zbog njihove neupotrebe, nego i zbog samog sistemnog upalnog procesa koji zahvaća i mišiće. Najteže su pogođeni mali mišići šake, zatim kvadricepsi, mišići podlaktice i potkoljenice te deltoideusi. (25)

Od izvanzglobnih promjena najuočljivije su one na koži. Potkožni se čvorići susreću u oko 20% bolesnika, i to obično u seropozitivnih i gdje bolest ima teži tijek i brže napreduje. Obično nastaju na mjestima gdje se koža pritišće izvana ili iznutra (izbočeni dijelovi kosti). Reumatoidni čvorić u tetivi može dovesti do njezine rupture što uzrokuje veliko funkcijsko oštećenje (npr. ruptura Ahilove tetive). Osim u koži i uz zglobove reumatoidni čvorići mogu se naći u plućima, srcu i oku. Vaskulitis malih krvnih žila kože može dovesti do ishemijskih promjena, nekroze i ulceracije, osobito na prstima ruku i nogu. Na srcu je najčešća afekcija perikarditis, koji može biti eksudativan (obilni je izljev s tamponadom srca rijetkost), a češće konstriktivan te se manifestira zaduhom, zatajivanjem desnog srca, perifernim edemima i povišenim tlakom u jugularnim venama. Promjene na srcu pri obdukciji nalaze se u oko 40% bolesnika, no rjeđe se klinički očituju. Na plućima nastaju različite promjene. Može se razviti pleuritis, pa treba isključiti maligni ili infektivni proces. Subpleuralno se mogu razviti čvorići, koji obično ne izazivaju smetnje i samo rijetko rupturiraju u pleuralni prostor uzrokujući pneumotoraks. Na oku nastaje episkleritis, koji može zahvatiti i dublje slojeve te preći u perforantnu skleromalaciju prouzročenu reumatoidnim čvorićem u skleri. Na perifernim živcima karakteristična je pojava mononeuritisa koji se očituje smetnjama osjeta i motorike u inervacijskom području jednog ili više perifernih živaca (pareza šaka ili stopala). Neki periferni živci mogu biti komprimirani eksudatom ili granulacijskim tkivom u obližnjem zglobu, što se najčešće događa sa živcem medijanusom u karpalnom kanalu (sindrom karpalnog kanala). (26)

U bolesnika s reumatoidnim artritisom radi endotelne disfunkcije posredovane kroničnom upalom ubrzana je ateroskleroza te ti bolesnici imaju dva puta veći rizik od velikih kardiovaskularnih događaja uključivo i od srčanog udara, slično kao i bolesnici sa šećernom bolesti. U bolesnika s dugotrajnom i neliječenom bolesti može se razviti amiloidoza bubrega i kronična bubrežna insuficijencija.

Radi imunokompromitiranosti bolešću i lijekovima česte su infekcije u bolesnika s reumatoidnim atritisom. Stoga pri svakom naglom pogoršanju bolova i otekline zgloba uz crvenilo kože iznad zgloba treba isključiti infekciju – septički artritis.

Opće stanje bolesnika postupno postaje sve lošije, bolesnik razvija anemiju, i tako bolesnik, ako nije liječen, završava kao teško pokretna ili posve nepokretna osoba s velikim poteškoćama u svakodnevnom životu i posljedično narušenim kvalitetom života ako mu koja od mogućih visceralnih komplikacija, ili atlanto-aksijalna subluksacija neposredno ne ugroze život; on ipak često umire prije očekivane prosječne starosti današnjeg pučanstva, a najčešći razlog smrti su infekcije, kardiovaskularne bolesti i maligne bolesti. (1) No, uvođenjem novih lijekova i strategijom liječenja prema zadanom cilju (T2T strategija, *eng. Treat to Target*) klinički tijek i prognoza reumatoidnog artritisa značajno je bolja nego prije 10-tak godina.

1.5. DIJAGNOZA

Na temelju opisane kliničke slike nije teško postaviti dijagnozu reumatoidnog artritisa u izraženom stadiju. No, kako su tada izgledi za liječenje i rehabilitaciju bolesnika daleko manji, uvijek treba težiti za što ranijim prepoznavanjem bolesti, tj. u fazi kad ona još nije potpuno izražena, ili kad je tek u začetku. Kod postavljanja dijagnoze ili prvog pregleda bolesnika važno je učiniti relevantnu kliničku, laboratorijsku i funkcionalnu evaluaciju stanja jer bolesnik postaje sam sebi kontrola i prati se u odnosu na početno stanje. (27)

Američko reumatološko društvo (ACR-*American College of Rheumatology*) i Europska liga za borbu protiv reumatizma (EULAR-*European Legue Against Rheumatism*) 2010. godine zajednički su razvili nove klasifikacijske kriterije za reumatoidni artritis. (Tablica 1) (28)

Otečeni ili bolni zglobovi (0-5)	
1 veliki zglob	=0
2-10 velikih zglobova*	=1
1-3 mala zgloba** (s ili bez afekcije velikih)	=2
4-10 malih zglobova (s ili bez afekcije velikih)	=3
>10 zglobova (najmanje 1 mali zglob)	=5
Serologija (0-3)	
Negativni RF i anti-CCP	=0
Niski RF ili CCP (≤3x normale)	=2
Visoki RF ili CCP (>3x normale)	=3
Reaktanti akutne faze (0-1)	
Normalni CRP i SE	=0
Povišeni CRP i SE	=1
Trajanje simptoma (0-1)	
<6 tjedana	=0
≥ 6 tjedana	=1

*veliki zglobovi ramena, laktovi, kukovi, koljena, gležnjevi

**mali zglobovi RC, MCP, PIP, IFpalaca šaka, II-IV MTP

Za definitivnu klasifikaciju u RA potreban je zbroj ≥6/10 bodova.

Kod erozivne ili dugotrajne bolesti dovoljni su pozitivni anamnestički kriteriji!

Tablica 1. ACR/EULAR klasifikacijski i dijagnostički kriteriji iz 2010.godine

1.5.1. Laboratorijski pokazatelji

Nema sigurnog specifičnog laboratorijskog testa, ali su raspoloživi laboratorijski pokazatelji ipak korisni u postavljanju dijagnoze, u praćenju aktivnosti bolesti, u uspjehu liječenja i prognozi. Provode se hematološke, biokemijske i serološke pretrage. Većina bolesnika ima normocitnu normokromnu anemiju kronične bolesti, trombocitoza je pokazatelj aktivnosti bolesti, a bubrežna i jetrena funkcija obično su uredne. U elektroforezi se može registrirati hipoalbuminemija s povećanom globulinskom frakcijom i slikom poliklonske hipergamaglobulinemije u imunoelektroforezi. Sedimentacija eritrocita (SE) i CRP su pokazatelji aktivnosti upalnog procesa. Oko 10% oboljelih ima normalnu sedimentaciju eritrocita tijekom bolesti. CRP je osjetljiviji indikator upale i infekcije, a u RA odražava ukupnu aktivnost sinovitisa i korelira s erozivnim promjenama. Bolesnicima je potrebno

odrediti titar reumatoidnog faktora (RF) i antinuklearnog faktora (ANF). Tijekom bolesti 60-80% bolesnika ima pozitivan nalaz RF-a, a taj postotak je najmanji na početku bolesti. RF je nespecifična pretraga jer je pozitivan u 1-5% zdravih ljudi i u drugim bolestima s hipergamaglobulinemijom. Visoki titar RF-a na početku bolesti korelira s lošijom prognozom. Unazad nekoliko godina u rutinsku praksu uvedeno je i određivanje protutijela na citrulinizirane proteine (ACPA ili anti-CCP) koja su specifičnija za RA od RF-a, a čija se nazočnost povezuje s razvojem erozivnog artritisa i mogu biti pozitivna više godina prije kliničke manifestacije bolesti. (26)

1.5.2. Radiološki pokazatelji

Klasični radiogrami još su okosnica dijagnoze, težine, progresije i distribucije bolesti te ocjene terapijskog učinka i indikacije za kirurški zahvat. Tipične radiološke promjene su: paraartikularna osteoporoza, otekline mekih tkiva oko zgloba, suženje zglobnog prostora, rubne erozije kosti, strukturno oštećenje zglobnih ploha, subluksacije, dislokacije i ankiloza zglobova te sekundarne degenerativne promjene. Radiogrami uvjerljivo prate patoanatomske promjene na kostima, a time i napredovanje bolesti. (24,26)

Kompjutorizirana tomografija (CT) ima vrijednost kod oštećenja aksijalnog skeleta, temporomandibularnih, sternoklavikularnih, ramenih zglobova i zglobova kukova, kada se želi ocijeniti opsežnost lokalnih koštanih promjena. Magnetna rezonancija (MR) najosjetljivija je metoda kojom se mogu prikazati sinovijalna membrana i erozije u ranom RA te edem kosti kao preerozivna promjena koja se ne prikazuje niti jednom drugom metodom oslikavanja, a apsolutno je indicirana kod sumnje na kompresivnu cervikalnu mijelopatiju zbog atlantoaksijalne dislokacije. (24,26). U novije vrijeme dijagnostički ultrazvuk je postao standardna metoda oslikavanja u dijagnostici i procjeni aktivnosti sinovitisa i prisutnosti erozija gdje je osjeljiviji od kliničkog pregleda i standardne radiografije. (24)

