



UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET



**UTICAJ RAZLIČITIH TERAPIJSKIH  
MODALITETA, CITOKINA I AKTIVNOSTI BOLESTI  
NA BIHEVIORALNI STATUS BOLESNIKA SA  
REUMATOIDNIM ARTRITISOM**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor:

Prof. dr Tatjana Ilić

Kandidat:

Sonja Golubović

Novi Sad, 2022. godine

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА<sup>1</sup>

Врста рада:	Докторска дисертација
Име и презиме аутора:	Соња Голубовић
Ментор (титула, име, презиме, звање, институција):	Проф. др Татјана Илић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду
Наслов рада:	Утицај различитих терапијских модалитета, цитокина и активности болести на бихевиорални статус болесника са реуматоидним артритисом
Језик публикације (писмо):	Српски (латинично писмо)
Физички опис рада:	Унети број: Страница: 116 Поглавља: 7 Референци: 233 Табела: 30 Слика: 9 Графикона: 4 Прилога: -
Научна област:	Медицина
Ужа научна област (научна дисциплина):	Интерна медицина (Нефрологија и клиничка имунологија)
Кључне речи / предметна одредница:	реуматоидни артритис; депресија; функционални статус; квалитет сна; умор; терапија; биолошка терапија; цитокини; тумор некрозис фактор алфа; интерлеукин 6; анкете и упитници;
Резиме на језику рада:	<b>Увод:</b> Реуматоидни артритис (РА) је хронична прогресивна системска болест коју карактерише симетрични перзистирајући синовитис периферних зглобова. Патолошки процес, праћен упалом и последичним уништавањем хрскавице и костију, прате у даљем току оштећења различитих ткива укључујући тетиве, лигаменте и крвне судове. Реуматоидни артритис могу да прате и ванзглобне манифестације које представљају факторе лоше прогнозе. Забележена је инциденца од приближно 3 случаја на 10000 становника, а стопа преваленције износи од 0,46% - 1%. Многи од одговора имуног система који су повезани са РА су повезани са депресивном симптоматологијом која је код ових пацијената вишеструко чешћа него у општој популацији. Однос између депресије и РА је мултифакторски било да је депресија посредована социоекономским факторима везаним за РА или је последица бола, функционалних ограничења или је повезана са дејством проинфламаторних цитокина. Ова хронична аутоимуна болест коју карактерише постепено погоршање функције зглобова може довести до смањења адаптивних способности особе, самим тим се смањује квалитет живота, а губитак функционалности умањује њихове радне способности. Главни циљ лечења РА је

<sup>1</sup> Аутор докторске дисертације потписао је и приложио следеће Обрасце:

5б – Изјава о ауторству;

5в – Изјава о истоветности штапане и електронске верзије и о личним подацима;

5г – Изјава о коришћењу.

Ове Изјаве се чувају на факултету у штапаном и електронском облику и не кориче се са тезом.

	<p>заустављање упале, ублажавање симптома, спречавање оштећења зглобова и органа, побољшање физичког функционисања и спречавање или смањење дугорочних компликација. Оптимално лечење пацијената са РА састоји се од интегрисаног приступа који укључује нефармаколошку и фармаколошку терапију. Примена небиолошких и биолошких DMARD, било као монотерапија или у комбинованој терапији, представља најважнију меру у успешном лечењу РА. Наводи се да депресија смањује одговор на биолошку терапију код РА и може или појачати бол или саму активност болести или смањити вероватноћу за ремисију РА.</p> <p><b>Циљ:</b></p> <p>Циљ 1. Испитати учесталост и степен депресивне симптоматологије код болесника са РА.</p> <p>Циљ 2. Испитати повезаност серумских нивоа TNF-<math>\alpha</math> и IL-6 са појавом и степеном депресивне симптоматологије код болесника са РА.</p> <p>Циљ 3. Испитати повезаност серумских нивоа TNF-<math>\alpha</math> и IL-6 са функционалним статусом, степеном активности болести, степеном умора и квалитетом сна код болесника са РА.</p> <p>Циљ 4. Упоредити утицај различитих терапијских приступа (конвенционални синтетски лекови који модификују ток болести и биолошки лекови који модификују ток болести) примењених у третману болесника са РА на степен активности болести, функционални статус, степен хроничног умора, квалитет сна и степен депресивне симптоматологије.</p> <p>Циљ 5. Упоредити утицај различитих биолошких лекова (TNF-<math>\alpha</math> инхибитори и IL-6 рецептор антагонисти) на функционални статус болесника и учесталост депресивне симптоматологије.</p> <p><b>Материјали и методе:</b> Истраживање је спроведено као студија пресека, проспективног карактера и обухватила је 84 болесника који су били хоспитализовани или се амбулантно прате на Клиници за нефрологију и клиничку имунологију, Универзитетског Клиничког центра Војводине. Од укупног броја испитаника женског пола је било 95,2%, док је преосталих 4,8 % испитаника било мушког пола. Старост се кретала у интервалу од 19-75 година, при чему је просечна старост целокупног узорка износила M=53,19 година (SD=13,09). Код свих болесника је претходно постављена дијагноза РА према критеријумима Америчког колеџа за реуматологију и Европске лиге против реуматизма.</p> <p>Сви болесници су испитивани у односу на присуство и степен депресивне симптоматологије коришћењем стандардизованог упитника Бекова скала депресивности (Beck Depression Inventory – BDI), функционалног статуса употребом Упитника о процени здравственог стања-индекс онеспособљености (HAQ-QI), степена хроничног умора коришћењем Упитника за процену замора у хроничним болестима (FACIT-F- Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue), квалитета сна путем Питсбуршког индекса квалитета спавања (Pittsburgh Sleep Quality Index – PSQI) и степена активности болести кроз Индекс активности болести који инкорпорира седиментацију еритроцита (Disease Activity Score-28 for Rheumatoid Arthritis with ESR -DAS28-ESR), Индекса активности болести који инкорпорира CRP - DAS28-CRP индекс, и Клинички индекс активности болести (Clinical Disease Activity Index- CDAI). Такође је једнократно одређена концентрација IL-6 и TNF-<math>\alpha</math> у серуму свих болесника који су најмање 6 месеци од момента укључивања у истраживање на стабилним дозама актуелне терапије (искључиво конвенционалним синтетским лековима који модификују ток болести или комбинацијом ових лекова са биолошким леком који се испитује).</p> <p><b>Резултати:</b> Од целокупног узорка, 82% оболелих од РА је било серопозитивно, а од придружених болести, као најчешћи коморбидитет је навођена хипертензија, која је присутна код око 31% испитаника. Без коморбидитета је било око 30% испитаног узорка. Просечна дужина трајања болести износи M=12,74 године (SD=7,38). Када су у питању конвенционални системски лекови највећи проценат испитаника користи</p>
--	--

метотрексат (око 47%), док у врло сличном проценту узимају сулфасалазин и антимальарик. Њих око 18% не узима конвенционалну терапију. Најфреквентнија терапија из групе биолошке према добијеним подацима је терапија која укључује TNF- $\alpha$  инхибиторе, а коју добија око 48% испитаника, наспрам 33% који добијају IL-6 рецептор антагонисте. Из групе испитаника која се лечи биолошким лековима, један медикамент узима око 84% испитаних, док преосталих 16% узима два. Када је у питању дужина трајања актуелне биолошке терапије она у просеку износи  $M=5,37$  година, док је распон коришћења од 0,5 до 12 година. Јутарњу укоченост као симптом нема око 40% испитаних. У односу на категорије укупног скорa на *Индексу активности болести*, може се уочити да је у ремисији око 40% испитаног узорка, док када је болест активна, највећи проценат испитаника има умерен степен активности болести 42%. Према другом показатељу активности болести, *Клиничком индексу активности болести - CDAI*, у ремисији је око 18% испитаног узорка, а највећи број испитаника се налази у категоријама умереног и ниског степена активности болести (редом, 36% и 40%). Према *Упитнику о процени здравственог стања* највећи проценат испитаника припада категорији која функционише без ограничења (око 60%), а затим следи категорија умерено ограниченог функционисања (око 34%). Процене активности болести на основу CRP и SE статистички се значајно разликују те је вредност DAS28 скорa већа у случају када се у процени користи SE у односу на процену у којој се користи CRP параметар. Највећи проценат испитаника нема симптоме депресије (75%) процењене *Бековом скалом депресије*. С друге стране, међу онима који испољавају симптоме депресије релативно уједначен број испитаника испољава знаке благе депресије и депресије која се по интензитету сврстава у сметње умереног степена (13% и 11%). У односу на категорије укупног скорa на *Бековој скали анксиозности*, може се уочити да највећи проценат испитаних, њих око 82%, припада категорији ниске анксиозности, док око 2% испитаних извештава о високом степену присутне анксиозности. Највећи проценат испитаника (47%) припада категорији умереног степена замора односно екстремног замора (34%). Највећи проценат испитаника (70%) наводи симптоме који их сврставају у категорију лошег квалитета сна. Бележи се статистички значајна корелација позитивног смера и високог интензитета ( $r=0,842$  и  $r=0,634$ ) између серумског нивоа интерлеукина 6 и степена депресивности и анксиозности. Постоје статистички значајне корелације које су по интензитету високе (0,535 до 0,732) док су по смеру и позитивне и негативне између висине серумског нивоа интерлеукина 6 и различитих параметара који се тичу степена активности болести, степена умора и квалитета сна. Испитаници који имају умерен и висок степен активности болести, умерено и тешко ограничење функционисања, лош квалитет сна имају више вредности фактора некрозе тумора алфа. С друге стране, испитаници који имају лак замор процењен FACIT упитником имају више вредности тумор некрозис фактора алфа. Статистички значајне разлике постоје између испитаника који узимају конвенционалну терапију са додатком TNF- $\alpha$  инхибитора у односу на испитанике који узимају конвенционалну терапију са додатком IL-6 рецептор антагониста. Особе које имају присутне симптоме депресивности имају виши ниво активности болести, виши ниво онеспособљености, као и већи број болних зглобова, виши степен бола процењен од стране пацијента и лекара. Све добијене разлике говоре у прилог томе да особе које имају присутне симптоме депресивности имају виши ниво активности болести, већи степен анксиозности, лошији квалитет сна и виши степен хроничног умора у односу на пацијенте који немају депресију у оквиру клиничке слике. У предвиђању исхода депресивности значајни предиктори показали су се DAS 28 CRP ( $p=0,009$ ) и дужина трајања болести ( $p=0,025$ ).

**Закључак:** Резултати овог истраживања показују да највећи број пацијената са РА (75%) нема симптоме депресије процењене помоћу BDI

	<p>упитника, док је код преосталих испитаника подједнако заступљена блага депресија и депресија умереног интензитета. Хронични замор, умереног степена има скоро половина испитаника. Чак две трећине испитаника има лош квалитет сна, а једна трећина испитаника има умерени степен онеспособљености. Највећи број испитаника пријављује низак степен анксиозности. Пацијенти који имају доказано присуство депресивне симптоматологије имају виши степен активности болести, већи степен анксиозности, лошији квалитет сна и виши степен хроничног умора и онеспособљености. Присуство депресивне симптоматологије код пацијената са РА повезано је са већим бројем болних зглобова, вишим степеном бола израженим на визуелно аналогној скали како од стране пацијента, тако и од стране лекара.</p> <p>Дужина трајања болести и степен активности болести исказан кроз DAS-28 CRP представљају могуће предикторе настанка депресивне симптоматологије код пацијената са РА. Постоји повезаност између вредности IL-6 и TNF-<math>\alpha</math> у серуму са степеном депресивне симптоматологије. Повишене серумске вредности IL-6 и TNF-<math>\alpha</math> повезане су такође са већим степеном активности болести, присуством анксиозности, израженијим умором, смањеном функционалношћу и лошијим квалитетом сна. Терапија конвенционалним синтетским лековима који модификују ток болести се показала једнако ефикасном у односу на биолошку у погледу контроле степена активности болести, функционалног статуса, умора и појаве депресивне симптоматологије. Примена IL-6 рецептор антагониста и TNF-<math>\alpha</math> инхибитора у лечењу пацијената са РА доводи до постизања бољег функционалног статуса, смањења хроничног умора, бољег квалитета сна, мањег степена како депресивне симптоматологије тако и анксиозности, и смањења активности основне болести. У односу на тип биолошке терапије IL-6 рецептор антагонисти су се показали ефикаснијим у контроли основне болести, остваривању бољег функционалног статуса, мањег степена хроничног умора, бољег квалитета сна и ређе појаве депресивне симптоматологије у односу на TNF-<math>\alpha</math> инхибиторе.</p>
Датум прихватања теме од стране надлежног већа:	14. 09. 2021.
Датум одбране: (Попуњава одговарајућа служба)	
Чланови комисије: (титула, име, презиме, звање, институција)	Председник: Члан: Члан: Члан:
Напомена:	

UNIVERSITY OF NOVI SAD

FACULTY OF MEDICINE

KEY WORD DOCUMENTATION<sup>2</sup>

Document type:	Doctoral dissertation
Author:	Sonja Golubović
Supervisor (title, first name, last name, position, institution)	Prof.dr Tatjana Ilić, Full Professor, Medical faculty Novi Sad, University of Novi Sad
Thesis title:	The influence of different therapeutic modalities, cytokines and disease activity on behavioral status of patients with rheumatoid arthritis
Language of text (script):	Serbian language (latin script)
Physical description:	Number of: Pages: 116 Chapters: 7 References: 233 Tables: 30 Illustrations: 9 Graphs: 4 Appendices: -
Scientific field:	Medicine
Scientific subfield (scientific discipline):	Internal Medicine (Nephrology and clinical immunology)
Subject, Key words:	Rheumatoid Arthritis; Depression; Functional Status; Sleep Quality; Fatigue; Therapeutics; Biological Therapy; Cytokines; Tumor Necrosis Factor-alpha; Interleukin-6; Surveys and Questionnaires
Abstract in English language:	<b>Introduction:</b> Rheumatoid arthritis is a chronic progressive systemic disease characterized by symmetrical persistent synovitis of peripheral joints. The pathological process accompanied by inflammation and consequent destruction of cartilage and bones is followed, in further course, by damage to various tissues, including tendons, ligaments and blood vessels. Rheumatoid arthritis can be accompanied by extra-articular manifestations, which are poor prognostic factors. An incidence of approximately 3 cases per 10,000 inhabitants was recorded, and the prevalence rate was 0.46% - 1%. Many of the immune system responses which occur in RA, are associated with depressive symptoms that are much more common in these patients than in the general population. The relationship between depression and RA was multifactorial, on the one hand that depression is mediated by socioeconomic factors related to RA and could be a consequence of pain, functional limitations, or is associated with the action of proinflammatory cytokines. This chronic autoimmune disease, which is characterized by a gradual deterioration of joint function, can lead to a decrease in the adaptive abilities of persons, thus reducing the quality

<sup>2</sup> The author of doctoral dissertation has signed the following Statements:

56 – Statement on the authority,

5B – Statement that the printed and e-version of doctoral dissertation are identical and about personal data,

5r – Statement on copyright licenses.

The paper and e-versions of Statements are held at the faculty and are not included into the printed thesis.

of life, whereby the loss of functionality reduces their working abilities. The main goal of RA treatment is to stop inflammation, alleviate symptoms, prevent damage to joints and organs, improve physical functioning and prevent or reduce long-term complications. The optimal treatment of patients with RA consists of an integrated approach that includes non-pharmacological and pharmacological therapy. The use of non-biological and biological DMARDs, whether as monotherapy or in combination therapy, is the most important action in the successful treatment of RA. Depression is said to reduce the response to biologic therapy in RA and may either increase pain or disease activity itself or reduce the likelihood of RA remission.

**The goal:**

Objective 1. To examine the frequency and degree of depressive symptoms in patients with RA.

Objective 2. To investigate the association of serum levels of TNF- $\alpha$  and IL-6 with the occurrence and degree of depressive symptoms in patients with RA.

Objective 3. To investigate the association of serum levels of TNF- $\alpha$  and IL-6 with functional status, degree of disease activity, degree of fatigue and quality in patients with RA.

Objective 4. To compare the impact of different therapeutic approaches (conventional synthetic drugs that modify the course of the disease and biological drugs that modify the course of the disease) used in the treatment of patients with RA on disease activity, functional status, chronic fatigue, sleep quality and depressive symptoms.

Objective 5. Compare the influence of different biological drugs (TNF- $\alpha$  inhibitors and IL-6 receptor antagonists) on the functional status of patients and frequency of depressive symptoms.

**Materials and methods:** The study was conducted as a cross-sectional study, prospective in nature and included 84 patients who were hospitalized or monitored on an outpatient basis at the Clinic of Nephrology and Clinical Immunology, University Clinical Center of Vojvodina. Of the total number of respondents, 95.2% were female, while the remaining 4.8% were male. The age ranged from 19-75 years, with the average age of the entire sample being M = 53.19 years (SD = 13.09). All patients were previously diagnosed with RA according to the criteria of the American College of Rheumatology and the European League Against Rheumatism. All patients were examined for the presence and degree of depressive symptomatology using the standardized Beck Depression Inventory (BDI), functional status using the Health Assessment Questionnaire (HAQ-QI), chronic fatigue rate using the Assessment Questionnaire. fatigue in chronic diseases (FACIT-F-Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue), sleep quality through the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and the degree of disease activity through the Index of Disease Activity Incorporating Sedimentation Eng. Disease Activity Score-28 for Rheumatoid Arthritis with ESR-DAS28-ESR), the Index of Disease Activity Incorporating CRP - DAS28-CRP Index, and the Clinical Disease Activity Index (CDAI). The serum IL-6 and TNF- $\alpha$  concentrations were also determined singlehanded in all patients who were at least 6 months from the time of enrollment on stable doses of current therapy (exclusively conventional disease-modifying synthetic drugs or a combination of these drugs with a biologics).

**Results:** Of the total sample, 82% of RA patients were seropositive, and of the associated diseases, the most common comorbidity was hypertension, which is present in about 31% of subjects. About 30% of the sample was free of comorbidities. The average duration of the disease was M = 12.74 years (SD = 7.38). When it comes to conventional synthetic drugs which modify the course of the disease, the largest percentage of respondents use methotrexate (about 47%), while a very similar percentage take sulfasalazine and antimalarials. About 18% of them do not take conventional therapy. The most frequent therapy from the biological group according to the obtained data is TNF- $\alpha$  inhibitors, which was received by about 48% of the subjects, compared to 33% who receive IL-6 receptor antagonists. From the group of respondents who are

treated with biological drugs, about 84% of the respondents take one medication, while the remaining 16% take two. When it comes to the duration of current biological therapy, it averages  $M = (5.37 \text{ years})$ , while the range of use is from 0.5 to 12 years. About 40% of respondents do not have morning stiffness as a symptom. In relation to the categories of the total score on the Disease Activity Index, it can be noticed that about 40% of the examined sample is in remission, while, when the disease is active, the largest percentage of respondents has a moderate degree of disease activity 42%. According to the second indicator of disease activity, the Clinical Index of Disease Activity - CDAI, about 18% of the examined sample is in remission, and the largest number of respondents is in the categories of moderate and low degree of disease activity (36% and 40%, respectively). According to the Questionnaire on Health Assessment, the largest percentage of respondents belongs to the category that functions without restrictions (about 60%), followed by the category of moderately limited functioning (about 34%). Estimates of disease activity based on CRP and SE differ statistically significantly, and the value of DAS28 is almost always higher in the case when SE is used in the assessment compared to the assessment in which the CRP parameter is used. The largest percentage of respondents do not have symptoms of depression (75%) as assessed by the Beck Depression Scale. On the other hand, among those who show symptoms of depression, a relatively uniform number of respondents show signs of mild depression and depression, which is classified as moderate in severity (13% and 11%). In relation to the categories of the total score on the Beck anxiety scale, it can be noticed that the largest percentage of respondents, about 82%, belong to the category of low anxiety, while about 2% of respondents report a high degree of anxiety. The largest percentage of respondents (47%) belong to the category of moderate fatigue or extreme fatigue (34%). The highest percentage of respondents (70%) cite symptoms that place them in the category of poor sleep quality. There were statistically significant correlations of positive direction and high intensity ( $r = 0.842$  and  $r = 0.634$ ) between serum interleukin 6 levels and the degree of depression and anxiety. There are statistically significant correlations that are high in intensity (0.535 to 0.732) while in direction both positive and negative between the level of serum interleukin 6 and various parameters concerning the degree of disease activity, fatigue and sleep quality. Subjects who have moderate and high levels of disease activity, moderate and severe limitation of functioning, poor sleep quality, have higher values of tumor necrosis factor alpha. On the other hand, subjects who have mild fatigue assessed by the FACIT questionnaire have higher values of tumor necrosis factor alpha. There are statistically significant differences between subjects taking conventional therapy with the addition of TNF- $\alpha$  inhibitors compared to subjects taking conventional therapy with the addition of IL-6 receptor antagonists. People who have symptoms of depression have a higher level of disease activity, a higher level of disability, as well as a higher number of painful joints, a higher degree of pain assessed by both the patient and the doctor. All the differences suggest that people who have symptoms of depression have a higher level of anxiety activity, poorer quality of sleep and a higher degree of chronic fatigue compared to patients who do not have depression within the clinical picture. DAS28-CRP ( $p=0,009$ ) and disease duration ( $p=0,025$ ) have been identified as significant predictors of depression outcome.