1.5.3. Ostali pokazatelji

Scintigrafijom skeleta tehnecijem dobivamo podatke o distribuciji hiperemije u mekim tkivima, aktivnom sinovitisu i koštanoj pregradnji. Sinovijalna tekućina u RA ima smanjenu viskoznost zbog razgradnje hijaluronske kiseline medijatorima upale, broj stanica je povećan, a prevladavaju polimorfonuklearni leukociti. Katkad se RF najprije otkriva u sinovijalnoj tekućini. Mikrobiološka analiza sinovijalne tekućine od

neprocjenjive je vrijednosti u dokazivanju infekcije zgloba. Artroskopija može biti dijagnostička kod suspektne lezije ligamentnog aparata (npr.meniskusa) i biopsije sinovije, a češće je terapijska sa svrhom sinoviektomije kako bi se sačuvao zglob od strukturnih oštećenja uzrokovanih upalom. (24,26)

1.6. TIJEK BOLESTI

Tijek bolesti obično nije linearno progresivan, već ona napreduje na „mahove“ u kojima se upalni proces aktivira i nastaju patološko-anatomska oštećenja. Između tih mahova aktivnost bolest se privremeno stiša. Tako se izmjenjuju faze egzacerbacije i remisije, ali remisija nikad nije potpuna, a patološke se promjene u svakom novom mahu nadograđuju na one prethodne (jer su ireverzibilne) i tako oštećenje zglobova i drugih struktura biva vremenom sve teže. (1) Reumatoidni artritis pokazuje varijacije u početku i tijeku, od slučajeva s blagim i umjerenim tijekom, do onih s izrazitom progresijom i malignim tijekom. (20)

1.7. LIJEČENJE

Kako nema uzročnog lijeka, sve terapijsko nastojanje usmjereno je na to da se zaustavi, ili bar uspori napredovanje bolesti, da se smiri ili bar ublaži aktivnost upalnog procesa i da se održi funkcijska sposobnost (a po mogućnosti i anatomska cjelovitost) lokomotornog sustava. Dakle, cilj je postići remisiju bolesti, a ostvarivanje tog cilja direktno je ovisno o ranoj dijagnozi reumatoidnog artritisa dok erozije još nisu razvijene i zato je danas imperativ rano prepoznati bolest. Kašnjenjem s početkom liječenja većim od 12 tjedana propušta se prilika poboljšanja prognoze bolesti. (1,29,30) Promjeni strategije liječenja značajno je doprinijelo uvođenje bioloških lijekova te se sada provodi liječenje prema zadanom cilju (T2T strategija, *eng. Treat to Target*), pa je u ranom reumatoidnom artritisu cilj remisija bolesti, a u uznapredovalom remisija bolesti ili niska aktivnost bolesti. Navedena strategija se provodi učestalim kontrolama bolesnika (svakih 3-6 mjeseci ovisno o aktivnosti bolesti) te prilagođavanjem terapije prema aktivnosti bolesti (koristi se DAS28 indeks, *eng. Disease activity score*) što je dovelo do toga da je klinički tijek i prognoza reumatoidnog artritisa značajno bolja nego prije 10-ak godina.

1.7.1. Edukacija bolesnika

Prije svega je potrebno bolesnika educirati o prirodi njegove bolesti i mogućim komplikacijama te terapijskim postupcima s naglaskom na činjenici da je riječ o kroničnoj bolesti koja se može kontrolirati, ali ne i izliječiti. Važno ih je motivirati i naučiti održavanju minimalnog opsega pokreta koji omogućuje izvođenje aktivnosti svakodnevnog života. Potrebno je i provoditi opće mjere, odnosno upute o potrebi rasterećenja zgloba, dopuštenim aktivnostima, prehrani, načinu života, izboru zanimanja za mlade osobe, primjeni pomagala, ortopedskih uložaka i primjerene obuće. (24,26)

1.7.2. Farmakološko liječenje

Temeljni principi farmakološkog liječenja reumatoidnog artritisa unatrag dvadesetak godina radikalno su se izmijenili. Tradicionalni, tzv. piramidni pristup podrazumijevao je započinjanje liječenja nesteroidnim protuupalnim lijekovima (*eng. non-steroidal anti-inflammatory drugs*; NSAID), dok su se lijekovi koji mijenjaju tijek bolest (*eng*. *disease modifying anti-rheumatic drugs*; DMARD) primjenjivali tek kad NSAID-i nisu doveli do značajnijeg poboljšanja. Danas se zna, i to su pokazala mnogobrojna klinička istraživanja, da rana primjena DMARD-a značajno učinkovitije usporava progresiju bolesti i o tome nema nikakve dvojbe. NSAID-i su u pravilu prvi lijek kod pojave muskuloskeletnih simptoma, jer dovode do smanjenja bola i poboljšanja funkcije zglobova, a lako su dostupni. Nema dokaza da imaju učinak na tijek bolesti i česte su egzacerbacije simptoma nakon metaboličke eliminacije lijeka. U suvremenom pristupu liječenja reumatoidnog artritisa vrlo rijetko se primjenjuju izolirano bez dodatnog DMARD-a. (31,32,33)

Konvencionalni sintetski DMARD-ovi (csDMARDs) su lijekovi kojima je primarna uloga kontrola patofiziološkog procesa te dovode do usporavanja strukturnih oštećenja zgloba i poboljšavanja funkcijske sposobnosti bolesnika, a učinak im nastupa nakon nekoliko tjedana ili mjeseci od početka primjene. Njihova primjena u jednog dijela bolesnika može u potpunosti zaustaviti upalni proces. Potrebno je titrirati dozu do maksimalno podnošljive doze, a ako se ne postigne željeni učinak, treba mijenjati ili dodavati lijek drugog mehanizma djelovanja. Iz ove skupine danas najčešće primjenjujemo metotreksat, sulfasalazin, antimalarike (klorokin i hidroksiklorokin) i leflunomid, a znatno rjeđe ciklosporin i azatioprin. Zbog svoje odlične učinkovitosti, djelovanja na usporenje radiološke progresije, dobre

podnošljivosti, relativno male toksičnosti i povoljne cijene metotreksat (MTX) se danas smatra zlatnim standardom u liječenju RA. (31,34,35,36). Sulfasalazin (SSZ) osim protuupalnog učinka koji ima zahvaljujući salicilatskoj komponenti, ima i dodatni imunomodulirajući učinak. Leflunomid također ima imunomodulirajuće djelovanje, a učinak mu je sličan MTX-u (37,38). S obzirom na to da monoterapija često ne dovodi do željene remisije, mogu se primjenjivati različite kombinacije DMARD-a koji imaju različite mehanizme djelovanja, pa stoga i utječu na različite faze upalnog procesa. Na taj način različiti DMARD-i djeluju sinergistički te poboljšavaju učinkovitost. (31,38).

Glukokortikoidi su vrlo snažni protuupalni lijekovi koji dovode do brze i snažne supresije upale te značajnog poboljšanja općeg stanja bolesnika i brzog suzbijanja oteklina i bola. U liječenju reumatoidnog artritisa najčešće se koristi prednizolon, često samo na početku bolesti kao premosna terapija dok se čeka učinak DMARD-a. (39) Prema suvremenim smjernicama za liječenje reumatoidnog artritisa liječenje glukokortikoidima se započinje u dozi od 25-30 mg prednizolona na dan uz brzu redukciju i ukidanje unutar 6 mjeseci od početka liječenja. U iznimnim slučajevima bolesnici mogu duže vrijeme biti na terapiji glukokortikoidima, no tada doza održavanja ne bi smjela biti veća od 10 mg na dan, a uputno je da bude ≤ 5 mg/dan radi brojnih nuspojava kronične glukokortikoidne terapije (porast tjelesne težine, atrofija kože i fragilnost kapilara, osteoporoza i osteoporotične frakture, miopatija, intolerancija glukoze i steroidni dijabetes, aterogeneza i povišen kardiovaskularni rizik, katarakta). Osim sustavno, glukokortikoidi se mogu primjenjivati i lokalno u zglobove, burze i tetivne ovojnice kada je prisutna oteklina i izljev.