**Conclusion:** The results of this study show that the largest number of patients with RA (75%) do not have symptoms of depression assessed using the BDI questionnaire, while the remaining subjects have equally mild depression and depression of moderate intensity. Almost half of the respondents have chronic fatigue of a moderate degree. As many as two thirds of respondents have poor sleep quality, and one third of respondents have a moderate degree of disability. Most respondents report low levels of anxiety. Patients who have a proven presence of depressive symptoms have a higher degree of disease activity, a higher degree of anxiety, poorer quality of sleep and a higher degree of chronic fatigue and disability. The presence of depressive symptoms in patients with



	<p>RA is associated with a greater number of painful joints, a higher degree of pain expressed on a visually analogue scale by both the patient and the physician.</p> <p>The duration of the disease and the degree of disease activity expressed through DAS-28 CRP are possible predictors of the development of depressive symptoms in patients with RA. There is an association between serum IL-6 and TNF-<math>\alpha</math> values with the degree of depressive symptomatology. Elevated serum levels of IL-6 and TNF-<math>\alpha</math> are also associated with higher disease activity, the presence of anxiety, more pronounced fatigue, decreased functionality, and poorer sleep quality. Therapy with conventional synthetic drugs that modify the course of the disease has proven to be equally effective in relation to biological in terms of controlling the degree of disease activity, functional status, fatigue and the occurrence of depressive symptoms, better functional status, reduction of chronic fatigue, better quality of sleep, lower degree of both depressive symptoms and anxiety, and reduced activity of the underlying disease. Compared to the type of biological therapy, IL-6 receptor antagonists have been shown to be more effective in controlling the underlying disease, achieving better functional status, lower chronic fatigue, better sleep quality and less frequent depressive symptoms compared to TNF-<math>\alpha</math> inhibitors.</p>
Accepted on Scientific Board on:	14. 09. 2021.
Defended: (Filled by the faculty service)	
Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution)	President: Member: Member: Member:
Note:	

*Veliku zahvalnost dugujem mentorki prof. dr Tatjani Ilić na pomoći tokom doktorskih studija i izradi ove doktorske disertacije.*

*Takođe, zahvalna sam Klinici za nefrologiju i kliničku imunologiju, Univerzitetskog Kliničkog centra Vojvodine na pruženoj mogućnosti da istraživanje bude sprovedeno do kraja, kao i svojim kolegama koji su pomogli i aktivno učestvovali u istraživanju.*

*Zahvaljujem se mojoj porodici na podršci, razumevanju i beskrajnom strpljenju.*

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Definicija reumatoidnog artritisa .....	1
1.2. Epidemiologija reumatoidnog artritisa.....	2
1.3. Progresija bolesti i klinička slika .....	4
1.4. Etiologija i patogeneza reumatoidnog artritisa.....	11
1.5. Citokini.....	15
1.6. Proinflamatorni citokini u reumatoidnom artritisu.....	17
1.7. Faktor nekroze tumora $\alpha$ .....	19
1.8. Interleukin 1 .....	21
1.9. Interleukin 6 .....	22
1.10. Terapijski modaliteti .....	23
1.11. Kvalitet života obolelih od reumatoidnog artritisa.....	32
1.12. Reumatoidni artritis i depresija .....	33
2. PREDMET I CILJ ISTRAŽIVANJA .....	37
2.1. Predmet istraživanja .....	37
2.2. Cilj istraživanja .....	38
2.3. Hipoteze .....	39
3. MATERIJAL I METODE .....	40
3.1. Mesto i vreme istraživanja, .....	40
3.2. Uzorak .....	40
3.3. Primenjeni instrumenti .....	41
4. Statistička obrada podataka.....	46
5. REZULTATI.....	47

6. DISKUSIJA .....	80
6.1. Analiza sociodemografskih karakteristika uzorka .....	80
6.2. Analiza funkcionalnih i bihevioralnih karakteristika uzorka .....	83
6.2.1. <i>Nivo aktivnosti bolesti</i> .....	83
6.2.2. <i>Nivo funkcionisanja obolelih</i> .....	86
6.2.3. <i>Umor</i> .....	87
6.2.4. <i>Kvalitet sna</i> .....	89
6.3. Diskusija po hipotezama .....	89
7. ZAKLJUČAK .....	101
8. LITERATURA .....	103

# 1. UVOD

## 1.1. Definicija reumatoidnog artritisa

Reumatoidni artritis (RA) je imunološki posredovano inflamatorno oboljenje koje karakteriše, po pravilu, simetrični perzistirajući sinovitis perifernih zglobova (1, 2). Procenjuje se da 0,4-1% svetske populacije boluje od ove bolesti, s tim da je prevalenca reumatoidnog artritisa 1,16% kod žena i 0,44% kod muškaraca (3-5). Ova bolest pogađa diartrodijalne zglobove, prvenstveno male zglobove šaka i stopala. Zapaljenski proces karakteriše infiltracija inflamatornih ćelija u sinoviju zglobova i posledično uništavanje hrskavice i kostiju koje započinje hiperplazijom sinovijalnih ćelija i aktivacijom endotelnih ćelija. Kod većine bolesnika upalom su zahvaćeni i drugi organi i sistemi. Rani znaci bolesti su otok i bol proksimalnih interfalangealnih i metakarpofalangealnih i metatarzofalangealnih zglobova. Kako bolest napreduje bivaju zahvaćeni i drugi zglobovi poput kolena, lakta i skočnog zgloba što sve utiče na kvalitet života ovih bolesnika. Budući da se radi o sistemsnoj bolesti, RA se može manifestovati kao vanzglobna bolest, koja zahvata druge organe te se javljaju kardiološke, kožne, oftalmološke, neurološke, bubrežne i gastrointerstinalne manifestacije bolesti (6). Većina pacijenata ima hronični fluktuirajući tok bolesti koji, ako se ne leči, može da rezultuje progresivnim oštećenjem zglobova, deformacijom, invaliditetom i skraćanjem životnog veka.

Patogeneza uključuje multiple faktore poput inflamatornog porekla RA, genetskih faktora i faktora okruženja. Međutim, do sada ni jedan od ovih faktora nije prihvaćen kao vodeći uzročnik RA. Budući da se radi o bolesti koja nema jedinstven etiološki faktor Stanich (7) smatra da je stanje koje se trenutno dijagnostikuje kao RA u stvarnosti zajednička krajnja tačka za niz različitih polaznih tačaka, a ne jedna jedinstvena bolest. Ovakav pogled na nastanak i razvoj RA ima značajnog udela u planiranju budućih istraživanja i pronalaženju odgovarajućeg terapijskog modaliteta.

Iako prva naučna razmatranja i opisi RA datiraju od početka devetnaestog veka, opisom RA koji je dao Landre-Beauvais, sama bolest je nesumnjivo daleko starija od svog zvaničnog kliničkog opisa. Reumatoidni artritis jedna je od najstarijih poznatih bolesti čovečanstva. Erozivni artritis opisan je na skeletima koji potiču iz severne Amerike starim preko 6500 godina, dok se takve promene na skeletima iz Evrope i ostalih kontinenata beleže

nešto kasnije. Pretpostavka je da je bolest prvo bila dominantna kod starijih ljudi američkog kontinenta, a proširila se na druge kontinente migracijom i doseljavanjem stanovništva. Najranije podatke o RA nalazimo u nemedicinskim izvorima kao što su slikarstvo i književnost (8). Stanich i saradnici, pozivajući se na druge autore daju primer da su kliničke manifestacije RA prisutne kod ljudi prikazanih na slikama iz 16. veka, koje prikazuju abnormalnosti prstiju i šaka slične onima karakterističnim za RA. Navode i podatak da RA postoji u Severnoj Americi 3000 godina ili više ali je zbog preklapanja sa drugim bolestima bila pogrešno dijagnostikovana (7). I danas, pošto RA pogađa oko 1% odrasle populacije, ova niska prevalenca vodi ka tome da lekari nisu često u prilici da se susreću sa ovim oboljenjem te imaju malo iskustva sa dijagnozom ili lečenjem ove bolesti.



Slika 1. Reumatoidni artritis nije moderna bolest

Naziv slike: Mary Cassatt „Mlada žena veze u bašti“ Musée d'Orsay, Paris, France (<https://www.wikiart.org/en/mary-cassatt/young-woman-sewing-in-the-garden-1882>; pristupljeno 01.06.2021.)

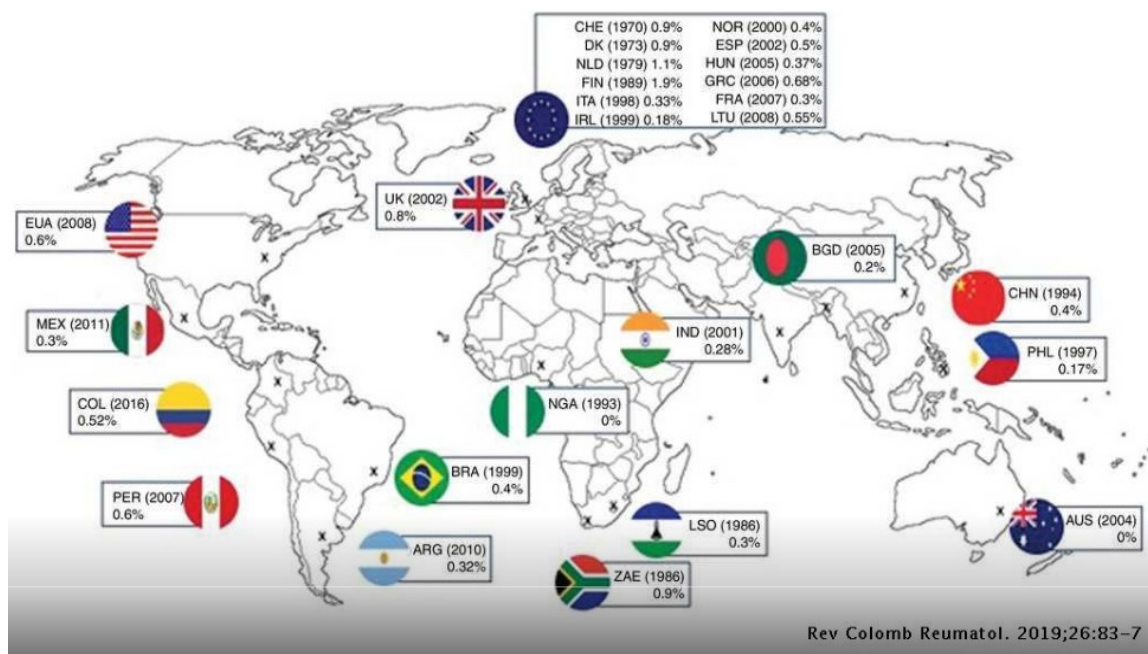
## 1.2. Epidemiologija reumatoidnog artritisa

Nedavne epidemiološke studije pokazuju da su najpouzdanije procene incidence, prevalencije i mortaliteta u RA one izvedene iz populacionih studija. Iako se RA pojavljuje, i utiče na sve populacije, ogromna varijabilnost rezultata različitih studija širom sveta rezultat je geografske i etničke promenljivosti. U opštoj populaciji frekvencija RA je relativno konstantna, a postojeća heterogenost u ispoljavanju objašnjena je razlikama u pojedinim geografskim regionima sveta i razlikama u metodologiji istraživanja. Zabeležena je incidenca od približno 3 slučaja na 10000 stanovnika, a stopa prevalencije iznosi od 0,46% - 1%. Veća zastupljenost navodi se u nekim američkim Indijanskim grupama gde iznosi 5-

6%, za razliku od populacije iz regije Kariba gde je učestalost mnogo manja, dok najniži nivo odgovara istočnim zemljama poput na primer seoske zajednice na ostrvu Kinmen u Kini, sa prevalencijom od 0,3% (3, 9, 10).

Prema podacima Ministarstva zdravlja Republike Srbije u Republici Srbiji u periodu od 2007. do 2011. godine bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva bile su na sedmom mestu najčešćih oboljenja, povreda i stanja lečenih u bolnicama, sa stopom hospitalizacije 9 muškaraca i 16 žena na 1.000 stanovnika. Po učestalosti su treći razlog obraćanja lekaru sa ukupnom stopom obolevanja 152 na 1.000 stanovnika, a za RA 7 na 1.000 stanovnika (11).

Najveća incidenca obolevanja je u dobi od 40-60 godina života sa tendencijom da se sa godinama povećava (1-3). U odnosu na pol žene obolevaju 3 puta češće nego muškarci. Takođe, one uprkos sličnom radiološkom stepenu promena na zglobovima imaju veći stepen aktivnosti bolesti, izraženiju bol i lošije opšte zdravstveno stanje u odnosu na muškarce (12).



Slika 2. Rasprostranjenost RA u raznim zemljama širom sveta (9).

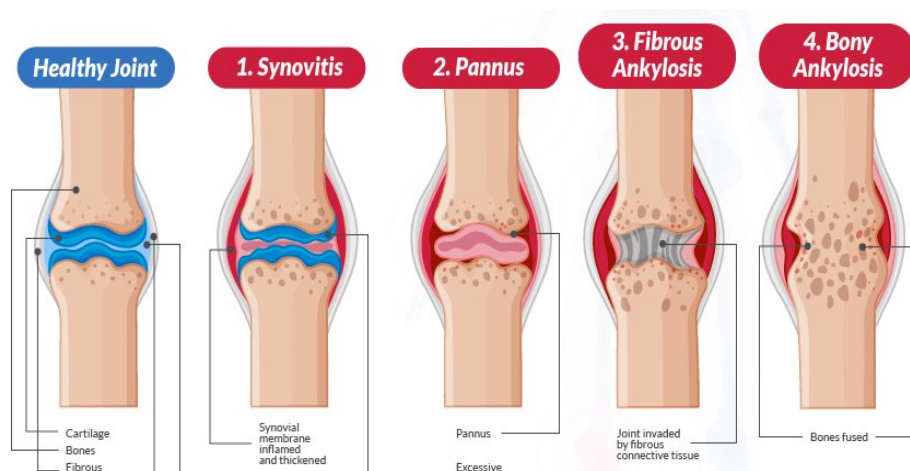
### 1.3. Progresija bolesti i klinička slika

Reumatoidni artritis je hronična progresivna sistemska bolest koja pogađa uglavnom diartrodijalne zglobove, a može da zahvati mnoga tkiva i organe. Njeno osnovno obeležje je prisustvo bola i ukočenosti, dominantno perifernih zglobova, što je praćeno i njihovim otokom. Iako je uzrok nepoznat imuni odgovor u vidu abnormalne imunološke reakcije pokreće lanac događaja koji kulminiraju hroničnim inflamatornim poremećajem. Pre jasne kliničke manifestacije bolesti prethodi faza razvoja prvih simptoma koji će kasnije napredovati u jasnu kliničku manifestaciju RA. Ova rana faza RA nije univerzalna. Obično počinje slabošću, temperaturom, hroničnim zamorom i izazvana je interakcijom agenasa i genetskih faktora koji dalje izazivaju imunološki odgovor u vidu proizvodnje antitela kao što su reumatoidni faktor (RF) i antitela na ciklični citrulinirani peptid (anti-CCP). Nakon toga dolazi do artralgijske bez ikakvih kliničkih dokaza o artritisu da bi usledio razvoj artritisa u jednom ili više zglobova (13). Artritis se u ovoj fazi naziva palindromski reumatizam za koji je karakteristična pojava monoartritisa kao i nagli bolovi koji se javljaju u jednom zglobovima i gube se posle par dana. Oko 50% pacijenata koji imaju palindromski reumatizam razvijaju punu kliničku sliku RA (14). U ovoj pretkliničkoj fazi imunološki odgovor najčešće prate ubrzana sedimentacija eritrocita te povišene vrednosti C-reaktivnog proteina i reumatoidnog faktora.

Sledeća faza je praćena upalom i zadebljanjem sinovijalne membrane pri čemu još uvek nema promena na zglobovima i tetivama. Ova faza praćena je oticanjem, ukočenošću u jutarnjim časovima, povećanom toplinom i osetljivošću proksimalnih zglobova prstiju. Na rentgenskom snimku pokazuje se otok mekih tkiva i periartikularna osteoporoza. Treća faza bi bila faza destrukcije u kojoj perzistentna upala uzrokuje uništavanje zglobova i tetiva. Erozije zglobne hrskavice i kosti praćene su stvaranjem granulacijskog tkiva i osteoklastičnom resorpcijom. Manje od polovine svih pacijenata sa RA pokazuje vanzglobne simptome, uključujući reumatoidne čvoriće, koji su potkožne granulomatozne lezije sa centralnom fibrinoidnom nekrozom okružene slojem histiocita (7). Kretanje zglobova postaje ograničeno. Na rentgenskom snimku i ultrazvuku mogu se videti izolovane rupturi tetiva na zglobovima, pojava marginalnih erozija i suženje zglobnog prostora posebno u proksimalnim zglobovima šaka i stopala. Poslednju fazu deformacije prati razaranje zgloba, što je vidljivo i na rentgenskom snimku, kao i istežanje kapsule zgloba te pucanje tetiva. Akutni bol sinovitisa zamenjuje se stalnim bolovima u zglobovima, prisutni su



karakteristični „reumatoidni deformiteti“. Funkcija zglobova je sve više poremećena pa je potrebna pomoć u aktivnostima svakodnevnog života (Slika 3).



Slika 3. Faze u razvoju RA

Klinički znaci koji pobuđuju sumnju na RA prate faze progresije bolesti. Klinički nalaz karakterišu znaci upale zgloba poput otoka, osetljivosti na dodir, povišene temperature, teškoće u ostvarivanju pune amplitude pokreta u zglobu. Ove manifestacije prati bol i jutarnja ukočenost zglobova koja traje najmanje pola sata. Osećaj jutarnje ukočenosti i ukočenost nakon mirovanja karakteristični su za aktivni fazu bolesti, a često se jutarnja ukočenost može koristiti u gruboj proceni aktivnosti bolesti. Simptomi se najčešće javljaju najpre na malim zglobovima šaka i stopala, sa relativno simetričnom raspodelom, pri čemu su najčešće pogođeni metakarpofalangealni i proksimalni interfalangealni i metatarzofalangealni zglobovi. Razlikujemo nekoliko kliničkih formi zahvatanja zglobova pri čemu u simetričnom poliartritisu bolest simetrično pogađa zglobove šaka, ručja, stopala. Ovakav oblik bolesti prisutan je kod oko dve trećine obolelih i često je praćen prethodno pomenutim opštim simptomima. Asimetrični oblik bolesti je najčešće u obliku monoartritisa kolena, javlja se kod oko jedne trećine bolesnika i predstavlja značajan dijagnostički problem s obzirom da liči na početnu fazu mnogih drugih zapaljenskih bolesti zglobova. Moguće je postojanje i akutnog poliartritisa koji karakteriše nagli početak bolesti sa visokom temperaturom, uvećanjem limfnih čvorova i slezine. Tenosinovitis se retko javlja kao prva manifestacija bolesti, kao i izolovano zahvatanje pojedinačnih organa. Zbog prisustva bola u aktivnoj fazi bolesti pacijenti drže zglobove u stanju fleksije sa smanjenom pokretljivošću kako bi olakšali sebi tegobe i smanjili istežanje zglobne kapsule. Promene koje se dešavaju na zglobnim hrskavicama i kostima dovode u krajnjem stadijumu do „reumatoidnih

deformacija“ kao što su ulnarna devijacija, Boutonniere deformacija, usled koje dolazi do gubitka funkcije palca i nemogućnosti pincet hvata, deformacija prstiju u vidu labudovog vrata i čekićastih prstiju usled hiperekstenzije na proksimalnom interfalangealnom zglobu sa fleksijom distalnog interfalangealnog zgloba i konačno ankilozom zglobova (Slika 4). Kičmeni stub uglavnom nije zahvaćen ali se ponekad mogu videti promene na nivou vratne kičme, koje u najtežim slučajevima dovode do atlanto-aksijalne subluksacije. Tok bolesti može biti raznolik ali se najčešće razlikuju tri oblika bolesti. Progresivni tok karakteriše razaranje zahvaćenih zglobova u proseku od 2 do 5 godina, i viđa se kod oko 10% pacijenata. Monocikličan tok se odlikuje stalnom aktivnošću bolesti do perioda oko 3 godine a potom faze poboljšanja bolesti koja se smenjuje u daljem toku sa aktivnom bolesti. Najšeci oblik je policiklični u kojem se smenjuju faze poboljšanja i pogoršanja bez spontanih remisija sa postepenim zahvatanjem novih zglobova i njihovom destrukcijom. Prateće manifestacije mogu biti tenosinovitis kao i generalizovana osteoporoza. Upalu zglobova skoro po pravilu može da prati i mišićna atrofija koja se javlja zbog tendencije pacijenata da smanjuju pokrete zahvaćenog zgloba u aktivnoj fazi bolesti.