Prema sadašnjim smjernicama većine reumatoloških društava, ako se remisija ne postigne s jednim ili dva csDMARD-a tijekom šest mjeseci primjene, u terapiju bi se trebali uvesti biološki lijekovi (bDMARD). (40) Radi se o rekombinantnim proteinima koji se vežu na specifične molekule koje sudjeluju u imunološkom i upalnom procesu, a primjenjuju se parenteralno u obliku supkutanih injekcija ili infuzija. Učinoviti su u smanjenju boli i upale te zaustavljanju progresije erozivnih promjena. Od bioloških lijekova, prvi izbor su najčešće anti-TNF-α lijekovi radi najvećeg dosadašnjeg iskustva s navedenim lijekovima. Ako pojedini lijek iz te skupine ne dovede do željenog učinka, odnosno postizanja remisije, umjesto njega se uvodi neki drugi lijek s anti-TNF-α učinkom ili biološki lijek s drugim načinom djelovanja (tocilizumab,

rituksimab ili abatacept). (31) Trenutno je u terapiji upalnih reumatskih bolesti odobreno 6 lijekova koji inhibiraju TNF-α, a to su etanercept, infliksimab, adalimumab, certolizumab, pegol i golimumab. Iako su suptilno različiti (način primjene, doziranje, kemijska struktura), ovi lijekovi su veoma slični u učinkovitosti i profilu nuspojava. Svi TNF-α inhibitori su dokazali u randomiziranim kontroliranim kliničkim studijama učinkovitost u redukciji znakova i simptoma bolesti, usporenju radiološke progresije oštećenja zglobova, i poboljšanju fizičke funkcije i kvalitete života. (41,42,43,44,45) Tipično se koriste u kombinaciji s metotreksatom jer su tada učinkovitiji, pogotovo ukoliko bolesnici imaju neadekvatan odgovor na terapiju metotreksatom**.** Svi anti-TNF-α lijekovi pokazali su odličan učinak na smanjenje umora i malaksalosti te značajno pridonose poboljšanju kvalitete života bolesnika s reumatoidnim artritisom. Od potencijalno težih nuspojava ovih lijekova moguće je obolijevanje od tuberkuloze te reaktivacija virusnog hepatitisa B i C. Stoga se prije uvođenja ovih bioloških lijekova radi probir na latentnu tuberkulozu (IGRA test – kvantiferonski test na mikobakteriju tuberkuloze i RTG srca i pluća te prema potrebi i mikrobiološka obrada), a ovisno o nalazima i kemoprofilaksa eutizonom koz 6 mjeseci. (31,46) Osim anti-TNFα lijekova u liječenju RA koristimo i biološke lijekove drugog mehanizma djelovanja, kao što je tocilizumab koji se veže na receptor za IL-6, a IL-6 ima važnu ulogu u patofiziologiji RA. (31,47) Primjenom ovog lijeka značajno se poboljšavaju i izvanzglobne manifestacije RA, kao što su anemija i umor. Može se primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s metotreksatom. (48,49) Terapijski pokušaji u liječenju RA usmjereni su i na limfocite B, kakav je rituksimab, koji je učinkovit u liječenju reumatoidnog artritisa nakon neuspjeha anti-TNF-α lijekova i nakon neuspjeha MTX-a te ima prednost u bolesnika s intersticijskim promjenama na plućima. (50,51) Najnoviji lijekovi u liječenju reumatoidnog artritisa su i ciljane sintetske mlekule (tsDMARD), to jest inhibitori Janus kinaza (tzv. JAK-ovi) koji blokiraju intracelularnu signalizaciju posredovanu citokinima (tofcitinib i baricitinib). Iako nisu proteinske strukture pa se primjenjuju peroralno u obliku tableta, uvjetno se smatraju biološkim lijekovima radi svoje učinkovitosti, nuspojava i cijene liječenja. Biološke lijekove potrebno je primjenjivati dok se ne postigne potpuna kontrola bolesti, a ako se ne postigne, potrebno ih je mijenjati dok se ne iscrpe svi dostupni biološki lijekovi, naravno ukoliko nema nuspojava ili kontraindikacija. Biološki lijek se privremeno, a nekad i trajno prekida kod ozbiljnijih infekcija i kod planiranih operativnih zahvata. Iako su česta pogoršanja nakon

prekida terapije, ako se s primjenom biološkog lijeka započelo dovoljno rano, terapiju je moguće prekinuti, obično 12 mjeseci nakon postignute potpune remisije. (31,52)

1.7.3. Fizikalna terapija

S obzirom na valoviti tijek aktivnosti reumatoidnog artritisa, u fazama egzacerbacije je važnije mirovanje, odmor i primjena lijekova, a u fazama remisije funkcionalno liječenje mjerama fizikalne terapije, od kojih je najbolja kineziterapija. U egzacerbaciji bolesti, kad su zglobovi otečeni i vrlo bolni, može se, osim lijekovima (od kojih se glukokortikoidi mogu primjenjivati i izravno u zglob) zglobna upala lokalno ublažiti i krio-oblozima ili kriomasažom, izvođeno nježno, i nekoliko puta tijekom dana. Dok bolesnik u toj fazi leži u krevetu, mora se obratiti posebna pažnja na njegov položaj. Optimalni položaj reumatoidnog bolesnika u krevetu je: rame u laganoj abdukciji, lakat u laganoj fleksiji, ručni zglob u dorzifleksiji od 35°, prsti flektirani za oko 15°, dlan konkavno oblikovan, s poduprtim lukovima, a šaka poduprta još i s ulnarne strane kako bi se spriječila ulnarna devijacija prstiju, kuk je ekstendiran, u srednjem položaju između unutarnje i vanjske rotacije te u laganoj abdukciji, koljeno je u potpunoj ekstenziji (bez podmetanja jastučića pod koljeno), stopalo prema potkoljenici pod kutom od 90°, oslonjeno tabanom na neku površinu i oslobođeno pritiska pokrivača odozgo, kako se ne bi razvila kontraktura u položaju plantarne fleksije. No, i u toj fazi se više puta na dan moraju svi zglobovi nježno i oprezno pasivno pokrenuti, radi sprječavanja kontraktura, a mišići ekstremiteta aktivno napinjati, radi sprječavanja atrofije. Uz suvremenu terapiju ne preporuča se duže mirovanje već prilagodba aktivnosti i svakodnevni dnevni odmor uz noćni odmor. U fazi remisije bolesti težište liječenja će biti na fizikalnoj terapiji i aerobnom treningu. Primjenjuju se različiti postupci s analgetskim djelovanjem. Krioterapija i u toj fazi daje dobre rezultate. Ipak, najveću vrijednost u fazi remisije ima kineziterapija, gdje prednost treba dati aktivnim kretnjama ili aktivno-potpomognutim kretnjama. (1) U remisiji ili manjoj aktivnosti bolesti bolesnike treba poticati na svakodnevnu aerobnu tjelesnu aktivnost, redovito 2-3 puta tjedno provođenje vježbi snaženja i ravnoteže radi povoljnog učinka na bol i funkcionalni status, poboljšanja kvalitete sna i umanjenja depresije, te povoljnog učinka na očuvanje mineralizacije kosti i na smanjenje kardiovaskularnog rizika. Funkcionalni status u bolesnika s reumatoidnim artritisom procjenjuje se pomoću upitnika HAQ (*eng. Health assessment questionnaire*).

1.7.4.Kirurški zahvati

Kao treća terapijska mjera (uz medikamentno i fizikalno liječenje) mogu se tijekom reumatoidnog artritisa poduzeti brojni kirurški zahvati, koji mogu biti preventivni i rekonstrukcijski. Preventivnim zahvatima se nastoji spriječiti nastanak deformacija i razaranje hrskavično-koštanog tkiva zgloba, pa se takvi zahvati uglavnom izvode u ranoj fazi bolesti. Najbolji primjer takve operacije je sinovektomija koja se izvodi na zglobovima i tetivama. Rekonstrukcijski zahvati (ugradnja endoproteza velikih zglobova, korektivne operacije na šakama i stopalima) se uglavnom vrše u kasnijoj fazi bolesti, a imaju za cilj uspostaviti funkciju već znatnije ili jako oštećenog zgloba ili tetive. (1)

Postupak liječenja i rehabilitacije za reumatoidnog bolesnika je dugotrajan, a često i mukotrpan. Stoga, kao i u mnogim drugim kroničnim bolestima, edukacija bolesnika ima veliko značenje. Bolesnik mora biti ispravno upućen u karakter, tijek i moguće posljedice svoje bolesti te u postupke kojima se one mogu ublažiti ili izbjeći. Iskustva potvrđuju da je aktivna suradnja kroničnog reumatoidnog bolesnika jedna od garancija uspjeha.

1.8.KRIOTERAPIJA

Krioterapija je metoda liječenja lokalnom ili sustavnom primjenom niskih temperatura, s ciljem odstranjivanja topline iz tijela što rezultira smanjenjem temperature tkiva. (53) Još u Hipokratovo doba led se koristio za smanjivanje edema i ublažavanje boli. Primjena hladnih obloga ostala je empirijska do 1970-ih, kad je ova metoda postala poznata kao krioterapija (od grčkog *cryo*, što znači hladno). (54) Fiziološki učinci krioterapije uključuju strm i značajan pad temperature kože te manje izražen i odgođen pad temperature u mišićima i zglobovima. Također, ona izaziva arteriolarnu i kapilarnu vazokonstrikciju u koži, uzrokujući smanjenje lokalnog protoka krvi. (54)

Krioterapija ima tri glavna učinka: analgetski, protuupalni učinak i učinak na smanjenje edema i krvarenja. Analgezija postignuta niskom temperaturom povezana je s dva izravna učinka (smanjenje praga ekscitabilnosti nociceptora i brzine prijenosa živaca) te neizravnim učinkom koji se očituje u smanjenju edema i upale te u smanjenju spazma mišića. Uobičajeno do analgezije dolazi kada se temperatura kože spušta na 10°C - 15°C i može trajati 15 - 30 minuta nakon završetka hladne primjene. Protuupalni učinak krioterapije pripisuje se smanjenju enzimske aktivnosti

(npr. enzima metaloproteinaza koji degradiraju zglobnu hrskavicu) i proizvodnje kemijskih medijatora upale (citokina i prostaglandina) i usporavanju staničnog metabolizma. Primjena niskih temperatura smanjuje potrebu za kisikom i ATP-om, čime se poboljšava preživljavanje stanica i smanjuje sekundarna hipoksična lezija. Konačno, krioterapija može spriječiti i/ili smanjiti postoperativni edem ili krvarenje smanjenjem propusnosti krvnih žila i induciranjem vazokonstrikcije. Kombinirani učinci krioterapije (smanjenje boli, upale i/ili edema) mogu potaknuti i oporavak pokretljivosti zglobova. (54,55)