Slika 4. Deformiteti šake i prstiju kod reumatoidnog artritisa u kasnoj fazi bolesti

Reumatoidni artritis mogu da prate i vanzglobne manifestacije koje predstavljaju faktore loše prognoze. Najčešće vanzglobne manifestacije su reumatoidni čvorići, atrofija mišića, vaskulitis, plućne manifestacije i mnoge druge. Reumatoidni čvorići se tipično javljaju iznad Ahilove tetive u predelu potiljka i iznad zgloba lakta. Kod najtežih oblika RA može doći do promena na koži u vidu ranica, gangrena ili zahvatanja unutrašnjih organa. Ukoliko dođe do afekcije plućnog parenhima, mogu se videti promene u smislu intersticijske plućne fibroze i promene u vidu nodusa u sklopu Kaplanovog sindroma.

Poremećaji nivoa neutrofilnih granulocita sa uvećanjem slezine, kao i anemija se mogu videti u nekim slučajevima bolesti.

Iako, više od 50 godina unazad, dijagnostički protokol za RA podrazumeva i laboratorijsku detekciju reumafaktora (RF) njegovo prisutvo kao specifičnog markera za RA se i dalje smatra nepouzdanim zbog prisustva RF u opštoj populaciji i kod drugih zaraznih i autoimunih bolesti. Kod približno dve trećine obolelih od RA nalazimo na prisustvo RF (16), ali se njegovo prisustvo registruje i kod 10% zdravih osoba i osoba sa drugim autoimunim poremećajima uključujući Sjogrenov sindrom, sistemski eritemski lupus, mešovitu bolest vezivnog tkiva. Kod 70% obolelih od hroničnog virusnog hepatitisa C detektuje se pozitivan RF (17). Klinički, pad nivoa RF indikator je reakcije pacijenta na primenu relevantne terapije. Većina analiza ukazuje na činjenicu da titar RF najčešće korelira sa težinom bolesti, stoga se visoki titrovi RF ubrajaju u prediktore loše prognoze. Novija istraživanja sugerišu da antitela na citrulinirane proteine mogu biti shvaćena kao koristan i visoko specifičan dijagnostički indikator za RA (7). Za razliku od RF anti-CCP antitela nalazimo u preko 80% obolelih od RA i prilično retko u drugim bolestima i stanjima, te su oni specifična za dijagnostiku RA. Poseban značaj prisustva ovih antitela ogleda se u činjenici da se mogu pojaviti i pre jasne kliničke manifestacije bolesti.

U cilju kliničke procene aktivnosti bolesti u rutinskoj upotrebi je više kompozitnih indeksa za ocenu aktivnosti bolesti. Prema preporuci Evropskog udruženja za borbu protiv reumatizma (EULAR) i Američkog udruženja reumatologa (ACR) kao koristan indikator u proceni aktivnosti bolesti predlaže se Indeks aktivnosti bolesti (eng. Disease Activity Score-28 for Rheumatoid Arthritis DAS28). Prilikom izračunavanja ovog indeksa potrebno je proceniti broj bolnih i otečenih zglobova, vrednost sedimentacije eritrocita kao i pacijentovo viđenje aktivnosti bolesti na skali od 0 do 100 mm. Na osnovu prethodno navedenih parametara izračunava se DAS28 skor, a dobijena numerička vrednost nam govori o stepenu aktivnosti bolesti. Vrednosti DAS28 ispod 2,6 govore o neaktivnoj bolesti, odnosno da je bolest u remisiji. Kada je vrednost DAS28 između 2,6 i 3,2 govorimo o nisko aktivnoj bolesti, vrednosti 3,2 do 5,1 govore u prilog umereno aktivne bolesti a vrednosti DAS28 preko 5,1 govore da je bolest visoko aktivna.

Sledeći indeksi koji se koriste prilikom kliničke procene aktivnosti bolesti jesu EULAR odgovor i ACR kriterijumi. EULAR odgovor predstavljaju kriterijumi koji podrazumevaju klinički i prognostički značajnu procenu aktivnosti bolesti tokom vremena.

Na osnovu postignutog stepena aktivnosti bolesti i postignute promene vrednosti pacijenti se klasifikuju na one sa dobrim i umerenim odgovorom kao i na one koji ne pokazuju odgovor na primenjenu terapiju. Smatra se da pacijenti imaju dobar odgovor ako postignu DAS28 rezultat koji je manji ili jednak 3,2 i koji se smanjio za 1,2 ili više u odnosu na inicijalnu vrednost.

ACR odgovor koji je ustanovljen od strane Američkog koledža za reumatologiju omogućava nam praćenje odgovora na primenjenu terapiju, pri čemu razlikujemo ACR 20, ACR 50 i ACR 70 odgovor. ACR 20 odgovor znači smanjenje bolnih i otečenih zglobova za najmanje 20%, uz najmanje 20% poboljšanja u minimum tri preostale merene aktivnosti. ACR 50, odnosno ACR 70 odgovor podrazumevaju smanjenje od najmanje 50% odnosno 70% u prethodno pomenutim merenjima. Istovremeno, pored kliničke procene aktivnosti bolesti, neophodna je procena radiografske progresije kao i procena funkcionalnog stanja bolesnika i kvaliteta njegovog života. U cilju praćenja radiografske progresije koriste se brojni indeksi i kriterijumi, od kojih su najbitniji Larsen skor i Šarpova metoda, kao i njihove kasnije modifikacije. Larsen skor predstavlja radiografsku metodu skorovanja pojedinačnih zglobova, pri čemu koristi bodovni sistem od 0 do 5. Bodovanje predstavlja u najvećem broju kombinaciju suženja i erozija zgloba, i bazira se na proceni ukupno 32 zgloba, pri čemu maksimalni broj bodova iznosi 160. Na osnovu ukupnog skora, vrši se klasifikacija na ukupno 6 stepena, pri čemu nulti stepen označava normalan nalaz, stepen 1 se karakteriše otokom mekih tkiva i jukstaartikularnom osteoporozom dok dalje stadijume karakteriše prisustvo erozija i destrukcije. Šarpova metoda je prvi bodovni sistem koji je kreiran za procenu postojanja suženja zglobnih prostora u zglobovima šaka, i trenutno se koristi bodovanje za 17 regija za erozije i 18 regija za suženje. Erozije se boduju za svaki pojedinačni zglob na skali od 0 do 4, i to na sledeći način: 0 predstavlja fokalno suženje, skor 2 je gubitak interartikularnog prostora za više od 50%, 3 je potpuni gubitak interartikularnog prostora i 4 je ankiloza. EULAR preporuke glase da radiografiju šaka i stopala treba raditi jednom godišnje, čak i kod pacijenata koji su postigli remisiju bolesti (18-20).

Zlatni standard u proceni funkcionalnog statusa bolesnika sa RA predstavlja indeks procene zdravstvenog stanja onesposobljenosti (HAQ-QI). Ovaj upitnik u sebi sadrži pitanja koja se odnose na opšte funkcionisanje pacijenta u svakodnevnim aktivnostima kao što su ustajanje, lična nega, uzimanje hrane, odlazak u kupovinu itd. Na osnovu nivoa poteškoća

pri obavljanju ovih aktivnosti, svaki odgovor se boduje sa minimalno nula bodova a maksimalno 3, a svako smanjenje za 0.22 u odnosu na bazičnu vrednosti govori nam o poboljšanju fizičke funkcije. Stepem hroničnog zamora procenjuje se upotrebom Upitnika za procenu zamora u hroničnim bolestima (eng. FACIT-F- Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue). Ovaj upitnik sadrži ukupno 13 pitanja koja se odnose na zamor u hroničnim bolestima. Zbir svih ocena se deli sa brojem ukupno odgovorenih pitanja a na osnovu dobijenog rezultata se procenjuje stepen istog, pri čemu manji stepen zamora označava veći rezultat. Kratak upitnik o kvalitetu života (SF 36) (Short Form Health Survey-SF-36) predstavlja set od 36 pitanja koja mogu da se koriste u proceni kvaliteta života opštih i specifičnih populacija. Sastoji se iz 8 skala koja obuhvataju fizičko funkcionisanje, emocionalne i fizičke probleme, mentalni status, vitalnost, socijalno funkcionisanje, bol i opštu percepciju zdravstvenog statusa (21).

Američki koledž za reumatologiju zajedno sa Evropskim udruženjem za borbu protiv reumatizma dao je preporuke koje su namenjene dijagnostici i klasifikaciji reumatoidnog artritisa. Postavljanje dijagnoze bolesti je otežano s obzirom na varijablnu kliničku sliku i nepredvidljiv klinički tok, kao i odsustvo specifičnih kliničkih i laboratorijskih parametara. Pre klasifikacije same bolesti neohodno je identifikovati ciljnu populaciju. Prva grupa podrazumeva testiranje svih pacijenata koji imaju najmanje jedan zglob sa znacima aktivnog kliničkog sinovitisisa. Mogu se analizirati svi zglobovi sa izuzetkom distalnih interfalangealnih (DIP) zglobova, prvog metatarzofalangealnog (MTP) zgloba i prvog karpometakarpalnog zgloba, jer su ovi zglobovi tipično pogođeni osteoartritisom (artrozom). Drugu grupu čine pacijenti sa sinovitisom kod kojih se prisustvo istog ne može objasniti postojanjem neke druge bolesti kao što je sistemski eritemski lupus, psorijazni artritis i druge bolesti. Nakon selekcije kandidata, primenjuje se algoritam za klasifikaciju RA koji se zasniva na proceni 4 osnovna domena: broj i veličina zglobova zahvaćenih sinovitisom, serologija, reaktanti akutne faze i trajanje simptoma. Primenom ovih kriterijuma dobija se vrednost od 0 do 10, pri čemu se smatra da vrednost veća od 6 označava prisustvo definitivnog reumatoidnog artritisa. Pored ovih klasifikacionih kriterijuma neophodno je proceniti prisustvo još nekih kliničkih, laboratorijskih i radiografskih parametara. Jedan od relativno specifičnih laboratorijskih nalaza je prisustvo RF u visokom titru, a koji najčešće korelira sa stepenom težine i destrukcije. Specifičniji nalaz predstavlja prisustvo anti CCP antitela čiji titar takođe korelira sa stepenom težine bolesti. Aktivnu fazu bolesti karakteriše i povećani nivo indikatora zapaljenskog odgovora, odnosno sedimentacije eritrocita, C-

reaktivnog proteina i fibrinogena. Često je i prisutan i povećani broj leukocita i trombocita u aktivnoj fazi bolesti.

Na rentgenskim snimcima se često u ranoj fazi bolesti može videti samo otok mekih tkiva ili prisustvo izliva u zahvaćenom zglobnom prostoru. Ukoliko se bolest ne leči ili ne identifikuje na vreme može doći do daljih oštećenja hrskavice a potom i erozija na kostima i suženja zglobnih prostora. Krajnje stadijume karakteriše prisustvo već vidljivih deformiteta. Savremene metode poput ultrazvuka zglobova i magnetne rezonance u današnje vreme igraju značajnu ulogu u identifikaciji i ranoj dijagnozi reumatoidnog artritisa. Poslednje što se nameće je diferencijalno dijagnostički problem koji predstavljaju druge bolesti iz grupe sistemskih bolesti vezivnog tkiva kao što su sistemski eritemski lupus, primarni Sjögrenov sindrom, sklerodermija i mnoge druge artropatije. U nastavku je dat prikaz klasifikacionih kriterijuma za RA u obliku algoritma zasnovanog na dodeljivanju poena u 4 oblasti (domena) i kriterijumi koji se prate i boduju (22):

A – broj i veličina zglobova zahvaćenim sinovitisom (0-5 bodova)
B – trajanje simptoma sinovitisa (0-1 bod)
C – reaktante akutne faze (0-1 bod)
D – serologija (0-3 boda)
Zbir od najmanje 6/10 je potreban da bi se bolest klasifikovala kao definitivni RA

A) Zahvaćenost zglobova	1 veliki zglob	0
	2-10 velikih zglobova	1
	1-3 mala zgloba	2
	4-10 malih zglobova	3
	> 10 malih zglobova	5
B) Trajanje sinovitisa	< 6 nedelja	0
	≥ 6 nedelja	1
C) Reaktanti akutne faze (RAF)	Normalne vrednosti i CRP i ESR	0
	Patološke vrednosti CRP i ESR	1
D) Serologija	Nije pozitivan na RF ili ACPA	0
	RF i/ili ACPA pozitivan u niskom titru: iznad gornje granice normalnih vrednosti, do najviše 3 puta preko gornje granice normalnih vrednosti	2
	RF i/ili ACPA pozitivan u visokom titru: više od 3 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti	3

## 1.4. Etiologija i patogeneza reumatoidnog artritisa

Multifaktorska priroda nastanka bolesti ne daje mogućnost da govorimo o jednom uzroku javljanja RA. Patološki proces praćen upalom i posledičnim uništavanjem hrskavice i kostiju započinje hiperplazijom sinovijalnih ćelija i aktivacijom endotelnih ćelija. Upalu i bujnu proliferaciju sinovije prate u daljem toku oštećenja različitih tkiva, uključujući hrskavicu, kosti, tetive, ligamente i krvne sudove.

**Genetski faktori** i abnormalnosti imunog sistema doprinose nastanku bolesti. Jasno je da neke genetske komponente koje utiču na patogenezu RA postoje, ali do danas nije objašnjena njihova povezanost sa početkom imunog odgovora. Procenjuje se da genetski polimorfizmi ili mutacije objašnjavaju približno 50% –60% genetskog efekta (23).

Drugi dokumentovani genetski rizik za RA je polimorfizam jednog nukleotida (SNP) u genu koji kodira protein tirozin fosfatazu nonreceptor 22 (PTPN22) na hromozomu 1p13 koji dvostruko do četvorostruko povećava rizik od razvoja RA (24). Rizik za pojavu bolesti je 2 do 3 puta veći kod rođaka prvog stepena srodstva, učestalije prisustvo u pojedinim delovima sveta (populacija američkih Indijanaca) upućuje na moguću genetsku predispoziciju ovog oboljenja, dok je podudarnost bolesti kod monozigotnih blizanaca približno 15-20%, podudarnost kod dizigotičnih blizanaca je samo oko 3,5% (10). Proučavana je uloga različitih autoantigena povezanih sa infekcijom kao egzogenim faktorom, kao i antigena poput kolagena i proteoglikana, ali ovi antigeni nisu bili konzistentni u nalazima obolelih od RA (1). Poznato je da rizik od oboljevanja od RA raste sa starenjem.

Od **spoljnih uticaja** kao pokretači bolesti navode se infekcije, stres, pušenje. Na životinjskom eksperimentalnom modelu dokazani su infektivni faktori kao uzroci artritisa, ali nije konzistentno dokazan neki od infektivnih faktora na humanom modelu. Faktori okoline za koje su dobijeni dokazi da imaju ulogu u nastanku RA su infektivni agensi, oralni kontraceptivi i pušenje cigareta (25). Ispitivanja doprinosa oralnih kontraceptiva nastanku RA nisu konzistentna i sreću se oprečni rezultati njihove uloge u nastanku RA (26). Od spoljnih faktora najčešće se spominje aktivno pušenje cigareta ukazujući na postojanje veze sa trajanjem i intenzitetom pušenja koji povećavaju rizik od RA, za razliku od pasivnih pušača kod kojih rizik nije povećan (27, 28). Povezanost genetske osnove i spoljašnjeg

faktora vidljiva je u vezi pušenja i alela HLA DRB1 pošto se kod pušača koji poseduju ovaj alel rizik za RA povećava više puta (27).

Iako nije potvrđeno postojanje genetske veze i pola, faktor koji se razmatra je i **uticaj pola** na javljanje upalnog procesa. Poznato je da su autoimune bolesti češće kod žena i to se odnosi i na RA gde je odnos 3:1 za žene (5, 29). Povećana osetljivost na autoimune bolesti kod žena objašnjava se jačim odgovorom T ćelija te intenzivnijom proizvodnjom citokina i imunoglobulina (30). Pored neravnoteže u prevalenciji, razlika se ispoljava i u težini i prognozi bolesti u odnosu na pol. Kod žena se pojava RA povezuje sa hormonskim faktorima, faktorima reproduktivnog rizika poput niže stope javljanja kod žena koje su rodile dvoje i više dece, kao i vezom između fetalnog mikrohimerizma i RA (31). Promene u ženskom hormonalnom statusu (menstruacija ili tokom trudnoće i dojenja), imaju ulogu u patogenezi RA. Za vreme trudnoće simptomi RA se ublažavaju i stanje se popravlja, produženo vreme dojenja predstavlja zaštitni faktor, ali su ova poboljšanja privremena i promenom hormonalnog statusa stanje se menja (26).

Posebno mesto i dodatna istraživanja zahteva analiza uloge estrogena u RA. Pošto je utvrđeno da estrogen ima patološki uticaj i može stimulisati imunološke reakcije i pokrenuti autoimuni odgovor, očekivano je da se u menopauzi smanjenjem nivoa estrogena stanje popravlja. To, ipak, nije slučaj pošto se učestalost RA kod žena povećava sa starenjem.

U istraživanju posledica RA u odnosu na pol, koje su sproveli Sokka i saradnici (32), pokazano je da je učestalost RA veća kod žena, a i da su kod njih lošiji funkcionalni ishodi. Autori u analizi navode da iako su svi analizirani parametri aktivnosti bolesti „osnovnog skupa“ za RA bili veći kod pacijenata ženskog pola, ipak, razlika u veličini efekata (kolika bi se razlika u ishodu mogla pripisati razlici među polovima) je bila mala, a posebno za parametar broja otečenih zglobova koji se smatra izuzetno relevantnim za procenu RA.

U etiologiji RA uključena je **autoimuna komponenta**. Smatra se da ključnu ulogu u pokretanju patogenog procesa ima imunološkim mehanizmima pokrenuta inflamacija. Zapaljenski proces započinje u sinoviji, membrani koja oblaže unutrašnjost zgloba, obezbeđuje ishranu zglobne hrskavice i stvara sinovijalnu tečnost. Ova uloga sinovijalne membrane omogućena je kroz dva tipa ćelija. Sinoviomakrofagne ćelije imaju sposobnost predstavljanja antigena dok sinovijski fibroblasti (SF), proizvode specijalizovani matriks i sinovijalnu tečnost (33). Kod RA, u ovom sloju se često primećuje povećana ćelijska



prolifracija i smanjena apoptoza, što rezultira hiperplazijom i upalom (34). Kao posledica inflamatornog procesa, za čiji su proces odgovorni razni citokini, prostaglandini i proteolitički enzimi, stvara se proliferativna komponenta tkiva - panus koji uništava zglobnu hrskavicu, kosti i ostale strukture zgloba.

Patogenezu RA karakteriše infiltracija makrofaga (sinovimakrofagi), limfocita, sinovijskih fibroblasta i leukocita u zglobove, praćena hiperplazijom ćelija sinovijalne membrane. Ove ćelije su primarni izvor medijatora upale, uključujući proinflamatorne citokine, hemokine i molekule adhezije. Karakteristike sinovijalnih abnormalnosti u RA su proliferacija ćelija sinovije, neoangiogeneza i inflamatorni infiltrat ćelija mijeloidne, makrofagne i limfoidne loze (34). Sinovijski fibroblasti imaju važnu ulogu u nastanku i progresiji RA. Oni u ovoj bolesti imaju karakteristiku aktivisanih ćelija koje se ponašaju destruktivno. Pojedini autori navode da produkcija i oslobađanje proteaze izaziva degradaciju ekstracelularnog matriksa, i posredno putem aktivacije osteoklasta dovodi do destrukcije zgloba (35).