Studije o fiziološkim učincima hladnog poticaja pokazuju da se temperatura kože naglo smanjuje tijekom liječenja te nekoliko minuta kasnije ubrzano raste. Poznato je da promjena površinske temperature nastaje kao vaskularna reakcija. Mnogi istraživači ukazuju na mnogo čimbenika koji mogu biti poticatelji vaskularne reakcije kao što su starost, spol, fizičko stanje, pušenje, ohlađeni prostor, aklimatizacija i adaptacija na hladnu i okolnu temperaturu. Međutim, malo je poznato o učincima raznih krioterapija različite temperature na vaskularnu reakciju. Vjeruje se da su modaliteti koji uzrokuju niže temperature kože efikasniji, ali to nije klinički dokazano. (56)

Kontraindikacije za krioterapiju su: Raynaudov fenomen, krioglobulinemija, alergija na hladnoću ili preosjetljivost, pretjerana osjetljivost kože i/ili krhkost (npr. zbog hemofilije, zlouporabe alkohola, anestezije ekstremiteta ili dugotrajne glukokortikoidne terapije) i periferni vaskularni poremećaji. Prijavljene nuspojave krioterapije sastoje se od boli, kožnih lezija (ozeblina ili nekroze), te oštećenja perifernih živaca (uobičajeno peronealni ili ulnarni živac). Ove nuspojave su rijetke, pod uvjetom da su poduzete odgovarajuće mjere opreza (bez izravnog kontakta između hladnog sredstva i kože, bez primjene na periferne živce, te da je temperatura kože zadržana iznad 2°C. (54)

Optimalni parametri za primjenu krioterapije ostaju nedovoljno definirani. Zagovara se povremena primjena umjesto kontinuirane primjene. Svaka primjena bi trebala trajati 25 do 30 minuta, što je vrijeme za koje se smatra da je potrebno za značajno smanjenje temperature, protoka krvi i metabolizma u velikim zglobovima i mišićima. Međutim, predloženo je da se vrijeme primjene prilagodi u skladu s količinom

masnog tkiva (koje je loš provodnik), volumena i dubine smještenog tkiva na koje se želi djelovati. (54)

Na raspolaganju je nekoliko metoda za hladnu primjenu. Trenutno se koriste lokalni krioterapijski tretmani koji uključuju dugotrajni led (0°C) i gel-pakete (-15°C), kao i kratki intenzivni hladni protok zraka (-30°C), hiperbarični CO2 (-70°C), i para dušika (-160°C). (57)

Kriomasaža ledom se provodi na relativno malim površinama (burza, tetiva, miofascijalna bolna točka, zglobovi, mišićna hvatišta). U plastičnim čašama s drvenim štapićem u sredini zaledi se voda i tako se dobiju cilindri leda s drškom, čime se provodi kriomasaža uzdužnim ili kružnim pokretima. Dolazi do brzog smanjenja temperature, a nakon prekida krioprocedure do vazodilatacije što se klinički očituje ružičastim eritemom. Za vrijeme tretmana bolesnik najprije osjeća intenzivnu hladnoću pa pečenje i bolnost, a na kraju analgeziju. Faza neugodne hladnoće, pečenja i boli traje 1-2 minute, a ako je to duže, obuhvaćena je prevelika površina ili je bolesnik preosjetljiv na hladnoću. Hlađenjem 10-15 minuta trajanja pada temperatura kože i postiže se analgezija. Za ohlađivanje dubljih struktura procedura traje 20-30 minuta. Ako se provodi ispravno, temperatura kože ne pada ispod 15°C i nema opasnosti od krioozljede. (53) Krioterapiju možemo izvoditi i u obliku krioobloga koje čine kockice leda ili mrvljeni led u plastičnoj vrećici. Primjena je sigurna i mogu se držati na koži 30-40 minuta bez opasnosti od ozeblina. Tijekom cijelog tretmana treba provjeravati stanje kože.Komercijalni oblozi su čvrste vinilne vrećice punjene gelom koje se drže u zamrzivaču na niskoj temperaturi (-5°C) najmanje 2 sata prije primjene. Često se dogodi, posebice nakon operativnog zahvata na malim zglobovima šake, da rana još nije zarasla, a treba početi aktivnu terapiju. Tada se koristimo kriokupkom. U hladnu vodu stavi se određena količina ledenih kockica, a vodi dodamo određenu količinu dezinficijensa, hipermangana ili asepsola. U takvu mediju možemo početi lokalnu hidrogimnastiku bez opasnosti da izazovemo infekciju rane. (25)

CO2 krioterapija se sastoji od prskanja mikrokristala ugljičnog dioksida (na 50 bara), koji prolaze trenutnu sublimaciju, uzrokujući veliku i brzu promjenu temperature. Potrebno je paziti da se izbjegnu opekline uzimajući odgovarajuće mjere opreza

(temperatura kože iznad 2–4°C, odsutnost boli). Kod starijih bolesnika s akutnom ili kroničnom boli, CO2 krioterapija proizvela je značajno smanjenje boli. (54)

Uprimjeni hladnog zraka, atmosferski zrak se filtrira i prska na kožu na -30°C, pri čemu se pad temperature postiže i na koži i unutar zglobova. (54)

Krioterapija se također može primijeniti na cijelo tijelo. U skandinavskim zemljama, uranjanje u ledenu vodu je odavno korišteno, a posebno za ublažavanje muskuloskeletne boli. Osim toga, ova prirodna metoda krioterapije cijelog tijela (WBC, *eng. Whole body cryotherapy*), je u sklopu kriogenih komora razvijena još 1980-ih. Komora je ispunjena dehidriranim zrakom na -105 ° C do -140 ° C. Jedan ili nekoliko pacijenata provodi do 2-3 minute u komori nakon prolaska kroz jednu ili dvije aklimatizacijske komore, i općenito se dobro podnosi. (54,59)

1.9. MJERENJE BOLI I SNAGE STISKA ŠAKE

Test stiska šake dinamometrom je test koji daje dobre informacije o mišićno-koštanom stanju čovjekovog tijela. Postoji mnogo različitih dinamometara i protokola pomoću kojih se mjeri jakost stiska šake. Jamar ručni dinamometar je prihvaćen kao zlatni standard u usporedbi s ostalim dinamometrima na tržištu. Također, protokol testiranja mora biti uvijek isti. Jedan od takvih protokola je od American Society of Hand Therapist odn. ASHT protokol koji izgleda ovako: „Ispitanik sjedi na stolici naslonjen leđima na nju sa stopalima na podlozi. Rame se nalazi u adukciji te neutralno rotirano, lakat je savijen pod kutem od 90◦. Podlaktica je također u neutralnoj poziciji, kut u zapešću je između 0◦ i 30◦ ekstenzije te između 0◦ i 15◦ ulnarne devijacije. Ruka, odn.podlaktica ne bi trebala biti podržana naslonjačem ili uz pomoć istraživača. Prilikom testiranja, dinamometar je postavljen vertikalno u liniji s već postavljenom pozicijom podlaktice i zapešća.“ (60) Prije početka testiranja potrebno je napomenuti da ne treba zagrijavati onoga koga se testira jer se zagrijavanjem povećava jakost stiska šake. Također, za provedbu testiranja dovoljna su tri pokušaja da se ostvari maksimalna sila bez većeg odmora između pokušaja.

Vizualno-analogna skala (VAS) boli je najupotrebljavanija jednodimenzionalna skala boli u kliničkoj praksi. Ona se sastoji od dužine pune linije s vrijednostima na početku i kraju linije od 0 do 10 cm. Krajnje lijeva strana znači odsutnost boli, a krajnje desna neizdrživu bol.

2.CILJEVI RADA

Ciljevi rada su :

1. Utvrditi kratkoročni učinak krioterapije šake primjenom hladnog zraka na bol i snagu stiska šake u bolesnika s reumatoidnim artritisom

2. Utvrditi kratkoročni učinak krioterapije šake primjenom masaže ledom na bol i snagu stiska šake u bolesnika s reumatoidnim artritisom

3. Usporediti kratkoročni učinak dvaju metoda krioterapije šake, primjene hladnog zraka te masaže ledom na bol u bolesnika s reumatoidnim artritisom

4. Usporediti kratkoročni učinak dvaju metoda krioterapije šake, primjene hladnog zraka te masaže ledom na snagu stiska šake u bolesnika s reumatoidnim artritisom

3.BOLESNICI I METODE

Ovo presječno istraživanje provedeno je na uzorku populacije bolesnika koji boluju od reumatoidnog artritisa i koji su liječeni na Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb (u daljem tesktu Klinika). Uzorak je uključivao 30 bolesnika, 26 (86,7%) žena i 4 (13,3%) muškarca, prosječne životne dobi 63,73 (± 9,7) godina, raspona dobi od 43 do 81 godine. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine: prva skupina od 15 bolesnika (12 žena i 3 muškarca) dobila je jednokratno terapiju hladnim zrakom na šake, a druga skupina od također 15 bolesnika dobila je jednokratno terapiju masaže ledom na šake (14 žena i 1 muškarac) (Tablica 2). Niti u jednog bolesnika nisu zabilježene neželjene reakcije.