Klasičan put imunske inflamacije koji je zavisen od citokina odvija se zahvaljujući zajedničkoj ulozi koju u patogenezi RA imaju T i B limfociti. Aktivacija bolesti povezuje se sa aktivacijom autoreaktivnih T-ćelija i odgovorom autoreaktivnih B-ćelija, što rezultira autoimunim odgovorom, upalom i posledično deformacijama zglobova, bolovima i ukočenošću. Aktivacija autoreaktivnih T-ćelija i B-ćelija prisutnih u zglobovima ukazuje na ulogu adaptivnog imuniteta u patogenezi RA. Antigenske ćelije dobijaju signale od aktiviranih T-ćelija i dolazi do njihove diferencijacije i sazrevanja. Aktivirane T-ćelije promovisu progresiju bolesti indukujući sekreciju pro-inflamatornih citokina (naročito TNF- $\alpha$ ) iz makrofaga i sinovijalnih ćelija. Nekoliko kostimulatornih molekula je uključeno tokom interakcija APC-T-ćelija, uključujući CD28 / CD80-86 i CD40-CD40L. Neki od ovih molekula su kritični u pokretanju imunološkog odgovora (CD28 / CD80 / 86), dok je CD40-CD40L potreban za pojačavanje inflamatornog odgovora (36). T-ćelije igraju centralnu ulogu u procesu nastanka bolesti. Međutim, nije jasno da li se aktivacija T-ćelija dešava pre ulaska u tkivo, tokom transendotelne migracije ili u sinovijumu.

Važnu ulogu u patofiziologiji RA imaju CD4<sup>+</sup> T-ćelije koje su dominantni podtipovi T-ćelija i dominiraju u sinoviji zglobova obolelih od RA gde pored Th17 i T-regulatornih ćelija zajedno doprinose patogenezi RA (37-39). CD4<sup>+</sup> T-ćelije osnovne su u produkciji imunskog odgovora i stimulaciji mononuklearnih fagocita, sinovijskih fibroblasta,

osteoklasta i neutrofila da proizvode citokine kao što su IL-6, TNF- $\alpha$ . Uloga T-regulatornih ćelija je u suzbijanju upale inhibirajući proliferaciju i proizvodnju citokina iz T-ćelija, ali kod pacijenata sa RA T-regulatorne ćelije iz sinovije izgleda nisu u stanju da potisnu proizvodnju citokina. CD4 T-ćelije su opsežno proučavane, posebno one koje proizvode interferon gama (IFN $\gamma$ ) čija je prisutnost niska kod difuznog sinovitisa. CD4 T-ćelije u prisustvu B ćelija u autoimunskom procesu kod RA, budući da su u stanju da luče mnoge važne citokine, efikasno predstavljaju antigene T limfocitima u sinovijalnom okruženju i učestvuju u formiranju imunskih kompleksa (40). CD4 + T-ćelije ključne su u procesu stimulisanja B-ćelija na produkciju RF. Vujašinović-Stupar, prema Kotzin (35), naglašava da u produkciji autoantitela (RF i anti-CCP antitela) značajnu ulogu imaju B-ćelije. Poseban značaj imaju saznanja da su anti-CCP prisutna kod preko 70% bolesnika sa RA, a kod manje od 5% zdravih osoba i da se mogu javiti godinama pre razvoja RA, te da imaju ulogu u predviđanju pojave bolesti (35, 41). Iako su saznanja dobijena na animalnim modelima značajna da identifikuju događanja u inicijalnoj fazi i tokom razvoja RA, ipak su nepotpuna ili različita od dešavanja u humanoju populaciji.

Tokom akutne faze bolesti RA aktiviraju se urođeni nespecifični mehanizmi odbrane, koji predstavljaju ključne patogenetske mehanizme kojima započinje inflamacija sinovije. Zglobna tečnost sadrži brojne neutrofile, dolazi do taloženja imunih kompleksa i aktivacije makrofaga koji su brojni u upaljenoj sinoviji i na spoju hrskavica-panus. Migraciju monocita, koji se kasnije diferenciraju u makrofage, stimulišu hemokini, proizvedeni od RA sinovijalnih stromalnih ćelija. Oni aktiviraju molekule glavnog kompleksa histokompatibilnosti klase II (Major Histocompatibility Complex Class-II – MHC-II) i luče proinflamatorne ili regulatorne citokine poput IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-13, IL-15, IL-17, IL-18 i TNF- $\alpha$  (faktor nekroze tumora); GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor), granulocitno makrofagni kolonostimulirajući factor), hemokine i hemoatktante (IL-8, MIP1 (Macrophage Inflammatory Protein-1) makrofagni inflamatorni protein i MCP1 (Monocyte Chemoattractant Protein) monocitni hemoatraktantni protein), metaloproteinaze i neopterin (42, 43).

Aktivirani makrofagi u interakciji sa drugim ćelijama imunološkog sistema dovode do oštećenja hrskavice i zglobova u akutnoj i hroničnoj fazi RA. Makrofagi izlučuju MCP1 i IL-8 koji zajedno sa TNF- $\alpha$  povećavaju ekspresiju adhezivnih molekula na endotelnim ćelijama što olakšava transendotelnu migraciju inflamatornih ćelija i formiranje

inflamatornog infiltrata. Evidentnim morfološkim i kliničkim karakteristikama RA doprinose citokini poput hemokina indukovanih interferonom gama, zatim IL-1 beta zadužen za proizvodnju prostanoida i MMP (Matriks Metaloproteinaze) u sinovijalnim fibroblastima i hondrocitima koji uz IL-6, IL-8, GM-CSF doprinose razaranju hrskavice i kostiju.

TNF- $\alpha$  reguliše ekspresiju citokina i hemokina i doprinosi aktivaciji i diferencijaciji osteoklasta. Osteoklasti izlučuju fosfataze, katepsin K, i druge kiselinske proteaze koje destruktivno utiču na strukturu kosti i dovode do destrukcije zgloba (44). TNF- $\alpha$  prisutan je u RA sinovijumu, a terapija TNF- $\alpha$  inhibitorima pokazala se efikasnom u poboljšanju progresije bolesti kod mnogih pacijenata sa RA (45). TNF- $\alpha$  može uticati na druge imunološke medijatore, a time i na blokadu ovog molekula u RA sinovijumu biološkim modifikatorima koja ima široko rasprostranjene efekte (46). Bitnu ulogu u nastanku oštećenja zglobova, održavanju upale sinovije imaju proinflamatorni citokini kao i drugi proinflamatorni molekuli (25, 47). Citokini služe regulaciji imunog odgovora, a poslednjih godina sve je veći broj novih citokina čija je uloga i funkcija u nastanku RA identifikovana, ali i njihov terapijski potencijal (25). Ekspresija citokina aktivira hondroците, ćelije prisutne u hrskavici koje proizvode hrskavični matriks i osteoklaste koji su uključeni u razgradnju i resorpciju kostiju (7). Disregulacija imunopatofiziologije proinflamatornih citokina, uključujući interleukin IL-1  $\beta$ , IL-6 kao i faktor nekroze tumora alfa uzrokuje artritis oštećenja hrskavica i destrukcije kostiju (48, 49). Pored ovih proinflamatornih citokina ulogu u posredovanju inflamatornog odgovora ima i IL-17 iz monocita periferne krvi kod pacijenata sa RA (39, 50).

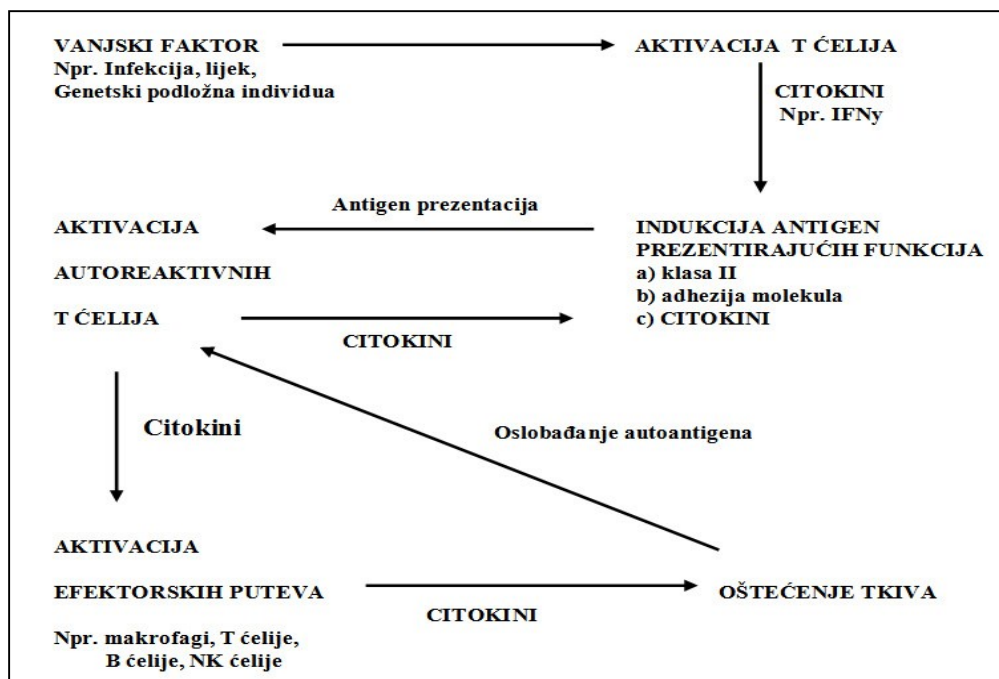
## 1.5. Citokini

Citokini imaju važnu ulogu u autoimunim bolestima s obzirom da su povezani sa odgovorom ćelija, koje su podstaknute ili provocirane različitim faktorima da ih proizvode. Citokini se ne proizvode neprestano u ćelijama već je njihovo stvaranje podstaknuto nadražajem ili iritacijom ćelije nekim spoljašnjim stimulusom ili malignim transformacijama unutar ćelije. Iako je termin citokini veoma širok oni se mogu definisati kao peptidni ili glikoproteinski medijatori molekulske mase 6.000 do 60.000 daltona (Da), čija je uloga da prenose unutarćelijske signale. Razlikujemo lokalno i sistemsko dejstvo citokina. Lokalno dejstvo može biti autokrino dejstvo gde je ciljno mesto delovanja citokina ćelija koja je izlučila citokin ili parakrino dejstvo kod koga je ciljno mesto delovanja susedna

ćelija. Endokrino dejstvo je na nivou celog organizma, kada izlučeni citokini deluju na udaljenu ćeliju, kao deo endokrinog sistema. Do sada je poznato više od 80 različitih citokina koji se razlikuju po svom dejstvu. Prema dejstvu dele se na citokine koji stimulišu nespecifičan imuni odgovor koji se proizvode od strane monokina koje proizvode monociti, hematopoetske faktore koji stimulišu kolonije ćelija (CSF), zatim citokine koji stimulišu specifičan imuni odgovor koji se proizvode od strane limfokina koji proizvode T i B limfocitne interferone i faktore rasta vezivnog tkiva, citokini koji stimulišu hematopoezu a proizvode se od strane stromalnih ćelija koštane srži. Citokini stimulišu rast, diferencijaciju i druge funkcije velikog broja ciljnih ćelija. Prema Karamehiću citokini su potentni i aktivni već pri koncentracijama od  $10^{-10}$ - $10^{-13}$  mol/l (1pg/ml). Oni se vežu na komplementarna mesta na površini ćelija za koje imaju veliki afinitet (kDa  $10^{-9}$ - $10^{-12}$  M), te započinju niz intracelularnih signalnih mehanizama koji rezultiraju aktivacijom gena. Već i mala zauzetost receptora na membrani (<10%) citokinima može dovesti do njihove aktivacije (51, 52).

Biološka aktivnost citokina je različita pošto sve ćelije primaju informacije putem svojih receptora, a odgovor će zavistiti od načina na koji su one prepoznate. Svi citokini mogu da aktiviraju različite tipove ćelija, jednako kao što i receptori na ćelijama reaguju na veći broj citokina. Time se uloge i biološki zadaci citokina međusobno prepliću, dolaze u interakcije koje povećavaju kapacitet pojedinih citokina da deluju kao potentni induktori drugih citokina, što rezultira kaskadnim reakcijama i stvaranjem funkcionalne mreže citokina (53).

Aktivnost citokina i njihova regulacija in vivo povezana je kako se produkcijom ćelija tako i sa prisustvom specifičnih citokinskih receptora na površini ćelije npr. CD4, CD8 i ICAM-1 (CD54). Usled aktivacije imunološkog odgovora dolazi do povećane regulacije receptora te sekrecije ili gubitka solubilnih receptora ili njihovih fragmenata. Jedan od uzroka RA je produkcija citokina koji su u velikom broju detektovani u RA zglobovima obolelih od RA (Slika 5).



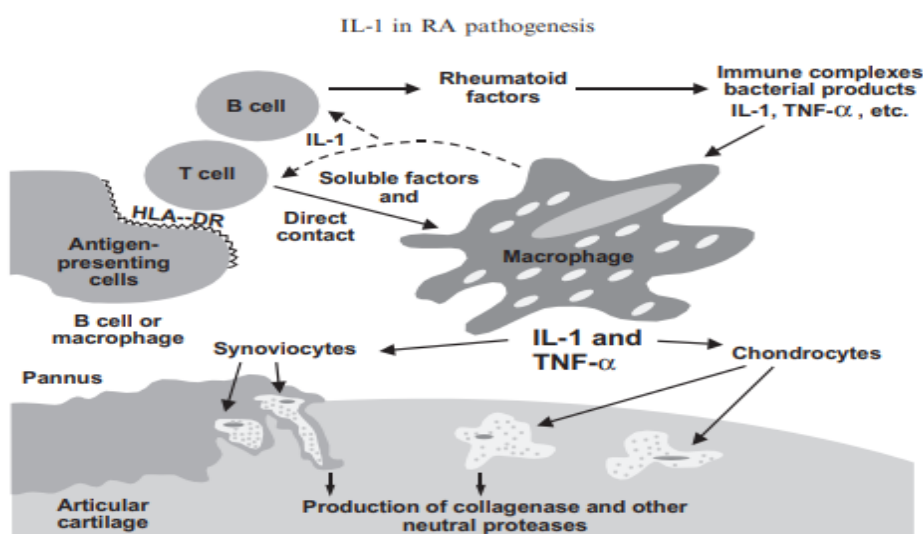
Slika 5. Uloga citokina u nastanku RA

## 1.6. Proinflamatorni citokini u reumatoidnom artritisu

Reumatoidni artritis karakteriše progresivni i destruktivni sinovitis autoimunske prirode. Inflamatorna reakcija i oštećenje zglobova povezano je sa produkcijom proinflamatornih citokina koji se oslobađaju iz makrofaga i mnogih drugih ćelija i mogu da započnu kaskadu sekundarnih citokina. RA biva pokrenut kompleksnim mehanizmom koji dovodi do upale sinovijalne membrane (sinovitis) uzrokovane infiltracijom leukocita u sinovijalni odeljak. U ovom procesu učestvuju efektorske ćelije, uključujući makrofage, mastocite, fibroblaste i T ćelije čije reakcije bivaju izmenjene (54) a nalaze se u sinovijalnoj membrani. Mononuklearne ćelije se infiltriraju u zglob, gde proizvode velike količine proinflamatornih citokina koji indukuju dalju proliferaciju i aktivaciju sinoviocita, što dovodi do formiranja panusa (55). Pojačanju upalnog odgovora doprinose aktivirani B limfociti koji se nalaze u sinovijalnom infiltratu, te sinovija postaje mesto stvaranja reumatoidnog faktora. U sinovijalnoj tečnosti dolazi do nakupljanja neutrofila čija aktivacija dovodi do otpuštanja proteinaza, prostaglandina, leukotriena i reaktivnih oksidanasa koji su svi uključeni u zapaljenski proces. Infiltrirani neutrofilni čine oko 90% ćelija koje se nalaze

u sinovijalnoj tečnosti. Utvrđeno je da neutrofili stimulišu proliferaciju T-ćelija što bi bilo od značaja za razvoj novih terapijskih modaliteta (56).

Patogeneza RA zavisi od različitih tipova ćelija (Slika 6). Kay prema Lipsky i van Jaarsveld (57) opisuje uloge ovih tipova ćelija i ističe povezanost težine i progresije bolesti sa HLA-DR4 i DR1 alelima i sugeriše da su T ćelije važne u patogenezi RA. One u RA uglavnom imaju memoriju CD4 $\beta$  fenotipa, izražavaju različite markere aktivacije i često su pronađene u neposrednoj blizini ćelija koje predstavljaju antigen (2). B ćelije se takođe nalaze u velikom broju u reumatoidnom zglobu i proizvode imunoglobuline i autoantitela, kao što su reumatoidni faktor i antitela antigena, koji formiraju imune komplekse i mogu pokrenuti lokalnu upalu kao i oslobađanje IL-1 i TNF- $\alpha$  od strane makrofaga. Makrofagi, koji su primarni izvor proinflamatornih citokina, a u blizini T ćelija mogu da deluju kao ćelije koje predstavljaju antigen, čime se održavaju imunološki odgovori unutar zgloba. U RA, hondrociti imaju sposobnost da oslobađaju antigene specifične za hrskavicu i otpuštaju degradativne enzime (55).



Slika 6. Ćelije koje učestvuju u patofiziologiji reumatoidnog artritisa (55)

Glavni proinflamatorni citokini su TNF- $\alpha$ , IL-1 i IL-6, koji učestvuju u akutnim i hroničnim zapaljenskim reakcijama i procesima reparacije (Tabela 1). Istraživanja, kako in vivo na humanom modelu kao i na mišjem modelu artritisa pokazuju značajnu ulogu IL-1 (IL-33, IL-36, IL-37, IL-38) i IL-12 (IL-27, IL-35) superfamilije, kao i drugih citokina poput

IL-15, IL-18, IL-32, IL-34 (58). Petrović –Rackov (59) opisala je ulogu proinflammatoryh citokina i navela da privlače leukocite iz krvi, regulišu ekspresiju adhezivnih molekula na endotelu i adheziju leukocita i endotelnih ćelija, stimulišu angiogenezu, aktiviraju fibroblaste, pospešuju fibrozu i pojačavaju resorpciju kosti. Endotelne ćelije regulišu procese iz vaskularnog prostora: koagulaciju, fibrolizu i eksudaciju i reaguju na specifične, ranije navedene citokine, receptorima koji su na površini ovih ćelija. Za ove receptore, vaskularne adhezijske molekule, vežu se ligandi te dolazi do povećanja broja ćelija stromalnog vezivnog tkiva, primarno fibroblasta. Posledično, endotelne ćelije slične fibroblastima pokreću otpuštanje medijatora čime se deluje na razaranje proteina u zglobu dok hondrociti stvaraju proteinaze –kolagenozu i tranzin/stromelizin koji razaraju kolagen i proteoglikane hrskavice (1). Koncentracije citokina utiču na kliničku manifestaciju bolesti i dobri su pokazatelji stepena aktivnosti i prediktori težine RA (59).

Tabela 1. Karakteristike, poreklo (vrsta ćelija) i induktori humanih TNF- $\alpha$ , IL-1 i IL-6

Citokini	IL-1 $\alpha$	IL-1 $\beta$	TNF $\alpha$ $\alpha$	TNF $\alpha$ $\beta$ /LT	IL-6
Gen	7 egzona	7 egzona	4 egzona	4 egzona	5 egzona
Hromozom	2	2	6	6	7
Molekulska masa	17	17	17	25	20
Poreklo (vrsta ćelija)	Mnoge	Mnoge	Makrofagi, T i B limfociti, fibroblasti, glatke mišićne ćelije, astrociti	T limfociti, B limfoblasti, LGL (NK ćelije)	Makrofagi, fibroblasti, B limfociti
Egzogeni induktori	Poliklonalni stimulusi, mikrobn i viralni agensi, ozlede			Antigeni, mitogeni	Poliklonalni stimulusi, infektivni agensi i ozlede
Endogeni induktori	IFN, IL-1, IL-2, IL-4, G-CSF, GM-CSF, TNF $\alpha$ , neurotransmiteri			IL-2, IFN $\gamma$	IL-1, TNF $\alpha$ , IL-2

Preuzeto iz: Karamehić i saradnici (51)

### 1.7. Faktor nekroze tumora $\alpha$

Tumor nekrosis faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) je inflamatorni citokin koji se sastoji od trimernog proteina kodiranog u glavnom kompleksu histokompatibilnosti i igra fundamentalnu ulogu

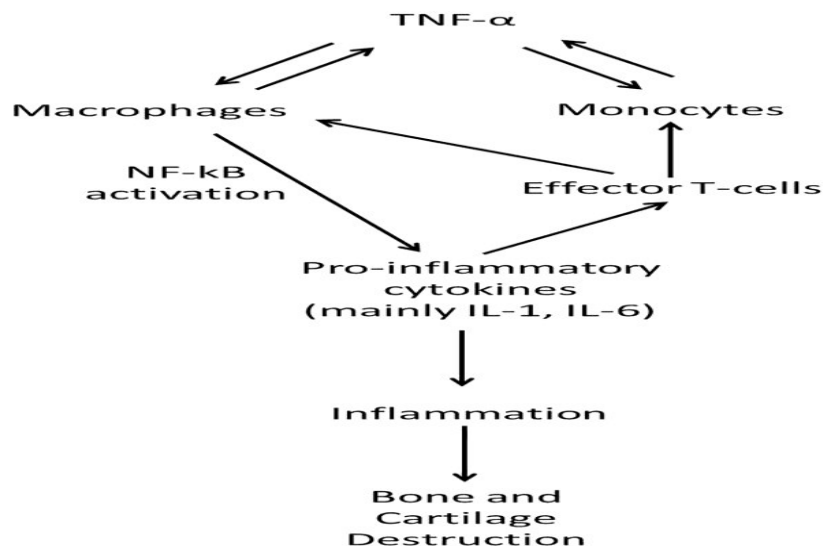
u proinflamatornoj reakciji kroz aktivaciju ekspresije citokina i hemokina, ekspresiju molekula adhezije endotelnih ćelija, zaštitu sinovijalnih fibroblasta, promociju angiogeneze, suzbijanje regulatornih T ćelija i indukciju bola (1).

Sintetiše se kao neglikoziliran protein molekulske mase od približno 25 kDa -27kDa, a deluje preko receptora TNF- $\alpha$  R-1 (p55) i TNF- $\alpha$  R-2 (p75). Ovi receptori su izraženi na svim somatskim ćelijama, glavni su članovi genske superporodice liganda i receptora odgovornih u regulisanju bitnih bioloških funkcija.

U patogenezi RA glavni medijator proinflamatorne reakcije je TNF- $\alpha$  koji stimuliše mezenhimske ćelije u zglobu da oslobađaju destruktivne enzime, metaloproteinaze. Inflamatorni efekat pojačava tako što sprečava proizvodnju inhibitora proteinaza u sinovijalnim fibroblastima. Autori, u literaturi, opisuju ulogu TNF- $\alpha$  u RA i navode da je TNF- $\alpha$  autokrini i parakrini stimulator ostalih citokina koji povećava sekreciju IL-1, IL-6, IL-8 i faktora stimulacije kolonija granulocita i makrofaga (GM-CSF), indukuje proizvodnju IL-11, pojačava diferencijaciju i aktivaciju osteoklasta i invaziju površine periosta pored zglobne hrskavice, stimuliše ekspresiju adhezivnih molekula na endotelnim ćelijama čime povećava migraciju inflamatornih ćelija u zglob (59-61). Proizvodnju TNF- $\alpha$  smanjuje IL-10 kao i proliferaciju T ćelija čime sprečava degradaciju hrskavice. Interleukin 4 inhibiše aktivaciju T pomoćnih ćelija.

Mehanizam koji objašnjava ulogu TNF- $\alpha$  u RA objašnjen je aktivacijom i funkcionalnom diferencijacijom T ćelija usled kostimulacije dendritičnih ćelija, T i B ćelija. Aktivnost makrofaga izaziva odgovor NF- $\kappa$ B (pojačivač lakog lanca aktiviranih B ćelija) usled čega dolazi do produkcije proinflamatornih citokina što dovodi do upale sinovija, a za posledicu ima destrukciju hrskavice i kosti (Slika 7).





Slika 7. Uloga TNF- $\alpha$  u reumatoidnom artritisu (62)

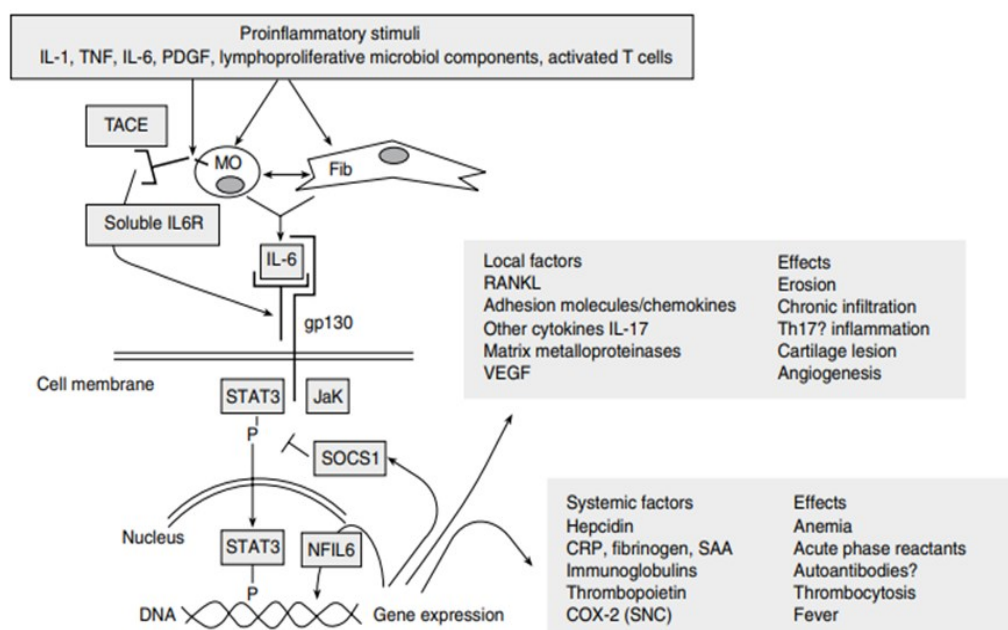
## 1.8. Interleukin 1

Interleukin 1 (IL-1) igra važnu ulogu u patofiziologiji RA gde zajedno sa TNF- $\alpha$  ima važnu ulogu u komunikaciji između mnogih ćelija u reumatoidnom zglobu. Familija IL-1 sastoji se od tri citokina: IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$ , koji spadaju u grupu upalnih i regulatornih citokina. Oni prepoznaju isti ćelijski receptor i proizvode biološke efekte koji se pripisuju ovom citokinu. Treći je antagonist receptora IL-1 (IL-1Ra), endogeni inhibitor koji blokira dejstva druga dva člana. IL-1 ne izlučuju ćelije zdravih individua. On se vezuje za specifične receptore koji se nalaze na površini ciljnih ćelija. Ovi citokini igraju važnu ulogu u pojačavanju ili smanjivanju upalne reakcije, usmeravaju migraciju krvnih zrnaca iz cirkulacije u sinovijum, utiču na makrofage/monocite, T i B limfocite, NK ćelije i limfocitima aktivirane ćelije ubice (55). Pacijenti sa RA imaju povišene koncentracije IL-1 u plazmi, za koje je pokazano da koreliraju sa nekoliko mera aktivnosti bolesti. Ovaj citokin indukuje sintezu TNF- $\alpha$  i IL-6 i ima fundamentalnu ulogu u antitumorskoj aktivnosti makrofaga. Zajedno sa TNF- $\alpha$  stimulišu sinoviocite i hondrocite da oslobađaju MMP i druge proteinaze koje razgrađuju hrskavicu, okreću diferencijaciju osteoklasta stimulisanjem T ćelija da proizvode RANK ligand (RANKL) i aktiviraju zrele osteoklaste što dovodi do erozije subhondralne kosti (55, 63).

## 1.9. Interleukin 6

Interleukin (IL-6) je identifikovan 1986. godine kao faktor koji proizvode T limfociti, makrofagi, endotelne ćelije, glija ćelije i fibroblasti. IL-6 je mali polipeptid, član velike porodice citokina, koji dele isti ćelijski receptor, prisutan u skoro svim ćelijama: gp130. Ovaj receptor posreduje u specifičnoj aktivaciji Jak (Janus kinaza) koje zauzvrat fosforiliraju STAT-3 (pretvarač signala i aktivatora transkripcije).

Molekulska težina IL-6 se kreće od 20 do 29 kDa. Álvarez navodi: „ IL-6 nije sposoban da se veže na gp130 u odsustvu drugog specifičnog receptora poznatog kao IL-6R, čija je ekspresija ograničena na hepatocite, neutrofile, monocite / makrofage i neke limfocite. IL-6R je sposoban je da veže IL-6 za svoj funkcionalni gp130 receptor, indukujući ćelijsku signalizaciju u tim ćelijama kojima nedostaje membrana IL-6R, a ovaj mehanizam je denominovan trans-signalizacija“ (64) (Slika 8). Mnoge ćelije koje imaju ulogu u nastanku sinovitisa (hondrociti, sinoviociti, fibroblasti, endotelne ćelije) nemaju IL-6R međutim, osetljivi su na efekte IL-6 putem mehanizama trans-signalizacije.



Slika 8. Mehanizmi delovanja IL-6 u patofiziologiji reumatoidnog artritisa (64)

IL-6 posreduje u rastu i sintezi imunoglobulina na limfocitima B. Mesto delovanja IL-6 su organi koji su udaljeni od lokalnih zapaljenskih izvora. IL-6 pokazuje svoj proupalni i destruktivni potencijal razaranja zglobova, kao i učešće u imunoregulaciji T i B ćelija. U RA opisano je značajno povećanje ekspresije IL-6, kako u sinovijalnom tkivu tako i u plazmi (65). Nivo IL-6 u plazmi u korelaciji je sa aktivnošću i težinom bolesti kao i odgovorom na terapiju (66). Glavni efekti sistemskog povećanja IL-6 u RA su porast CPR-a, sekundarna amiloidoza (SAA), hronična anemija, vaskularne bolesti i moguća sistemska osteoporoza (64).

### **1.10. Terapijski modaliteti**

Složenost izbora terapijskih modaliteta slikovito je, u zaključku svoje studije, dao Stanich koji kaže: „Ako RA ima više mogućih faktora uzroka, uključujući zarazne i / ili druge agense životne sredine, još uvek slabo objašnjene aspekte ljudske genetske pozadine i različite složene kombinacije uzroka, tada će lečenje pacijenata sa ovim stanjem postati udžbenički primer personalizovanog lečenja; tj. RA ili bilo koji klinički entitet, koji je rezultat različitih inicirajućih uzročnih faktora, jednostavno se ne može efikasno lečiti jedinstvenom sveukupnom terapijskom strategijom kod svih pacijenata. Definisane složene početne uzročno-posledične događaje i agense u RA sigurno nije lak zadatak, posebno ako više uzročnih faktora utiče na stvaranje stanja kod bilo kog pacijenta“ (7).

Glavni cilj lečenja RA je zaustavljanje upale, ublažavanje simptoma, sprečavanje oštećenja zglobova i organa, poboljšanje fizičkog funkcionisanja i sprečavanje ili smanjenje dugoročnih komplikacija. Proteklih decenija razvijene su nove strategije i povećan je broj efikasnih lekova koji su namenjeni lečenju RA. EULAR nudi preporuke za lečenje RA na osnovu najnovijih dokaza iz nauke i prakse. Trenutni modeli lečenja promovišu intenzivno lečenje upale u ranoj fazi bolesti. Program lečenja sastoji se od nekoliko povezanih i važnih segmenata: važno je razmotriti aktivnost bolesti koja se procenjuje u odnosu na kliničku i laboratorijsku aktivnost te način i trajanje bolesti i prisustvo erozija, efekte terapije i stepen radiološkog oštećenja, procena funkcionalne aktivnosti bolesnika i faktori povezani sa pacijentom kao što su pitanja komorbiditeta i bezbednosti u lečenju (1). Sami modaliteti lečenja mogu biti nefarmakološko lečenje i edukacija bolesnika, lečenje aficiranih regionalnih problema, farmakološko lečenje. Iako postoji interesovanje da se utvrde faktori koji doprinose toku RA, još uvek ne postoje snažni dokazi koji pokazuju značajan uticaj

faktora rizika na aktivnost bolesti u pacijenata sa potvrđenom dijagnozom. Nefarmakološko lečenje i edukacija bolesnika započinju još od najranijih simptoma bolesti. Fizikalna terapija se sastoji od niza postupaka koje uključuju kineziterapiju i termoprocure. U akutnim fazama bolesti primenjuju se udlage i rasterećenje zglobova.

U pojedinim studijama se analizira primena nefarmakoloških mera u lečenju umora. Primena vežbi umerenog do visokog intenziteta uticala je na smanjenje zamora kod starijih pacijenata, uprkos tome što nije imala efekta na smanjenje invaliditeta merenog HAQ-DI (84-86). Kontinuirana intervencija vežbama aerobnog tipa i vežbama sa otporom nije pokazala značajne razlike u invaliditetu među grupama, iako je registrovano sniženje u eksperimentalnoj grupi, ali već posle 20 nedelja je primećeno poboljšanje u smislu manjeg zamora mereno kroz višedimenzionalni inventar zamora. Među pozitivnim ishodima registrovani su bolja subjektivna percepcija umora, poboljšanje mentalne i fizičke komponente umora, značajno smanjenje simptoma anksioznosti i depresije (67-69).

Kognitivno-biheviornalni pristupi u redukciji umora takođe su dali pozitivne rezultate (70). Edukacija bolesnika o prirodi i toku bolesti, mogućim komplikacijama, terapijskim mogućnostima i svakodnevnom životnom funkcionisanju bazira se na tesnoj saradnji i komunikaciji između lekara i pacijenta i ostalih zdravstvenih radnika. Razumevanje perspektive pacijenata i zajedničko donošenje odluka je ključno u organizaciji adekvatne zdravstvene nege usmerene na pacijenta. U ovom procesu lekari i pacijenti saraduju u donošenju odluka zasnovanih na dokazima i izradi individualnog plana lečenja, a koji su u skladu i odražavaju ciljeve pacijenata (71).

Edukacija se ne odnosi samo sa na bolesnike već i na njihove porodice. Potrebno je dati im tačne i pravovremene informacije o prirodi i toku bolesti, mogućim komplikacijama i terapijskim postupcima. Važna je motivacija kako pacijenta tako i njihove porodice, da, uprkos tome što se radi o hroničnoj bolesti koja se ne može izlečiti, nastave sa aktivnostima svakodnevnog života u onoj meri u kojoj tok bolesti to dozvoljava. Opšte informacije i mere podrazumevaju instrukcije o načinu ishrane, načinu života, izboru zanimanja i rekreacije a po potrebi primeni ortopedskih pomagala i asistivne tehnologije.

U sistematskom pregledu literature pokazano je da na preferencije pacijenata mogu različito uticati uverenja pacijenata. Jedan broj pacijenata koji prima lekove koji modifikuju tok bolesti izjasnio se da su im koristi od primene leka važnije od rizika koji on nosi (72).

Pacijenti su pridavali veću korist lečenju u odnosu na neželjene efekte leka, troškove lečenja, učestalost kontrola i ostale troškove. Faktori koji su uticali na preferenciju, a od koristi su jer ukazuju na neophodnost individualizacije u planiranju terapije, su sociodemografske karakteristike poput starosti, etničke pripadnosti, visine prihoda, i obrazovnog statusa (72). Edukacija pacijenta o potencijalnim neželjenim efektima tretmana, jednako je važna kao i percepcija koristi pojedinih terapija. Prateći neželjene efekte uočeno je da se skoro trećina pacijenata ne pridržava protokola lečenja, odnosno da samoinicijativno prekida terapiju čime se broj komorbiditeta povećava  $\geq 2$  (u poređenju sa odsustvom komorbiditeta) (73).

Optimalno lečenje pacijenata sa RA sastoji se od integrisanog pristupa koji uključuje nefarmakološku i farmakološku terapiju. Započinjanje lečenja u ranoj fazi bolesti dok još nema razvijenog panusa i destrukcije ima za cilj modulaciju upale na ćelijskom nivou. Glavni ciljevi lečenja su kontrola aktivnosti bolesti i usporavanje stope oštećenja zglobova, uz minimiziranje bola, ukočenosti, upale i komplikacija. Standardno lečenje podrazumeva primenu različitih grupa lekova. Terapije zasnovane na lekovima uključuju: nesteroidne antireumatike i analgetike (NSAIL) nebiološke i biološke antireumatske lekove koji modifikuju tok bolesti (engl.disease modifying antihumathic drug) (DMARD), imunosupresive i, glikokortikoide (GK).

Glikokortikoidi imaju protivupalno dejstvo, brzog delovanja i sa jasnim imunosupresivnim efektom. Indikuju se kao „premošćavajuća“ terapija dok ne počne delovanje DMARD i u egzacerbaciji bolesti. Primenjuju se u ranoj fazi RA, u najmanjoj delotvornoj dozi (ne više od 10 mg prednizolona). Grupa lekova koja se takođe primenjuje u lečenju RA su nesteroidni antireumatici i analgetici. Njihova promena ima za cilj redukciju bola koja je za većinu pacijenata i terapijski prioritet. Ovaj efekat postiže se primenom perifernih analgetika poput paracetamola zatim NSAR (nesteroidni antireumatici) a nekada primenom slabih ili jakih opioida. NSAR su dobro poznati i delotvorni simptomatski lekovi. NSAIL imaju analgetsko i protivupalno dejstvo bez modifirajućeg efekta na tok bolesti.

DMARD predstavljaju najvažniju meru u uspešnom lečenju RA. Ovi agensi mogu usporiti ili sprečiti napredovanje bolesti, a samim tim i uništavanje zglobova i posledični gubitak funkcije. Uspešna DMARD terapija može eliminisati potrebu za drugim antiinflamatornim ili analgetskim lekovima; međutim, sve dok dejstvo DMARD-a ne stupi na snagu, protivupalni ili analgetski lekovi mogu biti potrebni kao premošćujuća terapija za

smanjenje bolova i otoka. Monoterapijsko načelo lečenja primenjuje se kod blažih oblika bolesti, ili ukoliko drugi vid terapije pacijent ne toleriše korektno. Poput glikokortikoida i DMARD inhibiraju upalni proces, imunosupresivni su i na taj način kontrolišu upalu. Rana terapija DMARD-om postala je standard lečenja, efikasna je u usporavanju napredovanja bolesti i dokazano češće dovodi do postizanja remisije (74). Američki koledž za reumatologiju (ACR) je razvio preporuke i algoritme za upotrebu nebioloških i bioloških DMARD za pacijente sa RA (71). Meta-analizom 35 studija potvrđeno je da su, u više od polovine ispitanika, biološki tretmani bili znatno efikasniji od nebioloških tretmana kada je reč o poboljšanju toka bolesti kod pacijenata sa RA (75). Od primenjenih terapija etanercept i rituksimab dali su najbolje rezultate u tretmanu nezavisno od ranije istorije uzimanja antireumatskih lekova. DMARD se mogu klasifikovati u nebiološke i biološke grupe terapije.

Nebiološki DMARD uključuju sledeće:

- Hidroksihlorokin (HCK)
- Azatioprin (AZA)
- Sulfasalazin (SSZ)
- Metotreksat (MTX)
- Leflunomid
- Ciklosporin
- Soli zlata
- D-penicilamin
- Minociklin

Diferentna terapija uključuje primenu metotreksata, sulfasalazina, antimalarika, leflunomida, ciklosporina, azatioprina te bioloških lekova (1). Radi praćenja efekata primenjenih lekova neophodna je redovna kontrola i provera delotvornosti primenjene terapije kao i korekcija nezadovoljavajućeg terapijskog odgovora.

Zlatni standard u lečenju RA je metotereksat. Početna oralna doza MTX od 15 mg / nedeljno, sa eskalacijom od 5 mg / mesečno da bi se postigle ciljne doze od 25-30 mg / nedeljno ili maksimalno podnošljive doze, bilo bi optimalno doziranje zasnovano na dokazima (1). Njegova primena može biti dugotrajna. Dobro se podnosi, ima potencijalno hepatotoksično dejstvo a efekat je vidljiv 4-6 nedelja nakon primene. Prekidanje terapije dovodi do brzog pogoršanja bolesti. Sistematskim pregledom literature, poredeći koristi i štete terapije lekovima za odrasle sa ranim reumatoidnim artritismom (RA) u roku od 1 godine od dijagnoze navedeno je da (1):

- Za pacijente sa ranim RA (trajanje <3 godine) koji prethodno nisu uzimali metotereksat ( MTX), monoterapija MTX-om kontroliše simptome, kao i monoterapija adalimumabom ili etanerceptom
- Kombinovanje biološkog agensa sa MTX-om donosi bolje ublažavanje simptoma nego samo jedno korišćenje bilo kog sredstva
- Kortikosteroidi u kombinaciji sa metotereksatom (MTX) mogu poboljšati stope remisije više nego sam MTX
- Tretmani sa dva leka ( MTX i biološki lek) najverovatnije daju bolji odgovor na lečenje od lečenja MTX monoterapijom ili bilo kojom biološkom monoterapijom
- Stope ozbiljnih neželjenih događaja i prekida terapije zbog neželjenih događaja ne razlikuju se među antireumatskim lekovima koji modifikuju tok bolesti (DMARD).