Tablica 2. Raspodjela po dobi i spolu bolesnika koji su primali hladni zrak i bolesnika koji su primali led

	Hladni zrak (N=15)	**Led (N=15)**
Spol	Ž/M	Ž/M
Broj bolesnika	12/3	14/1
Dob	65 (44 – 81)	61 (43 – 81)
Godine	63,73 (44 – 81)	63 (43 – 81)

N=broj bolesnika, Ž=žene, M=muškarci

Podaci su prikupljani na Klinici. Analizirane su demografske osobine pacijenata (dob, spol). Jačina boli mjerena je pomoću vizualne analogne skale (VAS bol, raspon 0-10, 0 = nema boli, 10 = najjača bol). Snaga stiska šake mjerena je JAMAR hidrauličkim dinamometrom na desnoj i lijevoj šaci (kg) standardiziranim protokolom koji je uključivao 3 mjerenja na svakoj šaci, a srednja vrijednost je uzeta kao konačna. Pri mjerenju snage stiska šake bolesnici su sjedili uz aduciranu nadlakticu u ramenu, s laktom u položaju fleksije od 90 stupnjeva te šakom u srednjem položaju između supinacije i pronacije. Obje promatrane varijable mjerene su neposredno prije primjene krioterapije, neposredno nakon primjene krioterapije te 30 i 60 minuta nakon primjene krioterapije. Statistička analiza provedena je uz pomoć SPSS

Statistics 21 programskog paketa. Za utvrđivanje značajnosti razlika u učinku na smanjenje boli i povećanje snage stiska šake između ove dvije metode krioterapije korišten je t-test.

4.REZULTATI

Ovo presječno istraživanje provedeno je na uzorku populacije bolesnika koji boluju od reumatoidnog artritisa na Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb. Uzorak je uključivao 30 bolesnika s područja Republike Hrvatske koji su liječeni na odjelu Klinike. Bolesnici su nasumično podijeljeni u dvije skupine: prva skupina od 15 bolesnika je dobivala terapiju hladnim zrakom na šake, a druga skupina od također 15 bolesnika dobivala je terapiju kriomasažom ledom na šake.

Promatrane varijable u ovom radu su VAS boli, snaga stiska desne i snaga stiska lijeve šake. Vrijednosti varijabli vizualne skale boli i dinamometrije promatrane su u 4 različite točke mjerenja. Prva točka mjerenja bila je u fazi mirovanja prije samog početka terapijskog postupka. Druga točka mjerenja odnosila se na trenutak neposredno nakon primjene terapijskog postupka. Treća točka mjerenja uslijedila je 30 minuta, a četvrta 60 minuta nakon postupka krioterapije. Uspoređivali smo razliku između terapije hladnim zrakom i terapije maseže ledom reumatoidne šake za svaku varijablu pojedinačno: VAS boli, snaga stiska desne šake i snaga stiska lijeve šake, i to u svakoj fazi mjerenja.

4.1.UČINAK KRIOTERAPIJE NA BOL

Utvrđeno je statistički značajno smanjenje prosječne vrijednosti boli u odnosu na početnu vrijednost, a koje je održano 60 minuta nakon primjene krioterapije u uzorku svih bolesnika koji su primali krioterapiju, bilo hladnim zrakom ili masažom ledom (N30, VAS bol SV (±SD) prije krioterapije vs VAS bol SV (±SD) 60 minuta nakon kroterapije: 5,27 (±2,36) vs 2,73 (±2,47); $p<0,000$).

U skupini bolesnika koji su dobili krioterapiju hladnim zrakom na šake, prosječne vrijednosti VAS boli (±SD) neposredno prije terapije, neposredno nakon terapije, te 30 i 60 minuta nakon krioterapije iznosile su redom: 5,33 (±2,44), 3,13 (±2,67), 2,87 (±2,56), 2,80 (±2,73). (Tablica 3). Utvrđena je statistički značajno manja srednja vrijednost boli 60 minuta nakon primjene krioterapije hladnim zrakom u odnosu na početnu vrijednost (5,33 (±2,44), vs 2,80 (±2,73), $p= 0,01$)

Tablica 3.Deskriptivna statistika varijable VAS boli u svim fazama terapije hladnim zrakom

BOL (0-10) hladni zrak	N	SV	±SD
VAS 1	15	5,33	2,44
VAS 2	15	3,13	2,67
VAS 3	15	2,87	2,56
VAS 4	15	2,80	2,73

N=broj ispitanika; SV=srednja vrijednost; SD=standardna devijacija; VAS=vizualno analogna skala boli; 1=neposredno prije terapije; 2=neposredno nakon terapije; 3=40 min nakon terapije; 4=60 min nakon terapije

U skupini bolesnika koji su dobili krioterapiju masaže ledom na šake, prosječne vrijednosti VAS boli (±SD) neposredno prije krioterapije, neposredno nakon krioterapije, te 30 i 60 minuta nakon krioterapije iznosile su redom: 5,20(±2,37), 2,87 (±2,42), 2,60 (±2,23), 2,67 (±2,28). (Tablica 4)

Utvrđena je statistički značajno manja srednja vrijednost boli 60 minuta nakon primjene krioterapije masaže ledom u odnosu na početnu vrijednost (5,20 (±2,37), vs 2,67 (±2,29), p< 0,000).

Tablica 4.Deskriptivna statistika varijable VAS boli u svim fazama terapije ledom

BOL (0-10) led	N	SV	±SD
VAS 1	15	5,20	2,37
VAS 2	15	2,87	2,41
VAS 3	15	2,60	2,23
VAS 4	15	2,67	2,29

N=broj ispitanika; SV=srednja vrijednost; SD=standardna devijacija; VAS=vizualno analogna skala boli; 1=neposredno prije terapije; 2=neposredno nakon terapije; 3=40 min nakon terapije; 4=60 min nakon terapije

Za utvrđivanje značajnosti razlika između ove dvije metode krioterapije reumatoidne šake u umanjenju boli korišten je t-test. U tablici 5. se mogu vidjeti uparene varijable zajedno s njihovim srednjim vrijednostima i standardnim devijacijama te rezultatima t-testa. Iz ovih rezultata vidljivo je da ne postoje statistički značajne razlike (p<0,05) u

umanjenju boli niti u jednoj promatranoj fazi mjerenja između ove dvije vrste krioterapija.

Tablica 5. Ispitivanje T-testom statističke značajnosti razlika između dva postupka krioterapije u jačini boli mjerene VAS skalom neposredno po krioterapiji te 30 i 60 minuta po krioterapiji

BOL (0-10)		N	SV	±SD	t	P
VAS 2	Zrak	15	3,13	2,67	0,287	0,776
	Led	15	2,87	2,42		
VAS 3	Zrak	15	2,87	2,56	0,304	0,763
	Led	15	2,60	2,23		
VAS 4	Zrak	15	2,80	2,73	0,145	0,886
	Led	15	2,67	2,29		

N=broj ispitanika; SV=srednja vrijednost; SD=standardna devijacija; VAS=vizualno analogna skala boli; 1=neposredno prije terapije; 2=neposredno nakon terapije; 3=40 min nakon terapije; 4=60 min nakon terapije; t-vrijednost testa; p-razina statističke značajnosti

4.2. UČINAK KRIOTERAPIJE NA SNAGU STISKA DESNE ŠAKE

Utvrđeno je povećanje prosječne vrijednosti snage stiska desne šake 60 minuta nakon primjene krioterapije u odnosu na početnu vrijednost u uzorku svih bolesnika koji su primali krioterapiju, bilo hladnim zrakom ili masažom ledom (N30, snaga stiska desne šake u kg SV (±SD) prije krioterapije vs snaga stiska desne šake u kilogramima SV (±SD) 60 minuta nakon kroterapije: 13,17 (±8,33) vs 14,24 (±9,04); p=0,062), no to povećanje na desnoj šaci nije bilo statistički značajno.