Pozivajući se na izvore iz literature nije bilo statistički značajne razlike u sprečavanju oštećenja zglobova između između csDMARD i MTX-a. Hovard i saradnici (10), navode rezultate meta-analize kojom je utvrđeno da u inhibiciji oštećenja zglobova primena trostruke terapije ( MTX, SSZ i HCK) ima statistički značajno pozitivnije rezultate u poređenju sa primenom samo MTX. Takođe, isti autori navode da nije bilo statistički značajne razlike u sprečavanju oštećenja zglobova između csDMARD i MTX kombinaciji sa biološkim lekom (adalimumab, certolizumab, etanercept ili infliksimab) ili kombinacijom MTX-a i tofacitiniba. Pokazano je da većina lekova iz grupe csDMARD poboljšava znake i simptome bolesti (kao i kvalitet života) i da značajno usporava napredovanje RA praćeno na radiografskom nalazu. Tako, na primer, sulfasalazin se

primenjuje u ranim fazama bolesti ili blažem obliku bolesti i često je deo kombinacije više DMARD. To je spoj 5-aminosalicilne kiseline i sulfapiridina. Ovaj vid monoterapije ima vidljiv efekat nakon 4-6 nedelja.

Naredna monoterapija su antimalarici (hlorokin i hidroksihlorokin). Primenuju se kod blagog oblika bolesti a efekti su vidljivi nakon 3-6 meseci primene leka. Nuspojave su povezane sa retinotoksičnim efektom leka te je neophodan pregled oftalmologa i redovne oftalmološke kontrole. Ciklofosfamid se daje kod najtežih oblika bolesti sa vaskulitisom koji vitalno ugrožava bolesnika.

Proteklih decenija došlo je do velikih otkrića u pogledu terapije RA stvaranjem bioloških preparata sa anticitokinskim delovanjem. Prepoznavanje TNF- $\alpha$  i interleukina -1 kao centralnih proupalnih citokina dovelo je do razvoja bioloških lekova koji blokiraju ove citokine ili njihove efekte. Ovakva terapija naziva se biološka terapija i bazirana je na neravnoteži citokina u kojoj dominira aktivnost proupalnih citokina. Smisao anticitokinske terapije jeste inaktivacija upalnog signala direktnom ili indirektnom blokadom receptora na površini ćelije (76). Biološki preparati indikovani su u bolesnika sa RA kod kojih je izostao efekat primene bar jedne nebiološke DMARD terapije. Neutralizacija citokina vrši se putem anticitokinskih monoklonskih antitela, primenom solubilnih receptora te antagonista citokinih receptora.

Inhibitori TNF- $\alpha$  koji vezuju TNF- $\alpha$  i na taj način sprečavaju njegovu interakciju sa receptorima uključuju sledeće:

- Etanercept
- Infliksimab
- Adalimumab
- Certolizumab
- Golimumab

TNF- $\alpha$  je jedan od ključnih proupalnih citokina kod bolesnika sa RA. Jednako koliko imaju brzu i izraženu efikasnost na laboratorijske i kliničke pokazatelje aktivnosti RA tako nakon prekida terapije sledi brz izostanak rezultata. Kombinacija sa metotreksatom se dobro



podnosi. Preporučena je primena metotreksata sa infliksimabom i adalimumabom pošto MTX inhibira stvaranje antitela na lek. Kod pacijenata sa RA lečenih TNF- $\alpha$  inhibitorima ispoljen je veći stepen popravljjanja erozije kostiju nego kod pacijenata lečenih MTX, a kod pacijenata sa ranim RA, koji nisu postigli cilj lečenja primenom MTX, dodavanje TNF- $\alpha$  inhibitora bilo je superiornije od dodavanja konvencionalnih DMARD (77, 78).

U grupu bioloških DMARD koji nisu TNF- $\alpha$  agensi spadaju rituksimab, anakinra, tocilizumab. Rituksimab je anti CD 20 monoklonsko antitelo usmereno na B limfocite (69). Rituksimab se najčešće koristi u kombinaciji sa MTX. Pokazao se efikasnim za smanjenje znakova i simptoma kod odraslih pacijenata sa umereno do jako aktivnim RA koji su imali neadekvatan odgovor na terapiju jednim ili više TNF- $\alpha$  inhibitora.

Anakinra je rekombinantni neglikozilirani oblik antagonista humanog IL-1 (IL - 1ra). U kliničkim ispitivanjima, značajan odgovor je primećen kod približno 40% pacijenata sa RA. Tocilizumab, IL-6 receptor antagonista, indikovao je kod umereno do teško aktivnog RA kod odraslih koji su imali neadekvatan odgovor na 1 ili više terapija TNF- $\alpha$  inhibitorima. Može se koristiti bilo samostalno ili u kombinaciji sa MTX-om ili drugim DMARD-ovima (10).

Prema preporukama EULAR-a, a na osnovu meta-analize studija o primeni lekova u 2019. godini brzu efikasnost u lečenju RA pokazali su ciljani sintetski (ts) DMARD. Međutim, lekovi kao što su baricitinib i tofacitinib, bili su predmet analize i zabrinutosti zbog njihove sposobnosti da ometaju različite Janus Kinase (JAK). Tofacitinib je oralni JAK inhibitor odobren kao druga linija lečenja umerenog do teškog aktivnog RA čija je primena povezana sa smanjenjem znakova i simptoma RA i poboljšanjem fizičke funkcije (79).

Novi programi lekova u 2019. godini fokusirali su se na selektivno ciljanje specifičnih JAK proteina i odobren je prvi selektivni JAKi za lečenje RA - upadacitinib. U fazi III RCT-a, upadacitinib je pokazao svoju efikasnost u poređenju sa placebom kod pacijenata sa neadekvatnim odgovorom bilo na konvencionalne sintetske DMARD ili TNF- $\alpha$  inhibitore (80).

Do danas je Uprava za hranu i lekove (eng. Food and Drug Administration) (FDA) odobrila tri vrste JAK inhibitora za lečenje RA:

- tofacitinib (Xeljanz), odobren 2012. godine

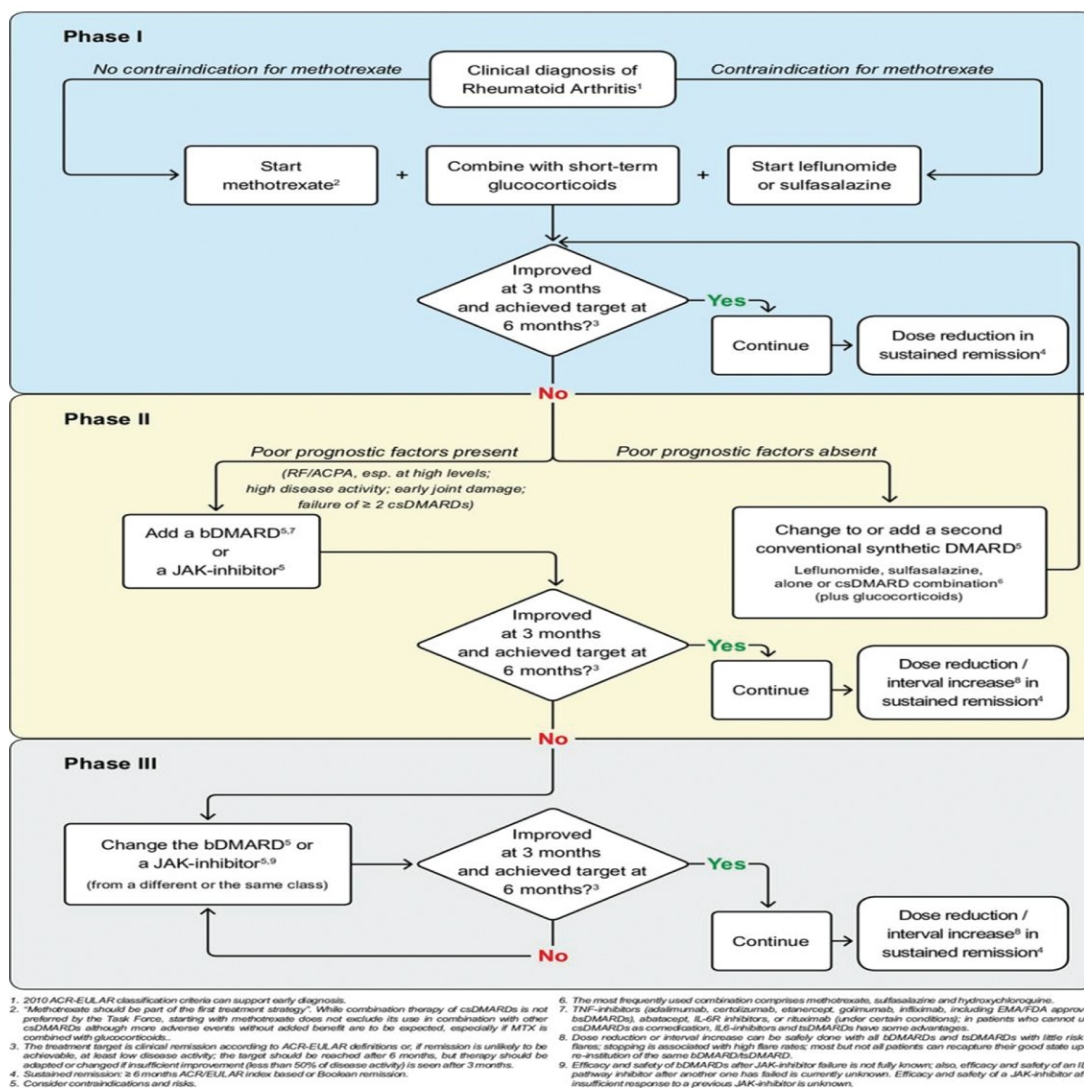
- baricitinib (Olumiant), odobren 2018. godine
- upadacitinib (Rinvok), odobren 2019

Istraživači nastavljaju da proučavaju ove lekove kako bi saznali kako se međusobno upoređuju i sa drugim mogućnostima lečenja.

Praćenje efekata primenjene terapije ocenom aktivnosti bolesti pokazalo je da kod 30-70% pacijenata koji koriste DMARD, bilo kao monoterapiju ili u kombinovanoj terapiji postiže se delimično poboljšanje stanja (10). Kod pacijenata kod kojih se klinički odgovori ne smatraju dovoljno dobrim koriste se strategije povećanja doze lekova, prelazak na druge DMARD-ove, pokretanje kombinovane terapije koja je korisna kod pacijenata čija bolest delimično ili u potpunosti ne reaguje na DMARD monoterapiju. Nekoliko kombinacija pokazalo se uspešnim bez ispoljavanja neočekivanih dodatnih rizika; većina uključuje MTX (npr. MTX plus SSZ plus HCK, MTX plus leflunomid ili MTX plus biološki DMARD).

EULAR je 2010. godine dao prve preporuke za lečenje reumatoidnog artritisa primenom konvencionalne sintetske i biološke terapije koje modifikuju tok bolesti, a trenutno je na snazi revizija iz 2019. godine. Bazični princip se zasniva na pravovremenom postavljanju dijagnoze i ranom započinjanju terapije. Osnovni cilj lečenja je postizanje remisije ili niske aktivnosti bolesti ukoliko remisiju nije moguće postići, a baziranjem na 'treat to target' principu. Algoritam se zasniva na prvom koraku koji glasi da kod svih pacijenata kod kojih se postavi dijagnoza RA, treba započeti terapiju lekovima koji modifikuju tok bolesti, sa ciljem postizanja remisije ili niskog stepena aktivnosti bolesti. U aktivnoj fazi bolesti kontrole trebaju biti česte i na svakih 1-3 meseca. Ukoliko se poboljšanje osnovne bolesti ne postigne za 3 meseca od započinjanja lečenja ili se terapijski cilj ne postigne za 6 meseci od početka, potrebno je modifikovati terapiju. MTX predstavlja zlatni standard u lečenju, i ukoliko ne postoje kontraindikacije, treba ga započeti kod svih pacijenata sa RA sa postepenim povećanjem doze. Ukoliko postoji kontraindikacija za primenu MTX ili rana intolerancija, preporučuje se primena leflunomida ili sulfasalazina. Kratkotrajnu primenu glukokortikoida treba razmotriti pri započinjanju terapije csDMARD ili prilikom promene csDMARD, ali je potrebno smanjiti ili ukinuti dozu što je ranije moguće. Ukoliko se terapijski cilj ne postigne primenom inicijalne konvencionalne sintetske terapije, a u odsustvu faktora loše prognoze, treba razmotriti zamenu drugim csDMARD. Ukoliko su prisutni faktori loše prognoze, preporučuje se započinjanje biološke terapije ili

ciljanih sintetskih lekova koji modifikuju tok bolesti, kao što su na primer JAK inhibitori. Biološku terapiju i terapiju ciljanim sintetskim lekovima treba kombinovati sa csDMARD. Ukoliko postoji intolerancija na konvencionalnu sintetsku terapiju, treba razmotriti primenu IL-6 receptor antagonista. Ukoliko ne postoji željeni odgovor na primenu biološke i ciljane sintetske terapije, potrebno je zameniti lekove nekim drugim iz ove grupe. Ukoliko nema efekata na primenu TNF- $\alpha$  inhibitora, potrebno je uvesti lek sa drugim mehanizmom dejstva ili drugi TNF- $\alpha$  inhibitor. Jedna od krajnjih preporuka se odnosi na terapiju prilikom postizanja remisije i preporučuje se da u slučaju postizanja remisije nakon smanjenja doze glukokortikoida, treba razmotriti smanjenje doze biološke ili konvencionalne terapije koja modifikuje tok bolesti (71).



Slika 9. Preporuke za lečenje reumatoidnog artritisa prema ACR (81)

Američki koledž za reumatologiju dao je takođe svoje preporuke za lečenje reumatoidnog artritisa, a poslednje preporuke su date 2021. godine (Slika 9). Ukupno je dato 44 preporuke, od kojih su 7 snažnih preporuka (81):

1. MTX se preporučuje pre nego primena sulfasalazina i leflunomida kod pacijenata koji nisu ranije dobijali terapiju lekovima koji modifikuju tok bolesti, a imaju umereni do visok stepen aktivnosti bolesti.

2. Monoterapija MTX se preporučuje pre nego primena bioloških lekova ili ciljanih sintetskih lekova kod pacijenata koji nisu ranije dobijali lekove koji modifikuju tok bolesti, a imaju umereni do visok stepen aktivnosti bolesti.

3. Monoterapija MTX je superiornija nego primena MTX i bioloških lekova koji nisu TNF- $\alpha$  inhibitori ili ciljanih sintetskih lekova kod pacijenata koji nisu ranije dobijali lekove koji modifikuju tok bolesti, a imaju umereni do visok stepen aktivnosti bolesti.

4. Započinjanje terapije sa csDMARD bez dugoročne primene glikokortikoida ( $\geq 3$  meseca) se preporučuje pre nego primena csDMARD sa dugotrajnom primenom glikokortikoida kod pacijenata koji nisu ranije dobijali lekove koji modifikuju tok bolesti, a imaju umereni do visok stepen aktivnosti bolesti.

5. „Treat to target” terapijski pristup se preporučuje pre nego standardna nega kod pacijenata koji ranije nisu lečeni biološkim ili ciljanim sintetskim lekovima.

6. Snažno se preporučuje profilaktička primena antivirusnih lekova u odnosu na kontrole nivoa virusa i jetrenih enzima kod pacijenata koji započinju terapiju rituksimabom a pozitivni su na hepatitis B core antigen.

7. Snažno se preporučuje profilaktička primena antivirskih lekova u odnosu na samo česte kontrole kod pacijenata koji započinju terapiju biološkim lekovima ili ciljanom sintetskom terapijom, a pozitivni su na hepatitis B core antigen.

### **1.11. Kvalitet života obolelih od reumatoidnog artritisa**

Ova hronična autoimuna bolest koju karakteriše postepeno pogoršanje funkcije zglobova može dovesti do smanjenja adaptivnih sposobnosti osobe, samim tim se smanjuje

kvalitet života, a gubitak funkcionalnosti umanjuje njihove radne sposobnosti. Gotovo polovina pacijenata razvija značajno funkcionalno oštećenje. Oko deset godina od početka bolesti značajan broj pacijenata biva suočen sa prestankom rada, smanjenjem prihoda što sve doprinosi pogoršanju kvaliteta života. Posledice se odražavaju i na širu društvenu zajednicu pa prema podacima Centra za prevenciju i kontrolu bolesti Sjedinjenih Američkih Država (Centers for Disease Control and Prevention - CDC) i Nacionalnog instituta za zdravlje (National Institutes of Health-NIH) ukupni troškovi od artritisa i reumatskih oboljenja za 2005.godinu iznosili su 128 milijardi dolara. Za RA se troškovi procenjuju na 41 milijardu dolara za 2005.godinu odnosno na 52 milijarde dolara za 2018.godinu (82).

### **1.12. Reumatoidni artritis i depresija**

Prisustvu depresije kod pacijenata sa RA se ne poklanja dovoljno pažnje. Reumatolozi navode da je učestalost depresije kod pacijenata sa RA 10,5%, dok sami pacijenti kroz samoprocenu iskazuju da je ona skoro duplo češća, odnosno 22% (83). Matcham i saradnici (84) u meta-analizi prisustva depresije kod RA navode učestalost od 14% - 48% što govori o različitosti u pristupima identifikovanja, procenjivanja i heterogenosti ovog oboljenja. Na moguću autoimunu etiologiju psihijatrijskih bolesti ukazano je pre više decenija analizirajući autoimune bolesti (RA) i šizofreniju s obzirom na vreme početka bolesti, tok, relapse (85). Danas, prema rezultatima The Global Burden of Disease studije iz 2016. godine depresija, a zajedno sa njom i RA, su u vrhu liste bolesti koje doprinose opštem onesposobljenju osobe. Depresija ima veliki uticaj na dalji tok lečenja pacijenata sa RA u smislu da može smanjiti odgovor na terapiju. Pokazano je da depresija u oko 30% slučajeva smanjuje odgovor na biološku terapiju kod RA i može ili pojačati bol ili samu aktivnost bolesti ili smanjiti verovatnoću za remisiju RA (83, 86, 87). Depresija u RA povezana je i sa povećanom stopom smrtnosti bilo kao posledica samoubistva ili smrti nastale prirodnim putem (88, 89). Različiti odgovori na terapiju, zahtevaju dodatnu zdravstvenu negu, češće hospitalizacije i angažovanje zdravstvenog sistema što dovodi do povišenih troškova lečenja (90).

Odnos između depresije i RA je multifaktorski: u nekim slučajevima je verovatno da je depresija posredovana socioekonomskim faktorima vezanim za RA kao što su nizak socioekonomski status, pol, godine, itd (91). U drugim slučajevima, depresija može biti posledica bola, funkcionalnih ograničenja ili je povezana sa dejstvom proinflamatornih

citokina (92-94). Bez obzira na inicirajuće faktore doprinos socioekonomskih, funkcionalnih i bioloških posledica RA može podstaći depresivne simptome (95). Mehanizam nastanka depresije je komplikovan i uključuje faktore kao što su alteracija monoaminergičkih neurotransmitera, disfunkcionalnost osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg, neurodegeneraciju i neuroinflamaciju (96-98).

Danas se zna da su proinflamatorni citokini, koji se sintetišu kao odgovor na infekciju, zapravo ti koji dovode do promena u mozgu i u ponašanju. Ponašanje karakteriše slabost, letargija, gubitak koncentracije, redukovan unos hrane itd. Ova simptomatologija koja se javlja tokom infekcije ili inflamacije povezana je sa pojavom proinflamatornih citokina (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , INF $\gamma$ ) (98, 99). Visok nivo proinflamatornih citokina registruje se kod pacijenata sa teškom depresivnom epizodom (96). Nakon primene antidepressivne terapije, kod depresivnih pacijenata, nivo proinflamatornih citokina u serumu se smanjio (100). U ranijim studijama interleukin IL-1  $\beta$ , IL-6 kao i faktor nekroze tumora  $\alpha$  su najčešće navođeni citokini nađeni u serumu pacijenata sa depresijom u poređenju sa kontrolnom grupom zdravih (92, 96, 101-103). Svi ovi proinflamatorni citokini su uključeni u patogenezu RA ali još uvek nije jasno da li oni imaju ulogu u poremećajima raspoloženja kod ovih pacijenata. Uloga IL-6 potvrđena je u nastanku bola i zamora kod pacijenata sa RA i smatra se da može biti povezana i sa depresijom, a primena IL-6receptor antagonista imala je za rezultat redukciju ovih simptoma (104). Bol i zamor su povezani sa depresijom pogotovo kada se radi o hroničnom toku RA, a kod pacijenata sa depresijom zamaranje je čest simptom (105). Novije studije pokazale su postojanje korelacije između inflamacije i poremećaja raspoloženja kod pacijenata sa RA (95, 106). Biološki mehanizmi koji su u osnovi veze RA i depresije još uvek nisu dovoljno jasni. Identifikacija patofiziologije nastanka depresije u imunoposredovanoj zapaljenskoj bolesti, kao što je RA, moguća je kroz objašnjenje kako citokini ulaze u interakciju sa CNS. Neki od načina su humoralnim i nervnim putevima. Depresija, kao komorbiditet RA, doprinosi dodatnim funkcionalnim ograničenjima, povećava invalidnost, i smanjuje mogućnost pozitivnog odgovora na terapiju RA.

Komorbidna depresija kod RA je posebno problematična, jer često prolazi neprepoznata i / ili nelečena. Sleath i saradnici (107) navode da reumatolozi retko komuniciraju o depresiji sa svojim pacijentima sa reumatoidnim artritismom čak i nakon što njihovi pacijenti započnu razgovor. Razumevanje patogeneze RA u kojoj proinflamatorni

citokini imaju značajnu ulogu nije u korelaciji sa razumevanjem njihove uloge u nastanku depresije. To dovodi do potrebe za razumevanjem njihove uloge u razvoju komorbiditeta, a kako bi se došlo do adekvatnih preporuka i postupaka za lečenje (108). Progresija i ozbiljnost RA su povezani sa stalnom proizvodnjom protivupalnih citokina i disregulacijom anti-inflamatornih citokina (42, 109). Mnogi od odgovora imunog sistema koji su povezani sa RA su povezani sa depresivnom simptomatologijom koja je kod ovih pacijanata višestruko češća nego u opštoj populaciji (84, 110). Zbog toga ciljani imunološki pristup nije samo usmeren ka tretmanu RA već smanjuje i probleme vezane za mentalno zdravlje osobe.

„Sama bolest, njen tok, progresija i korišćena terapija u značajnoj meri utiču na imunološki sistem obolelog i najverovatnije dovode i do kompromitovanja ne samo kompleksne interakcije u imunološkom sistemu, već i promena kompletne neurotransmitterske i endokrinološke „mreže” i komunikacije“ (111). Značaj identifikovanja prisustva depresije i depresivnih simptoma kod pacijenata sa RA nije samo u lečenju komorbiditeta već i u sprečavanju, odnosno uklanjanju negativnih efekata koje depresija ima na lečenje pacijenata sa RA. Veliki izazov u proučavanju ova dva oboljenja je sama složenost povezanosti depresije, inflamacije i stepena aktivnosti bolesti u RA. Prisustvo depresije može pogoršati terapijski odgovor, posebno subjektivne komponente kao što su bol i vrtoglavica, a inflamatorne promene povezane sa depresijom mogu biti „maskirane“ kod pacijenata koji imaju fizički komorbiditet (112).

Citokini služe kao posrednici ćelijske diferencijacije, upale, imunopatologije i regulacije imunog odgovora. Alunno i saradnici (113) su dali pregled drugih identifikovanih citokina IL-1 (IL-33, IL-36, IL-37, IL-38) i IL-12 (IL-27, IL-35), i pojedinih citokina kao što su IL-32, IL-34 naglašavajući njihovu patogenu ulogu i terapijski potencijal u RA. Autori navode da su neophodna dalja istraživanja kako bi se ispitalo terapijski potencijal ovih citokina u RA (51). Sistemska upala, merena reaktantima akutne faze i protivupalnim citokinima, često je povezana sa razvojem depresije i može biti povezana, izazvati ili doprineti depresivnim simptomima tokom hronične upale (92, 93, 114-116).

Mehanizam povezanosti inflamacije i promena u funkcionisanju CNS-a najpre je proučavan na animalnom modelu. Rezultati su pokazali da kada je reč o neurobiologiji depresije, imuno-posredovana inflamacija ima uticaja na neurotransmisiju, neurogenezu, neuroendokrinu aktivnost (hipotalamus-hipofiza-adrenalna osovina), i na neuroplasticitet (105). Kao dopuna ovom pretkliničkom saznanju, neuroimidžing studije kod ljudi pokazale

su postojanje veze između interferona sa abnormalnostima glutamata u bazalnim ganglijama i poremećajima raspoloženja. Na ovaj način pokazana je veza RA i depresije pošto je poznata uloga interferona u patogenezi RA kao i povezanost terapije interferonom i nastanka depresije (117, 118). Ovi podaci sugeriraju sličnost između nervnih mreža uključenih u inflamaciju i u patofiziologiju depresije (119, 120). Dunić-Kostić (prema Schiepersu i saradnicima) (111) ukazuje na to da su proinflamatorni citokini ključne supstance u neuromodulaciji i medijaciji bihevioralnih, neuroendokrinih i neurohemijskih karakteristika depresije. To je u skladu sa hipotezom da različiti stresori (spoljašnji i unutrašnji) mogu da budu posrednici za razvoj depresije aktivirajući imuni odgovor a vezani su za inflamatorni proces (121). Od proinflamatornih citokina značajnih za depresiju najviše se pominju IL-1 i IL-6 za koje se smatra da imaju ključnu ulogu u sinaptičkom plasticitetu, neuromodulaciji i neurogenezi (122).

Ranije studije pokazale su da koncentracije IL-1 i IL-6 pozitivno koreliraju sa depresijom, kao i da je da je koncentracija IL-6 ali i TNF- $\alpha$ , a statistički značajno viša kod depresivnih pacijenata nego kod zdravih kontrola (92, 96). Ovo potvrđuju i podaci meta-analiza da je nivo C-reaktivnog proteina, interleukina IL-6, IL10, IL12, IL-13, IL-18 i faktora nekroze tumora  $\alpha$  veći kod pacijenata sa depresijom u poređenju sa kontrolnom grupom (102, 103, 123). Dalji dokazi o uključenosti citokina u patofiziologiju depresije jesu sniženje nivoa IL-6, IL-10 i TNF- $\alpha$  u plazmi tokom lečenja antidepresivima (103, 124). Koncentracija IL-6 i IL-17 u serumu pacijenata sa RA indukuje artritis i izaziva simptome poremećaja raspoloženja, a posebno depresivne simptome (125). Depresija može značajno uticati na tok bolesti RA povećavajući rizik od pojave bolesti i smanjujući stopu remisije (126). Pogoršanje bolesti RA takođe može biti povezano sa depresijom. U studiji koja je istraživala faktore povezane sa pogoršanjem bolesti većina (86%) ispitanika je, kao glavni razlog, navela psihološki stres i poremećaj raspoloženja (127).



## **2. PREDMET I CILJ ISTRAŽIVANJA**

### **2.1. Predmet istraživanja**

Imunoposredovane zapaljenske bolesti kao što je RA imaju višestruke posledice na život obolelih osoba. Kako od RA duplo češće obolevaju žene, i bolest se manifestuje u radno aktivnom životnom periodu, očekivano je da se jave negativne posledice po njihovu radnu i porodičnu funkcionalnost. Pored samog toka osnovne bolesti, druge, pridružene bolesti kao što je depresija doprinose smanjenju uspešnosti lečenja osnovne bolesti. Ovaj komorbiditet često biva neprepoznat, a njegova učestalost je skoro dvostruko veća kroz samoprocenu pacijenata u odnosu na dostupnu literaturu. Posebno se ističe činjenica da depresivna simptomatologija kod ovih pacijenata biva zanemarena, a samim tim izostaje i adekvatno lečenje. U svrhu adekvatnog terapijskog pristupa potrebno je poznavati i mehanizme javljanja ovog komorbiditeta. Ovo istraživanje doprinelo bi unapređenju lečenja obolelih od RA kroz blagovremeno sagledavanje faktora koji mogu da utiču na tok bolesti i pojavu depresije kao komorbiditeta. Rad na ovoj studiji ima za cilj da definiše postojanje prediktorskih faktora za pojavu depresije u RA u kategoriji proinflammatoryh citokina. Istovremeno, studija će služiti da pruži kliničke dokaze u razumevanju povezanosti terapijskih pristupa i proinflammatoryh citokina sa depresijom kod pacijenata sa RA.

Značaj identifikovanja prisustva depresije i depresivnih simptoma kod pacijenata sa RA nije samo u lečenju komorbiditeta već i u sprečavanju odnosno uklanjanju negativnih efekata koji depresija ima na lečenje pacijenata sa RA. Veliki izazov u proučavanju ova dva obolenja je sama složenost povezanosti depresije, inflamacije i stepena aktivnosti bolesti u RA. Prisustvo depresije može pogoršati terapijski odgovor, posebno subjektivne komponente kao što su bol i vrtoglavica. Predmet ovog istraživanja je identifikovanje prisustva depresije i depresivnih simptoma kod pacijenata sa RA kao i uticaj modaliteta lečenja pacijenata sa RA na ekspresiju proinflammatoryh citokina i depresiju kao komorbiditet.

## **2.2. Cilj istraživanja**

Cilj 1. Ispitati učestalost i stepen depresivne simptomatologije kod bolesnika sa RA.

Cilj 2. Ispitati povezanost serumskih nivoa TNF- $\alpha$  i IL-6 sa pojavom i stepenom depresivne simptomatologije kod bolesnika sa RA.

Cilj 3. Ispitati povezanost serumskih nivoa TNF - $\alpha$  i IL-6 sa funkcionalnim statusom, stepenom aktivnosti bolesti, stepenom hroničnog umora i kvalitetom sna kod bolesnika sa RA.

Cilj 4. Uporediti uticaj različitih terapijskih pristupa (konvencionalni sintetski lekovi koji modifikuju tok bolesti i biološki lekovi koji modifikuju tok bolesti) primenjenih u tretmanu bolesnika sa RA na stepen aktivnosti bolesti, funkcionalni status, stepen hroničnog umora, kvalitet sna i stepen depresivne simptomatologije.

Cilj 5. Uporediti uticaj različitih bioloških lekova (TNF- $\alpha$  inhibitori i IL-6 receptor antagonista) na funkcionalni status bolesnika i učestalost depresivne simptomatologije.

### **2.3. Hipoteze**

H1-Kod pacijenata sa RA prisutna je depresivna simptomatologija u preko 30% ispitanika, pri čemu se najčešće radi o depresiji lakog stepena.

H2-Serumski nivoi TNF- $\alpha$  i IL-6 su značajno viši kod bolesnika sa RA koji imaju izraženu depresivnu simptomatologiju i u korelaciji su sa stepenom depresivne simptomatologije.

H3-Bolesnici kod kojih se registruju viši serumski nivoi proinflamatornih citokina imaju veći stepen aktivnosti bolesti, lošiji funkcionalni status, veći stepen hroničnog umora i lošiji kvalitet sna.

H4-Blokiranje specifičnih inflamatornih citokina primenom bioloških lekova, u poređenju sa konvencionalnim sintetskim lekovima, vodi ka boljoj kontroli stepena aktivnosti bolesti, poboljšanju funkcionalnog statusa, smanjenju stepena hroničnog umora, poboljšanju kvaliteta sna i ređoj pojavi depresivne simptomatologije.

H5-Primena TNF- $\alpha$  inhibitora, kao i IL-6 receptor antagonista dovodi do postizanja poboljšanja funkcionalnog statusa bolesnika i smanjenja učestalosti depresije. Pomenuti efekti terapije su izraženiji prilikom primene IL-6 receptor antagonista.

### **3. MATERIJAL I METODE**

#### **3.1. Mesto i vreme istraživanja,**

Istraživanje je sprovedeno kao studija preseka, prospektivnog karaktera u vremenskom rasponu od godinu dana počevši od septembra 2020. godine do septembra 2021. godine, i obuhvatila je 84 bolesnika koji su bili hospitalizovani ili se ambulantno prate na Klinici za nefrologiju i kliničku imunologiju, Univerzitetskog Kliničkog centra Vojvodine.

#### **3.2. Uzorak**

Kod svih bolesnika je prethodno postavljena dijagnoza RA prema kriterijumima Američkog koledža za reumatologiju i Evropske lige protiv reumatizma (ACR/EULAR).

Odabir bolesnika je izvršen prema kriterijumima za uključivanje i isključivanje bolesnika u istraživanje:

Kriterijumi za uključivanje u ispitivanje:

- bolesnici starosti od 18 do 80 godina kod kojih je postavljena dijagnoza RA prema ACR/EULAR kriterijumima
- bolesnici koji su na terapiji konvencionalnim sintetskim lekovima koji modifikuju tok bolesti ili kombinaciji istih sa biološkim lekovima, IL-6 receptor antagonistima ili TNF- $\alpha$  inhibitorima.

Kriterijumi za isključivanje:

- bolesnici kod kojih je postavljena dijagnoza depresije i/ili demencije pre momenta uključivanja u ispitivanje
- postojanje intelektualne ometenosti
- bolesnici kod kojih postoji pozitivna anamneza o alkoholizmu ili zloupotrebi psihoaktivnih supstanci;
- bolesnici sa organskim oboljenjima centralnog nervnog sistema;
- bolesnici koji su imali prethodnu traumu glave;

- bolesnici koji su unazad 5 godina imali maligni tumor, limfoproliferativne bolesti, demijelinizujuće bolesti,
- trudnoća i dojenje
- bolesnici koji imaju dokaz o postojanju još jedne sistemske bolesti (sindrom preklapanja)

Pre sprovođenja planiranog istraživanja svaki ispitanik je informisan o načinu sprovođenja istraživanja, metodama rada i planiranim procedurama, upotrebi dobijenih nalaza nakon čega se potpisuje informisani pristanak za učešće u ispitivanju. Samo oni pacijenti koji su svojeručnim potpisom potvrdili da su saglasni sa uključivanjem u studiju su uključeni u dalje ispitivanje.

Nakon odabira bolesnika, prema kriterijumima za uključivanje i isključivanje, bolesnici su osnovu modaliteta lečenja podeljeni u tri grupe:

Grupa 1: bolesnici koji su na stabilnim dozama terapije isključivo konvencionalnim sintetskim lekovima koji modifikuju tok bolesti unazad 6 meseci od momenta uključivanja u istraživanje.

Grupa 2: bolesnici koji su na stabilnim dozama terapije TNF- $\alpha$  inhibitorima kao biološkim lekom sa ili bez konvencionalnih sintetskih lekova koji modifikuju tok bolesti, unazad 6 meseci od momenta uključivanja u istraživanje

Grupa 3: bolesnici koji su na stabilnim dozama terapije IL-6 receptor antagonistima kao biološkim lekom sa ili bez konvencionalnih sintetskih lekova koji modifikuju tok bolesti, unazad 6 meseci od momenta uključivanja u istraživanje.

### **3.3. Primenjeni instrumenti**

Nakon podele pacijenata po grupama, primenjivane analitičke metode obuhvatile su sledeće komponente:

- U svrhu dobijanja opštih podataka o pacijentima korišćen je opšti upitnik te su analizirani demografski parametri (pol, starost, mesto stanovanja, stepen stručne sprema, zaposlenost, nivo mesečnog prihoda, porodični status, lične navike-pušenje, alkoholizam)

- Anamnestički i iz medicinske dokumentacije su analizirani podaci o samoj bolesti-RA: vreme od pojave tegoba do postavljanja dijagnoze, vreme postavljanja dijagnoze, dužina trajanja bolesti, vrsta terapije, dužina trajanja terapije, trajanje jutarnje ukočenosti; podaci o dodatnim laboratorijskim analizama: vrednosti RF (reumatoidni faktor) i anti-CCP antitela pri postavljanju dijagnoze.

- Kod bolesnika su u sklopu laboratorijskih analiza kontrolisani jednokratno sledeći biohemijski parametri: Kompletna krvna slika, parametri bubrežne funkcije (urea, kreatinin, mokraćna kiselina), elektroliti u serumu (natrijum, kalijum, hlor, kalcijum, magnezijum), parametri jetrene funkcije (alanin amino-transferaza (ALT), aspartat amino-transferaza (AST), gama-glutamil transferaza (GGT)), vrednosti glikemije našte. Kompletna krvna slika sa diferencijalnom krvnom slikom urađena je na aparatu SYSMEX XN-1000, metodom protočne citomerije uz korišćenje komercijalnih setova istog proizvođača. Serumska koncentracija parametara bubrežne funkcije, parametara jetrene funkcij, elektrolita, kao i glikemije našte, određivana je standardnim biohemijskim metodama: spektrofotometrijski, odnosno enzimatskim metodama na biohemijskom analizatoru ADVIA 1800, uz korišćenje komercijalnih testova firme Simens.

- C-reaktivni protein (CRP) koji je određen imunoturbidometrijski na aparatu Architect (Abott) uz korišćenje komercijalnih setova istog proizvođača.

- Sedimentacija eritrocita (SE) je određena metodom po Westergreen-u.

- Kod svakog inspitanika je jednokratno određena koncentracija IL-6 i TNF- $\alpha$  u krvi. Koncentracija citokina u serumu je određena enzimskom imunološkom metodom - ELISA (engl. Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) upotrebom komercijalnih setova proizvođača Euroimmun na RYTO aparatu. ELISA reakcija predstavlja imunoesej (upotreba antitela kao reagenasa) koji koristi enzim vezan za jedan od reagenasa u cilju kvantifikacije ispitivane supstance kroz formiranje boje nakon dodavanja supstrata/hromogena, i podrazumeva postepeno dodavanje i reagovanje reagenasa na supstrat vezan za čvrstu podlogu, kroz korake inkubacije i ispiranja u cilju razdvajanja vezanog i slobodnog supstrata. Enzimska reakcija služi da nagradi boju i na taj način kvantifikuje reakciju, upotrebom reagensa obeleženog enzimom. U tu svrhu koriste se ploče za mikrotitraciju i komercijalni kompleti proizvođača. Svaka ploča se sastoji od 96 polja. Od 96 polja, jedan služi za

tzv „ blank “ čija je absorbanca jednaka nuli, a u 8 se pripremaju standardna razblaženja pomoću kojih se formira standardna kriva, tako da se po ploči dobija 88 rezultata. Kod svakog pacijenta je uzet uzorak periferne krvi u jutarnjim časovima u epruvete koje sadrže K3EDTA kao antikoagulans za separaciju plazme. Krv je centrifugirana na 2000 obrtaja tokom 10 minuta. Uzorci seruma i plazme su zamrzavani na temperaturi od -70 stepeni Celzijusa kako bi se dalje ispitivali. Potom je u svakom uzorku korišćenjem ELISA metode analizirana na nivo i koncentracija IL-6 i TNF- $\alpha$ .

Pored biohemijskih i laboratorijskih analiza korišćene su sledeće metode u cilju procene aktivnosti bolesti i bihevioralnog statusa svakog pacijenta.

Stepen aktivnosti bolesti je procenjen korišćenjem Indeksa aktivnosti bolesti sa SE (eng. Disease Activity Score-28 for Rheumatoid Arthritis with ESR -DAS-28-ESR) i Indeksa aktivnosti bolesti sa C-reaktivnim proteinom (eng. Disease Activity Score-28 for Rheumatoid Arthritis with CRP -DAS-28-CRP) (128). Indeks aktivnosti bolesti DAS-28 je kombinovani indeks za procenu aktivnosti RA koji obuhvata procenu bola i otoka na 28 zglobova (ramena, laktovi, ručni zglobovi (RC), metakarpofalangealni zglobovi (MCP) i proksimalni interfalangealni zglobovi (DIP) šaka i kolena), vrednost brzine sedimentacije eritrocita (SE) ili C reaktivnog proteina i opšte zdravstveno stanje bolesnika procenjeno na vizuelno analognoj skali (VAS). DAS-28 skor je procenjen na osnovu procene broja bolnih zglobova (od ukupno 28), broja otečenih zglobova (od ukupno 28 ispitivanih zglobova) i vrednosti prethodno pomenutih parametara, a na osnovu sledeće formule:  $DAS-28 = 0.56\sqrt{\text{broj bolnih zglobova}} + 0.28\sqrt{\text{broj otečenih zglobova}} + 0.70 \ln(SE \text{ ili CRP}) + 0.014 (VAS)$ . Smatra se da je bolesnik u remisiji ako je aktivnost bolesti merena DAS-28 manja od 2.6. Niska aktivnost bolesti je ako je DAS-28 između 2.6 i 3.1. Umerena aktivnost bolesti je ako je DAS28 između 3.1 i 5.2. Visoka aktivnost bolesti je ako je DAS-28 veći od 5.2

Klinički indeks aktivnosti bolesti (eng. Clinical Disease Activity Index- CDAI) je korišćen kao dodatni instrument za ocenu stepena aktivnosti osnovne bolesti (129). On predstavlja kompozitni indeks za evaluaciju aktivnosti RA i sadrži procenu bola i otoka na 28 prethodno navedenih zglobova, uz opšte zdravstveno stanje bolesnika procenjeno na vizuelno analognoj skali (VAS) od strane samog bolesnika kao i opšte zdravstveno stanje bolesnika procenjeno na vizuelnoanalognoj skali (VAS) od strane lekara.