Skupini bolesnika koji su primali krioterapiju hladnim zrakom na šake izmjerena je snaga stiska desne šake u kilogramima dinamometrom sa sljedećim srednjim vrijednostima (±SD): 12,98 (±9,98) neposredno prije krioterapije, 15,61 (±11,44) neposredno nakon krioterapije, 14,88 (±10,61) 30 minuta nakon terapije, te 13,75 (±10,21) 60 minuta nakon terapije. Najmanja zabilježena vrijednost u svim fazama mjerenja iznosila je 2,2, a najveća 45,9.(Tablica 6)

Tablica 6.Deskriptivna statistika varijable snaga stiska desne šake u svim fazama terapije hladnim zrakom

SNAGA STISKA ŠAKE (kg) hladni zrak	N	MIN	MAX	SV	±SD
D 1	15	2,2	41,9	12,98	9,98
D 2	15	3,4	45,9	15,61	11,44
D 3	15	3,7	44,9	14,88	10,61
D 4	15	2,6	43,5	13,75	10,21

N=broj ispitanika; kg=kilogram; MIN=minimalna vrijednost; MAX=maksimalna vrijednost; SV=srednja vrijednost; SD=standardna devijacija; D=desna šaka; 1=neposredno prije terapije; 2=neposredno nakon terapije; 3=40 min nakon terapije; 4=60 min nakon terapije

Druga skupina pacijenata, koja je primala krioterapiju masaže ledom bilježila je sljedeće srednje vrijednosti (±SD) snage stiska desne šake mjerene dinamometrom u kilogramima: neposredno prije terapije 13,37 (±6,64), neposredno nakon terapije 15,37 (±7,33), 30 minuta nakon terapije 15,80 (±8,89), te 60 minuta nakon terapije 14,74 (±8,04). Najmanja zabilježena vrijednost iznosila je 1,6, a najveća 33,8. (Tablica 7)

Tablica 7.Deskriptivna statistika varijable snaga stiska desne šake u svim fazama terapije ledom

SNAGA STISKA ŠAKE (kg) led	N	MIN	MAX	SV	±SD
D 1	15	1,6	23,2	13,37	6,64
D 2	15	3,2	26,2	15,37	7,33
D 3	15	2,5	33,8	15,80	8,89
D 4	15	5,4	31,4	14,74	8,04

N=broj ispitanika; kg=kilogram; MIN=minimalna vrijednost; MAX=maksimalna vrijednost; SV=srednja vrijednost; SD=standardna devijacija; D=desna šaka; 1=neposredno prije terapije; 2=neposredno nakon terapije; 3=40 min nakon terapije; 4=60 min nakon terapije

Za utvrđivanje značajnosti razlika između ove dvije metode krioterapije šake na snagu stiska desne šake korišten je t-test. U tablici 8. se mogu vidjeti uparene varijable zajedno s njihovim srednjim vrijednostima i standardnim devijacijama te rezultatima t-testa. Iz ovih rezultata vidljivo je da ne postoje statistički značajne razlike ($p<0.05$) niti u jednoj promatranoj fazi mjerenja između ove dvije vrste krioterapija u učinku na snagu stiska desne šake.

Tablica 8.Ispitivanje T-testom statističke značajnosti razlika između dva postupka krioterapije u snazi stiska desne šake mjerene neposredno prije krioterapije, neposredno po krioterapiji te 30 i 60 minuta po krioterapiji

SNAGA STISKA ŠAKE (kg)		N	SV	±SD	t	p
D 1	Zrak	15	12,98	9,98	-0,125	0,901
	Led	15	13,37	6,64		
D 2	Zrak	15	15,61	11,44	-0,067	0,947
	Led	15	15,37	7,33		
D 3	Zrak	15	14,88	10,61	-0,257	0,799
	Led	15	15,88	8,89		
D 4	Zrak	15	13,75	10,20	-0,294	0,771
	Led	15	14,74	8,04		

N=broj ispitanika; SV=srednja vrijednost; SD=standardna devijacija; VAS=vizualno analogna skala boli; 1=neposredno prije terapije; 2=neposredno nakon terapije; 3=40 min nakon terapije; 4=60 min nakon terapije; t-vrijednost testa; p-razina statističke značajnosti

4.3.SNAGA STISKA LIJEVE ŠAKE

Utvrđeno je statistički značajno povećanje prosječne vrijednosti snage stiska lijeve šake 60 minuta nakon primjene krioterapije u odnosu na početnu vrijednost u uzorku svih bolesnika koji su primali krioterapiju, bilo hladnim zrakom ili masažom ledom (N30, snaga stiska lijeve šake u kg SV (±SD) prije krioterapije vs snaga stiska lijeve šake u kg SV (±SD) 60 minuta nakon krioterapije: 13,13 (±7,61) vs 14,81 (±7,82); p=0,002).

U skupini bolesnika koji su dobili krioterapiju hladnim zrakom, prosječne vrijednosti snage stiska lijeve šake (±SD) neposredno prije terapije, neposredno nakon terapije, te 30 i 60 minuta nakon krioterapije iznosile su redom: 12,87 (±9,66), 15,02 (±10,83), 14,51 (±11,01), 14,70 (± 9,82). Najmanja izmjerena vrijednost u svim fazama mjerenja iznosila je 4,5 a najveća 46,8.(Tablica 9)

Tablica 9.Deskriptivna statistika varijable snaga stiska lijeve šake u svim fazama terapije hladnim zrakom

SNAGA STISKA ŠAKE (kg) hladni zrak	N	MIN	MAX	SV	±SD
L 1	15	4,5	42,8	12,87	9,66
L 2	15	5,5	46,8	15,02	10,83
L 3	15	4,9	46,4	14,51	11,01
L 4	15	6,0	43,1	14,70	9,82

N=broj ispitanika; kg=kilogram; MIN=minimalna vrijednost; MAX=maksimalna vrijednost; SV=srednja vrijednost; SD=standardna devijacija; L=lijeva šaka; 1=neposredno prije terapije; 2=neposredno nakon terapije; 3=40 min nakon terapije; 4=60 min nakon terapije

U skupini pacijenata koji su dobili krioterapiju ledom, prosječne vrijednosti snage stiska lijeve šake neposredno prije terapije, neposredno nakon terapije, te 30 i 60 minuta nakon krioterapije iznosile su redom: 13,39 ± 5,17, 15,13 ± 4,90, 15,19 ± 4,79, te 14,92 ± 5,53. Najmanja zabilježena vrijednost iznosila je 5,8, a najveća 25,9(Tablica 10).

Tablica 10.Deskriptivna statistika varijable snaga stiska lijeve šake u svim fazama terapije ledom

SNAGA STISKA ŠAKE (kg) led	N	MIN	MAX	SV	±SD
L 1	15	5,8	25,9	13,39	5,17
L 2	15	7,1	21,5	15,13	4,90
L 3	15	6,4	22,0	15,19	4,79
L 4	15	6,7	22,9	14,92	5,53

N=broj ispitanika; kg=kilogram; MIN=minimalna vrijednost; MAX=maksimalna vrijednost; SV=srednja vrijednost; SD=standardna devijacija; L=lijeva šaka; 1=neposredno prije terapije; 2=neposredno nakon terapije; 3=40 min nakon terapije; 4=60 min nakon terapije

Za utvrđivanje značajnosti razlika između ove dvije metode krioterapije korišten je t-test. U tablici 11. se mogu vidjeti uparene varijable zajedno s njihovim srednjim vrijednostima i standardnim devijacijama te rezultatima t-testa. Iz ovih rezultata

vidljivo je da ne postoje statistički značajne razlike (p<0,05) niti u jednoj promatranoj fazi mjerenja u učinku na snagu stiska lijeve šake između ove dvije vrste krioterapija.

Tablica 11. Ispitivanje T-testom statističke značajnosti razlika između dva postupka krioterapije u snazi stiska lijeve šake neposredno po krioterapiji te 30 i 60 minuta po krioterapiji

SNAGA STISKA ŠAKE (kg)		N	SV	±SD	t	p
L 1	Zrak	15	12,87	9,66	-0,181	0,857
	Led	15	13,39	5,17		
L 2	Zrak	15	15,02	10,83	-0,035	0,973
	Led	15	15,13	4,90		
L 3	Zrak	15	14,51	11,01	-0,219	0,828
	Led	15	15,19	4,79		
L 4	Zrak	15	14,70	9,82	-0,076	0,940
	Led	15	14,92	5,53		

N=broj ispitanika; SV=srednja vrijednost; SD=standardna devijacija; VAS=vizualno analogna skala boli; 1=neposredno prije terapije; 2=neposredno nakon terapije; 3=40 min nakon terapije; 4=60 min nakon terapije; t-vrijednost testa; p-razina statističke značajnosti

Sljedeći cilj ovog istraživanja bio je prikazati učinkovitost svake od metoda krioterapije na VAS boli te snagu stiska desne i lijeve šake. Da bismo prikazali željeni cilj uspoređivali smo vrijednosti neposredno prije terapije te 60 min nakon terapije.

Uvidom u statističku značajnost razlika između faze 1 i faze 4 (neposredno prije terapije i 60 min nakon terapije) u provedenoj krioterapiji hladnim zrakom vidljivo je kako je ista utvrđena u pojedinim varijablama. (Tablica 12) Vrijednost vizualne skale boli značajno se smanjila (p=0,001) nakon provedenog postupka krioterapije s prosječne vrijednosti 5,33 na prosječnu vrijednost 2,80, uz istovremeno povećanje snage stiska lijeve šake (p=0,0017) mjerene dinamometrom gdje su prosječne vrijednosti prije postupka krioterapije iznosile 9,66, a 60 min nakon krioterapije 9,82. Razlika u snazi stiska desne šake nije se pokazala statistički značajnom (p=0,275) u ove dvije točke mjerenja.

Tablica 12.Ispitivanje statističke značajnosti t-testom u izmjerenim vrijedostima boli i snage stiska desne i lijeve šake nakon primjene krioterapije u odnosu na vrijednosti prije primjene krioterapije hladnim zrakom

KRIOTERAPIJA Hladni zrak	N	SV	±SD	t	p
VAS bol 1	15	5,33	2,44	9,4111	0,001
VAS bol 4	15	2,80	2,73		
SSŠ D 1	15	12,980	9,98	-1,136	0,275
SSŠ D 4	15	13,753	10,20		
SSŠ L 1	15	12,873	9,66	-2,719	0,017
SSŠ L 4	15	14,700	9,82		

N=broj ispitanika; SV=srednja vrijednost; SD=standardna devijacija;VAS=vizualno analogna skala boli; SSŠ D=snaga stiska desne šake; SSŠ L=snaga stiska lijeve šake; 1=neposredno prije terapije; 4=60 min nakon terapije; t-vrijednost testa; p=razina značajnosti

Tablica 13. prikazuje učinak krioterapije masaže ledom na bol i snagu stiska desne i lijeve šake mjereno neposredno prije krioterapije i 60 minuta nakon krioterapije. Vrijednost vizualne skale boli značajno se smanjila (p<0,000) nakon provedenog postupka krioterapije ledom s prosječne vrijednosti 5,20 (±2,37) na prosječnu vrijednost 2,67 (±2,29). Razlika u snazi stiska desne šake nije se pokazala statistički značajnom (p=0,275) u ove dvije točke mjerenja, kao ni razlika u snazi stiska lijeve šake (p=0,053).

Tablica 13.Ispitivanje statističke značajnosti t-testom u izmjerenim vrijedostima boli i snage stiska desne i lijeve šake nakon primjene krioterapije u odnosu na vrijednosti prije primjene krioterapije masaže ledom

KRIOTERAPIJA Led	N	SV	±SD	t	p
VAS bol 1	15	5,20	2,37	6,733	0,000
VAS bol 4	15	2,67	2,29		
SSŠ D 1	15	13,37	6,64	-1,545	0,145
SSŠ D 4	15	14,74	8,04		
SSŠ L 1	15	13,39	5,17	-2,118	0,053
SSŠ L 4	15	14,92	5,53		

N=broj ispitanika; SV=srednja vrijednost; SD=standardna devijacija;VAS=vizualno analogna skala boli; SSŠ D=snaga stiska desne šake; SSŠ L=snaga stiska lijeve šake; 1=neposredno prije terapije; 4=60 min nakon terapije; t-vrijednost testa; p=razina značajnosti

5.RASPRAVA

Ovo presječno istraživanje obuhvatilo je nasumično odabrane bolesnike koji boluju od reumatoidnog artritisa i koji su liječeni na Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb.

86,7 % pacijenata u ovom istraživanju činile su žene. No, reumatoidni artritis se tipično i pojavljuje većinski u osoba ženskog spola pa je ovakva raspodjela očekivana. Prosječna dob bolesnika bila je 63,73 i nije se mnogo razlikovala između muškaraca i žena, što se također uklapa u tipičnu kliničku sliku.

Krioterapija je metoda liječenja koja se provodi, između ostalih, i pacijentima koji boluju od reumatoidnog artritisa. Brojni su načini izvođenja krioterapije, a ovo istraživanje je promatralo dva takva načina lokalnog izvođenja, i to krioterapiju hladnim zrakom i krioterapiju ledom. Promatrali smo isti broj pacijenata u obje istraživačke skupine, ali u kojima spolna razdioba nije bila jednaka. Jednokratno primjenjena krioterapija hladnim zrakom i masažom ledom, ostvarila je pozitivan učinak u smislu smanjenja boli kod bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom u trajanju od sat vremena nakon primjene terapije, dok nije pokazala veće poboljšanje u snazi stiska šake. Zanimalo nas je i koju od ove dvije metode je bolje primjenjivati pacijentima, međutim istraživanje je pokazalo da su i krioterapija hladnim zrakom i kriomasaža ledom podjednako učinkovite i sigurne.

Rezutati našeg istraživanja su se pokazali očekivanima u usporedbi s već postojećim istraživanjima. Naime, u istraživanju koje su proveli Hirvonen i sur. 2006. s ciljem utvrđivanja efikasnosti različitih metoda krioterapije na bol i stadij bolesti kod osoba koje boluju od reumatoidnog artritisa, 60 promatranih ispitanika bilo je podijeljeno u 3 skupine. Prvoj skupini primjenjivana je lokalna metoda krioterapije, i to tradicionalna metoda hlađenja ledom u trajanju 10-30 minuta, ili hladni zrak (-30ºC) u trajanju 1-5 minuta. Druga skupina je dobila krioterapiju cijelog tijela na -60ºC, a treća skupina isto krioterapiju cijelog tijela, ali na -110ºC. Svi ispitanici su bili podvrgnuti svojoj metodi krioterapije tri puta dnevno kroz sedam dana. Mjereni parametri su bili: broj otečenih zglobova, trajanje jutarnje ukočenosti, CRP, VAS boli, upitnik o tijeku bolesti DAS, upitnik zdravstvenog statusa HAQ, snaga stiska šake te radiološke snimke zglobova šaka i stopala, a izmjereni su prvog i sedmog dana. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da postoji statistički značajno smanjenje vrijednosti DAS

upitnika, te boli mjerene vizualno analognom skalom, s tim da je najbolje rezultate u vidu smanjenja boli pokazala krioterapija cijelog tijela na -110ºC. Među ostalim mjerenim parametrima nisu zabilježene statistički značajne razlike između ove tri provedene metode.

Sljedeće istraživanje, koje su proveli Jastrząbek i sur. 2013. s ciljem utvrđivanja razlika između učinaka različitih metoda krioterapije kod osoba oboljelih od reumatoidnog artritisa, uključivalo je 40 ispitanika. Ispitanici su bili podijeljeni u dvije skupine, od kojih je jedna dobivala pare tekućeg dušika na -160ºC, u trajanju od 3 minute, a druga hladni zrak na -30ºC, u trajanju od 3 minute. Svi ispitanici su bili podvrgnuti svojoj metodi krioterapije kroz 10 dana, dva puta dnevno. Mjereni parametri su uključivali: vrijednosti upitnika stadija bolesti DAS, upitnik zdravstvenog statusa HAQ, goniometriju koljenog zgloba, test hodanja na 50 metara, snagu stiska šake te vrijednosti krvnih nalaza TNF-α i IL-6. Rezultati istraživanja su pokazali da postoji statistički značajno smanjenje u vrijednostima TNF-α nakon provedenog postupka, ali da ne postoje razlike između ove dvije metode. Razlika u snazi stiska šake utvrđena je samo kod druge skupine koja je tretirana hladnim zrakom. Ostali mjereni parametri su pokazali statistički značajno poboljšanje nakon provedene desetodnevne terapije, osim u vrijednostima IL-6. Istraživanje je pokazalo da su obje metode krioterapije dovele do smanjenja boli i poboljšanja funkcije u ispitanika.

Navedena istraživanja su pokazala da krioterapija može biti efikasno sredstvo za smanjenje boli kod osoba s reumatoidnim artritisom zajedno s povećanjem funkcije u vidu snage stiska šake. Rezultati snage stiska šake u našem istraživanju se nisu pokazali toliko dobri kao smanjenje boli vjerojatno zbog jednokratno provedene terapije, dok je navedeno desetodnevno istraživanje ipak pokazalo statistički značajno poboljšanje tog parametra. Ipak, povećanje snage stiska šake je moglo nastati zbog smanjenja boli nakon provedene terapije. Ostaje zanimljivo vidjeti jesu li tu ulogu mogli imati snaga i trofika malih mišića šake te stupanj deformiranosti šake, koje mi nismo mjerili u ovom istraživanju. Također, ne možemo očekivati da će jednokratna primjena krioterapije smanjiti upalu, a upala je ona koja inhibira aktivnost okolnih mišića.

6.ZAKLJUČCI

Krioterapija reumatoidne šake je sigurna metoda u smanjenju boli i povećanju snage stiska šake u bolesnika s reumatoidnim artritisom.

Krioterapija statistički značajno utječe na smanjenje boli i taj učinak je održan 60 minuta nakon primjene krioterapje.

Krioterapija u manjoj mjeri utječe pozitivno na povećanje snage stiska lijeve i desne šake s tim da je taj učinak statistički značajan na lijevoj šaci.

Nema statistički značajne razlike u učinkovitosti krioterapije hladnim zrakom u odnosu na kriomasažu ledom reumatoidne šake na smanjenje boli i povećanje snage stiska šake neposredno po primjeni krioterapije te 30 i 60 minuta nakon primjene krioterapije.

Zaključujemo da su obje metode, krioterapija hladnim zrakom i krioterapija masaže ledom reumatoidne šake podjednako učinkovite i sigurne u smanjenju boli, te da je učinak održan 60 minuta nakon primjene krioterapije, dok je učinak na povećanje snage stiska šake pozitivan, no značajno manje izražen.

7.ZAHVALE

Zahvaljujem Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju KBC-a Zagreb koja mi je omogućila izradu diplomskog rada. Posebno zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc.Nadici Laktašić Žerjavić na uloženom trudu, vremenu i strpljenju pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem dr.Valentini Delimar koja je uložila svoje vrijeme u obradi podataka.

Veliko hvala mojoj obitelji i prijateljima na pomoći, savjetima i podršci.

8.LITERATURA

1. Dürrigl T. Reumatologija: udžbenik za fizioterapeute i radne terapeute. Zagreb: Medicinska naklada; 1997.

2. Ravlić-Gulan J, Novak S, Gulan G. Patogenetski mehanizmi u reumatoidnom artritisu. Medicina fluminensis 2012;48(4):403-13.

3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham C, 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. Erratum in: Ann Rheum Dis 2010;69:1892.

4. Szodoray P, Szabó Z, Kapitány A, Gyetvai A, Lakos G, Szántó S, i sur. Anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies in association with genetic and environmental factors as indicators of disease outcome in rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev 2010;9:140-3.

5. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, i sur. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. Arthritis Rheum 2000;43:30-7.

6. Orozco G, Rueda B, Martin J. Genetic basis of rheumatoid arthritis. Biomed Pharmacother 2006;60:656-62.

7. van der Helm-van Mil AH, Wesoly JZ, Huizinga TW. Understanding the genetic contribution to rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 2005;17:299-304.

8. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1987;30:1205-13.

9. de Almeida DE, Ling S, Holoshitz J. New insights into the functional role of the rheumatoid arthritis shared epitope. FEBS Lett 2011;585:3619-26.

10. Weyand CM, Goronzy JJ. Disease-associated human histocompatibility leukocyte antigen determinants in patients with seropositive rheumatoid arthritis. Functional role in antigen-specific and allogeneic T cell recognition. J Clin Invest 1990;85:1051-7.

11. Huizinga TW, Amos CI, van der Helm-van Mil AH, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D, i sur. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. Arthritis Rheum 2005;52: 3433-8.

12. Law SC, Street S, Yu CH, Capini C, Ramnoruth S, Nel HJ, i sur. T cell autoreactivity to citrullinated autoantigenic peptides in rheumatoid arthritis patients carrying HLA-DRB1 shared epitope alleles. Arthritis Res Ther 2012;14:R118.

13. Ballestar E. Epigenetic alterations in autoimmune rheumatic diseases. Nat Rev Rheumatol 2011;7:263-71.

14. Toussirot E, Roudier J. Epstein-Barr virus in autoimmune diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008;22: 883-96.

15. Posnett DN. Herpesviruses and autoimmunity. Curr Opin Investig Drugs 2008;9:505-14.

16. Lunardi C, Tinazzi E, Bason C, Dolcino M, Corrocher R, Puccetti A, i sur. Human parvovirus B19 infection and autoimmunity. Autoimmun Rev 2008;8:116-20.

17. Deane KD. Can rheumatoid arthritis be prevented? Best Pract Res Clin Rheumatol 2013;27:467-85.

18. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, i sur. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. Ann Rheum Dis. 2010;69:70-81.

19. Giuseppe DD, Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. Arthritis Res Th er. 2014;16(2):R61.

20. Jajić I, Jajić Z. Reumatologija u praksi: priručnik za liječnike primarne zdravstvene zaštite. Zagreb: Medicinska knjiga;1999.

21. Cutolo M, Seriolo B, Villaggio B, Pizzorni C, Craviotto C, Sulli A. Androgens and estrogens modulate the immune and infl ammatory responses in rheumatoid arthritis. Ann N Y Acad Sci. 2002;966:131-42.

22. Martinović Kaliterna D, Perković D, Radić M, Marasović Krstulović D, Borić K, Marinović I. Spolni hormoni, imunološki poremećaji i upalne reumatske bolesti. Reumatizam. 2014;61:17-22.

23. Jajić I. Reumatologija, priručnik za liječnike specijaliste reumatologije, specijaliste drugih graničnih struka i studente medicine. Zagreb: Medicinska knjiga;1995.

24. Perić P, Laktašić-Žerjavić N. Suvremeni pristup dijagnostici i liječenju najčešćih reumatskih bolesti. Zagreb: Medicinska naklada;2019.

25. Dürrigl T, Vitulić V. Reumatologija. Zagreb: Jugoslavenska medicinska naklada;1997.

26. Vrhovac B. i sur. Interna medicina,4.izd. Zagreb: Ljevak;2008, str.1371-8.

27. Jajić I. Klinička reumatologija. Zagreb: Školska knjiga;1980.

28.Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, i sur. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010;62(9):2569-81.

29. Felson D. Defining remission in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2012;71(Suppl 2):86-8.

30. Breedveld F, Han C, Bala M. Baseline joint damage is a significant predictor of improvement in physical function in RA patients after treatment. Ann Rheum Dis 2003;62(Suppl 1):173.

31. Novak S, Tatjana Z, Ravlić-Gulan J. Liječenje reumatoidnog artritisa. Medicina fluminensis. 2012;4:414-21.

32. Emery P, Breedveld FC, Dougados M. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis : evidence based development of clinical guide. Ann Rheum Dis 2002;61:290-7.

33. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, i sur. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2010;69:964-75.

34. Weinblatt ME, Polisson R, Blotner SD. The effects of drug therapy on radiographic progression of rheumatoid arthritis: results of a 36-week randomized trial comparing methotrexate and auranofin. Arthritis Rheum 1993;36:613-9.

35. Hoekstra M, van Ede AE, Haagsma (eds). Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003;62:423-6.

36. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R, Dougados M, Kvien TK, Mola EM, i sur. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2010;69:1004-9.

37. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatology 2000;39:655-65.

38. O¢Dell JR, Leff R, Paulsen G. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine or a combination of all three medications. Arthritis Rheum 2002;46:1164-70.

39. Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Smolen JS, i sur. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2010;69:1010-4.

40. Babić-Naglić Đ. Liječenje reumatoidnog artritisa. Reumatizam. 2014;61:55-9.

41. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM. A comparasion of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000;43: 1586-92.

42. Kavanaugh AF. Anti-tumor necrosis factor αmonoclonal antibody therapy for rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1998;24:593-614.

43. Lipsky PE, van der Heijde DMFM, St Clair EW. Infliximab and metotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. N Engl J Med 2000,343:1594-602.

44. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D i sur. Chartash EK Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). J Rheumatol 2003;30:2563-71.

45. Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2010;1: CD008341.

46. Popović-Grle S, Babić-Naglić D. Diagnostics of latent tuberculosis (TB) in adult vaccinated patients (BCG) in Croatia before introduction of tumor necrosis factor antagonist therapy. Reumatizam 2008;55:31-5.

47. Choy E. Inhibiting interleukin-6 in rheumatoid arthrits. Curr Rheumatol Rep 2008;10:413-7.

48. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ i sur. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. Ann Rheum Dis 2010;69:88-96.

49. Dougados M, Huizinga T, Sheeran T, Tak P, Conaghan P, Navarro-Sarabia T i sur. Tocilizumab (TCZ) plus methotrexate (MTX) does not have superior clinical efficacy to TCZ alone in patients with inadequate response to MTX: 24-week results of the ACT-RAY study. Ann Rheum Dis 2011;70(Suppl 3):73.

50. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC i sur. REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthritis Rheum. 2006;54:2793-806.

51. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC i sur. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. Ann Rheum Dis 2009;68:216–21.

52. Mitrović J, Morović-Vergles J, Martinović Kaliterna D, Anić B , Babić-Naglić Đ, Grazio S, i sur. Prijedlog preporuka Hrvatskog reumatološkog društva za liječenje bolesnika s reumatoidnim artritisom biološkim i ciljanim sintetskim lijekovima, 2017. Reumatizam 2017;64(2):65–70

53. Babić-Naglić Đ i sur., Fizikalna i rehabilitacijska medicina. Zagreb: Medicinska naklada;2013.

54. Demoulin C, Vanderthommen M. Cryotherapy in rheumatic diseases. Joint Bone Spine 2012;79(2):117-8.

55. Guillot X, Tordi N, Mourot L, Demougeot C, Dugué B, Prati C, Wendling D. Cryotherapy in inflammatory rheumatic diseases: a systematic review. Expert Rev Clin Immunol. 2014;10(2):281-94.

56. Korman P, Straburzyńska-Lupa A, Romanowski W, Trafarski A. Temperature changes in rheumatoid hand treated with nitrogen vapors and cold air. Rheumatol Int. 2012;32(10):2987-92.

57. Jastrząbek R, Straburzyńska-Lupa A, Rutkowski R, Romanowski W. Effects of different local cryotherapies on systemic levels of TNF-α, IL-6, and clinical parameters in active rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2013;33(8):2053-60.

58. Guillot X, Tordi N, Mourot L, Demougeot C, Dugué B, Prati C, Wendling D. Cryotherapy in inflammatory rheumatic diseases: a systematic review. Expert Rev Clin Immunol. 2014;10(2):281-94.

59. Albrecht K, Albert C, Lange U, Müller-Ladner U, Strunk J. Different effects oflocal cryogel and cold air physical therapy in wrist rheumatoid arthritisvisualised by power Doppler ultrasound. Ann Rheum Dis. 2009;68(7):1234-5

60. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, Sayer AA. A review of the measurment of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. Age Ageing. 2011;40(4):423-9.

9.ŽIVOTOPIS

Zovem se Emina Hrkić. Rođena sam u Sisku 21.09.1995. godine.

Pohađala sam osnovnu školu u Zavidovićima (BiH), koju sam završila 2009. godine s odličnim uspjehom kao učenica generacije. Završila sam gimnaziju u Žepču (BiH) 2013. godine, također s odličnim uspjehom kao učenica generacije. Tijekom osnovnoškoskog i srednjoškolskog obrazovanja sudjelovala sam na brojnim natjecanjima (matematika, fizika i engleski jezik). Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2013. godine, a kao redovna studentica upisujem šestu studijsku godinu u akademskoj godini 2018./2019. Tijekom studija bila sam demonstratorica iz predmeta anatomija. Završila sam Tečaj osnovnog održavanja života uz korištenje automatskog vanjskog defibrilatora Europskog vijeća za reanimatologiju. Služim se engleskim jezikom.