Funkcionalni status je procenjen pomoću Upitnika o proceni zdravstvenog stanja- indeks onesposobljenosti (HAQ-QI)(130). HAQ-QI je jedan od najkorištenijih upitnika za procenu onesposobljenosti ili uznapređovalosti bolesti kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom (6). Pitanja bolesniku odnose se na odevanje i negu, ustajanje, uzimanje hrane, hodanje, ličnu higijenu, dohvaćanje (spuštanje i podizanje predmeta), snagu stiska šake te razne aktivnosti (npr. odlazak u kupovinu, ulazak i izlazak iz automobila, usisavanje u stanu i sl.). Bolesnik treba označiti je li mu pri nekoj od radnji navedenih u upitniku potrebno pomagalo ili pomoć druge osobe. Na svako postavljeno pitanje ponuđena su četiri odgovora: bez teškoća, uz teškoće, uz značajne teškoće, ne mogu obaviti. Osim toga, bolesnik treba na pitanje može li obavljati svakodnevne fizičke aktivnosti odgovoriti u rasponu od „u potpunosti“ do „nikako“. Odgovori se mogu oceniti ocenom od 0 (nema nesposobnosti) do 3 (potpuna nesposobnost), a svako smanjenje za  $> 0,22$  u odnosu na bazičnu vrednost ukazuje nam na klinički značajno poboljšanje fizičke funkcije i nivoa osposobljenosti (6). Za popunu upitnika bolesnicima treba manje od 10 minuta, a doktor dobije kvalitetan uvid u fizičku (ne)sposobnost bolesnika i bol koji trpi.

U sklopu evaluacije psihičkog statusa primenjena je Bekova skala depresivnosti (eng. Beck Depression Inventory – BDI) (131), koja obuhvata 21 aspekt depresivnosti. Ovaj instrument za procenu depresivnosti ispitanika je dobro poznat i široko korišćen u svetu i kod nas, kako u istraživanjima tako i u kliničkoj praksi. Originalni instrument je prvi put objavljen još 1961. godine od strane Arona T. Beka. Zasnovan je na njegovoj kognitivnoj teoriji depresije i sastoji se od 21 pitanja o tome kako se subjekat osećao tokom poslednje nedelje. Svako pitanje ima set od četiri moguća odgovora, rangirana prema intenzitetu (na primer: Ne osećam se tužno 0. Osećam se tužno 1. Tužan sam sve vreme i ne mogu se otrgnuti od toga 2. Toliko sam tužan i nesrećan, da to ne mogu podneti. Dobijeni rezultati se sabiraju i svrstavaju u jednu od sledećih kategorija: 0-13 minimalna depresivnost; 14-19 blaga depresivnost; 20-28 umerena depresivnost; i 29-63 ozbiljna depresivnost.

Anksioznost je ispitana upotrebom Bekovog upitnika za anksioznost (eng. Beck Anxiety Inventory – BAI) (132). Ovaj instrument se sastoji od 21 pitanja koja se odnose na simptome opšte anksioznosti, pri čemu pacijenti odgovaraju na svako pitanje procenjujući intenzitet simptoma na Likertovoj skali od 0 (nije prisutno) do 3 (veoma mnogo izraženo). Zbir svih odgovora (maksimum 63) predstavlja intenzitet simptoma opšte anksioznosti.



Stepen umora je procenjen korišćenjem Upitnika za procenu zamora u hroničnim bolestima (eng. FACIT-F- Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) (133). To je pisani upitnik od 13 pitanja za procenu zamorljivosti u hroničnim bolestima, gde ispitanik ocenama od 4 (nemam uopšte) do 0 (imam energije) na Likertovoj skali odgovara na pitanja o zamoru. Za validnu procenu, potrebno je da se odgovori na minimum 7/13 pitanja, zbir svih pojedinačnih ocena, podeljen sa 13, daje FACIT – F zbir, pri čemu veći zbir, označava manji stepen umora.

Ocena kvaliteta sna je izvršena upotrebom Pitsburškog indeksa kvaliteta spavanja (eng. Pittsburgh Sleep Quality Index – PSQI) (134). PSQI je samoizveštavajući instrument sa 19 stavki dizajniran da sveobuhvatno analizira različite faktore koji označavaju kvalitet spavanja u proteklih mesec dana kroz 7 komponenti: subjektivni kvalitet spavanja, latencija spavanja, trajanje spavanja, uobičajena efikasnost spavanja, poremećaji spavanja, korišćenje lekova za spavanje i disfunkcionalnost preko dana. Svaka komponenta se ocenjuje na skali 0–3, a dobijeni skorovi sabiraju u globalni PSQI skor koji se kreće u opsegu 0–21. Ukupan skor >5 ukazuje na loš kvalitet spavanja. Instrument je primenjen i izvršena je njegova validacija i u Srbiji.

#### 4. Statistička obrada podataka

Za unos i obradu podataka korišćen je programski paket SPSS 20.0. Za potrebe analize i opisa strukture uzorka po relevantnim varijablama korišćeni su prikazi frekvencija i procenata, kako bi se prikazala zastupljenost određene kategorije ili odgovora. Numerička obeležja posmatranja obrađena su standardnim procedurama deskriptivne i komparativne statistike za analizu numeričkih obeležja. Metode deskriptivne statistike upotrebljene su za određivanje mera centralne tendencije (aritmetička sredina), mera varijabiliteta (standardna devijacija) i ekstremnih vrednosti (minimum i maksimum) posmatranih numeričkih obeležja. Deskriptivni podaci, tj. mere normalnosti distribucije za sirove skorove za većinu korišćenih mera izraženi preko vrednosti pokazatelja zakrivljenosti (skjunisa) i zaravnjenosti (kurtozisa) nisu bili u granicama prihvatljivih, pa su u sklopu komparativne statistike, uprkos kontinuiranim (numeričkim) varijablama, korišćene neparametrijske metode. U okviru metoda komparativne statistike, za utvrđivanje razlika dva nezavisna uzoraka korišćen *Mann-Whitneyev U-test*, za testiranje razlika više nezavisnih uzoraka korišćen je Kruskal-Volisov H test. Postojanje statistički značajne razlike između distribucija frekvencija pojedinih grupa proveravana je primenom *Hi-kvadrat testa*. U cilju utvrđivanja povezanosti između različitih varijabli od interesa primenjen je *Sprimanov koeficijent rang korelacije* (Spearman's rho) i Pirsonov koeficijent linearne korelacije. Za utvrđivanje stepena slaganja korišćen je Koenov Kapa koeficijent. Statistička analiza podataka obavljena je i analizom tzv. ROC (*Receiver Operating Characteristic*) krivih. ROC analiza imala je za cilj da ustanovi diskriminativnu moć (senzitivnost i specifičnost) različitih parametara/mera u razdvajanju pacijenata koji su imali dobru prilagođenost, afektivni status i funkcionalnost nasuprot onih koji imaju narušeno funkcionisanje. Primenom *Binarne logističke regresije* procenjivan je prediktivni značaj različitih faktora/parametara na funkcionalni status, afektivni status i kvalitet sna. U primenjenim testovima granične vrednosti verovatnoće rizika su na nivou značajnosti od 95% ( $p < 0.05$ ) (razlika statističkih parametara značajna) i 99% ( $p < 0.01$ ) (razlika statističkih parametara visoko značajna).

## 5. REZULTATI

### Deskripcija uzorka

Uzorak je činilo 84 ispitanika, od toga je ženskog pola bilo njih 95,2%, dok je preostalih 4,8 % ispitanika bilo muškog pola. Starost se kretala u intervalu od 19-75 godina, pri čemu je prosečna starost celokupnog uzorka iznosila  $M=53,19$  godina ( $SD=13,09$ ). Kao što se vidi iz Tabele 2 najveći broj ispitanika, oko 70% su u bračnoj zajednici, dok je prema bračnom statusu najmanji procenat njih u kategoriji udovac/udovica (oko 7%). Podjednak broj ispitanika je u radnom odnosu, kao i van radnog odnosa. U ispitivanom uzorku, njih oko 39% se izjašnjavaju kao pušači, dok naviku konzumiranja alkohola navodi oko 5% ispitanih.

Tabela 2. Socio-demografske karakteristike ispitivanog uzorka

Deskripcija uzorka	
Starost (raspon godina)	19-75 god.
( $\bar{x} \pm SD$ )	53,19 $\pm$ 13,09
Pol (n, %)	
<i>muškarci</i>	4 (4,8%)
<i>žene</i>	80 (95,2%)
Radna aktivnost	
<i>da</i>	42 (50,0%)
<i>ne</i>	42 (50,0%)
Bračni status	
<i>oženjen/udata</i>	59 (70,2%)
<i>razveden/a</i>	11 (13,1%)
<i>udovac/udovica</i>	6 (7,1%)
<i>ostalo</i>	8 (9,5%)
Pušač	
<i>da</i>	33 (39,3%)
<i>ne</i>	51 (60,7%)
Alkohol	
<i>da</i>	4 (4,8%)
<i>ne</i>	80 (95,2%)

U Tabeli 3 prikazano je da od celokupnog uzorka, njih oko 82% je ima seropozitivni RA. Od pojedinačnih pridruženih bolesti, kao najčešći komorbiditet je navođena hipertenzija, koja je prisutna kod oko 31% ispitanika, zatim ostale kardiovaskularne bolesti (7%) i dijabetes melitus (4%). Bez komorbiditeta je bilo oko 30% ispitanog uzorka. Prosečna dužina trajanja bolesti iznosi  $M=12,74$  godine ( $SD=7,38$ ). Kada su u pitanju konvencionalni sistemski lekovi koji modifikuju tok bolesti, najveći procenat ispitanika koristi metotreksat (oko 47%), dok u vrlo sličnom procentu uzimaju sulfasalazin i antimalarik. Njih oko 18% ne uzima konvencionalnu terapiju. Najfrekventnija terapija iz grupe biološke prema dobijenim podacima je terapija koja uključuje TNF- $\alpha$  inhibitore, a koju dobija oko 48% ispitanika, naspram 33% koji dobijaju IL-6 receptor antagoniste. Prilikom analize redosleda uzimanja terapije pokazano je da oko 84% bolesnika prima prvi biološki lek po redu, dok je kod 16% u pitanju drugi lek po redu. Kada je u pitanju dužina trajanja aktuelne biološke terapije ona u proseku iznosi  $M= (5,37$  godina), dok je raspon korišćenja od 0,5 do 12 godina. Jutarnju ukočenost kao simptom nema oko 40% ispitanih, dok je najfrekventnija kategorija kod onih koji je imaju, kategorija u kojoj ukočenost po buđenju traje do 30 minuta, a koju navodi oko 39% ispitanih. Pozitivan reuma faktor navodi 81% ispitanih, dok pozitivna anti CCP antitela ima oko 51% ispitanika.

Tabela 3. Kliničke i radiološke varijable

Deskripcija uzorka	
Dijagnoza seropozitivnosti	
<i>seropozitivni</i>	69 (82,1%)
<i>seronegativni</i>	15 (17,9%)
Komorbiditeti	
<i>HTA</i>	31 (31,0%)
<i>DM</i>	4 (4,0%)
<i>HOBP Astma</i>	2 (2,0%)
<i>ostale KVB</i>	7 (7,0%)
<i>GIT</i>	0 (0,0%)
<i>Ostalo</i>	26 (26,0%)
<i>bez komorbiditeta</i>	30 (30,0%)
Dužina trajanja bolesti u godinama	
Raspon	0,5-40 god.
( $\bar{x} \pm SD$ )	12,74 $\pm$ 7,38
Trenutna terapija cDMARD	
<i>bez terapije</i>	20 (18,18%)
<i>Metotreksat</i>	52 (47,27%)
<i>Sulfasalazin</i>	18 (16,36%)
<i>Lefunomid</i>	4 (3,64%)
<i>Antimalarik</i>	16 (14,55%)
Trenutna terapija bDMARD	
<i>bez terapije</i>	16 (19,0%)
<i>TNF <math>\alpha</math></i>	40 (47,6%)
<i>IL-6</i>	28 (33,3%)
Biološki lek po redu	
<i>Prvi</i>	57 (83,8%)
<i>Drugi</i>	11 (16,2%)
Dužina trajanja aktuelne biološke terapije u godinama	
Raspon	0,5-12 god.
( $\bar{x} \pm SD$ )	5,37 $\pm$ 3,16
Jutarnja ukočenost	
<i>do 30 min</i>	33 (39,3%)
<i>preko 30 min a do 1h</i>	6 (7,1%)
<i>preko 1h</i>	11 (13,1%)
<i>nema ukočenosti</i>	34 (40,5%)
RF-Reumatoidni faktor (iliti reuma faktor)	
<i>pozitivan</i>	68 (81,0%)
<i>negativan</i>	16 (19,0%)
ACPA - Anti citrulinska antitela	
<i>pozitivno</i>	42 (50,6%)
<i>negativno</i>	41 (49,4%)

*HTA-hipertenzija; DM-dijabetes melitus; HOBP-hronična opstruktivna bolest pluća; Astma; KVB-kardiovaskularne bolesti; GIT-gastrointestinalna oboljenja; IL-6-interleukin 6*

*Tabela 4. Prosečne vrednosti i osnovne karakteristike distribucije parametara povezanih sa stepenom aktivnosti bolesti, funkcionalnim statusom i indeksom onesposobljenosti bolesnika*

	min	max	AS	SD	Medijana	Sk	Ku
VASb	0,0	83,0	35,18	20,14	32,00	0,49	-0,48
VASi	0,0	75,0	28,19	18,27	24,00	0,60	-0,29
TJC	0,0	22,0	3,37	4,07	2,50	<b>2,46</b>	<b>8,79</b>
SJC	0,0	22,0	1,08	2,64	0,00	<b>6,36</b>	<b>48,29</b>
DAS-28 CRP	1,11	7,06	2,86	1,14	2,92	0,73	1,67
DAS-28 SE	0,60	7,70	3,21	1,29	2,00	0,51	1,48
CDAI	0,00	57,50	10,77	8,87	9,50	<b>2,23</b>	<b>8,92</b>
HAQ-QI	0,00	3,00	0,88	0,74	0,75	0,60	-0,44

*\*Sk (Skjunis) pokazatelj zakrivljenosti; Ku (Kurtozis) pokazatelj spljoštenosti; VASb-zdravstveno stanje bolesnika procenjeno na vizuelnoanalognoj skali procenjeno od strane samog bolesnika; VASi- zdravstveno stanje bolesnika procenjeno na vizuelnoanalognoj skali procenjeno od strane lekara; TJC- Broj bolnih zglobova; SJC-Broj otečenih zglobova; DAS-28 CRP Indeks aktivnosti bolesti; DAS-28 SE Indeks aktivnosti bolesti; Klinički indeks aktivnosti bolesti; HAQ-QI- Upitnik o proceni zdravstvenog stanja-indeks onesposobljenosti*

U Tabeli 4 su predstavljeni rang, prosečne vrednosti i karakteristike distribucije parametara povezanih sa stepenom aktivnosti bolesti, funkcionalnim statusom i indeksom onesposobljenosti bolesnika. Kao što se vidi iz Tabele 4. sprovedena analiza ukazuje da za sledeće korišćene mere: Broj bolnih zglobova, Broj otečenih zglobova, kao i vrednost Kliničkog indeksa aktivnosti bolesti (CDAI), karakteristike distribucije ne odgovaraju normalnoj raspodeli, što se vidi na osnovu vrednosti Skjunisa i Kurtozisa (vrednosti iznad  $\pm 1.5$ ). Ostale vrednosti iz ove grupe parametara imaju distribuciju koja odgovara vrednostima normalne raspodele.

*Tabela 5. Klasifikacija kategorija ukupnog skora na parametarima povezanim sa stepenom aktivnosti bolesti, funkcionalnim statusom i indeksom onesposobljenosti bolesnika*

Parametar	broj (%)
<b>DAS-28 CRP</b>	
remisija	34 (40,5%)
nizak stepen aktivnosti bolesti	13 (15,5%)
umeren stepen aktivnosti bolesti	35 (41,7%)
visok stepen aktivnosti bolesti	2 (2,4%)
<b>CDAI</b>	
remisija	15 (17,9%)
nizak stepen aktivnosti bolesti	30 (35,7%)
umeren stepen aktivnosti bolesti	34 (40,5%)
visok stepen aktivnosti bolesti	5 (6,0%)
<b>HAQ-QI</b>	
bez ograničenja u funkcionisanju (bez onesposobljenosti)	50 (60,2%)
umereno ograničenje u funkcionisanju (umerena onesposobljenost)	28 (33,7%)
teško ograničenje u funkcionisanju (teška onesposobljenost)	5 (6,0%)

*\* DAS28-CRP Indeks aktivnosti bolesti; DAS28-SE Indeks aktivnosti bolesti; Klinički indeks aktivnosti bolesti; HAQ-QI-Upitnik o proceni zdravstvenog stanja-indeks onesposobljenosti*

Kada je u pitanju distribucija odgovora u odnosu na kategorije ukupnog skora na Indeksu aktivnosti bolesti -CRP, može se uočiti da je u remisiji oko 40% ispitanog uzorka, dok kada je bolest aktivna, najveći procenat ispitanika ima umeren stepen aktivnosti bolesti, 42%. Prema drugom pokazatelju aktivnosti bolesti, Kliničkom indeksu aktivnosti bolesti - CDAI, u remisiji je oko 18% ispitanog uzorka, a najveći broj ispitanika se nalazi u kategorijama umerenog i niskog stepena aktivnosti bolesti (redom, 36% i 40%). Prema Upitniku o proceni zdravstvenog stanja- koji procenjuje indeks onesposobljenosti, najveći procenat ispitanika pripada kategoriji koja funkcioniše bez ograničenja (oko 60%), a zatim sledi kategorija umereno ograničenog funkcionisanaja (oko 34%) (Tabela 5).

Kako bi se utvrdilo da li se pacijenti razlikuju na skali aktivnosti bolesti u zavisnosti da li je ona koristila sedimentaciju eritrocita kao jedan od parametara ili CRP, primenjen je

t-test za zavisne mere. U Tabeli 6 prikazane su vrednosti t-testa i nivo značajnosti, kao i aritmetičke sredine i standardne devijacije.

*Tabela 6. Značajnost t-testa za zavisne uzorke, aritmetičke sredine i standardne devijacije*

		Aritmetička sredina	Standardna devijacija	t	df	p-nivo
DAS28	CRP	2,86	1,14	-6,70	83	<b>0,000</b>
	SE	3,21	1,29			

Kao što se vidi iz Tabele 6 rezultati t-testa za zavisne uzorke pokazuju da se vrednosti aritmetičkih sredina procene aktivnosti bolesti na osnovu CRP i SE statistički značajno razlikuju. Vrednost DAS-28 skora je veća u slučaju kada se u proceni koristi SE u odnosu na procenu u kojoj se koristi CRP parametar.

*Tabela 7. Stepen slaganja DAS28-CRP >5.1 i DAS28-SE >5.1*

	DAS28-CRP >5.1	DAS28-SE >5.1	Proporcija neslaganja	K- koeficijent*
Ukupan uzorak 84	2/84 (2,38%)	3/84 (3,57%)	1/84 (1,19%)	0,79

*\*Koenov kappa koeficijent*

Uvidom u vrednost Koenovog kappa koeficijenta (Tabela 7) možemo zaključiti da postoji umerena saglasnost u slaganju dva načina za procenu nivoa aktivnost bolesti merenih DAS28.



Tabela 8. Razlika u kategorijama aktivnosti bolesti između pacijenata kada se aktivnost bolesti meri DAS28-CRP i DAS28-SE

Parametar	DAS 28-SE				$\chi^2$	<i>p</i>
	<i>remisija</i>	<i>nizak stepen aktivnosti bolesti</i>	<i>umeren stepen aktivnosti bolesti</i>	<i>visok stepen aktivnosti bolesti</i>		
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)		
<b>DAS 28-CRP</b>						
<i>remisija</i>	25 (92,6%)	4 (44,4%)	5 (11,1%)	0 (0,0%)		
<i>nizak stepen aktivnosti bolesti</i>	1 (3,7%)	4 (44,4%)	8 (17,8%)	0 (0,0%)	111,63	<b>0,00</b>
<i>umeren stepen aktivnosti bolesti</i>	1 (3,7%)	1 (1,11%)	32 (71,1%)	1 (33,3%)		
<i>visok stepen aktivnosti bolesti</i>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (66,7%)		

\*Koenov kappa koeficijent

Kada su u pitanju varijable DAS upitnika za procenu aktivnosti bolesti rezultati primenjenih Hi-kvadrat testova (Tabela 8) pokazuju da postoji statistički značajna razlika u kategorijama aktivnosti bolesti između pacijenata kada se aktivnost bolesti meri kroz DAS28 na dva različita načina pri čemu se koriste CRP i SE.

*Tabela 9. Prosečne vrednosti i osnovne karakteristike distribucije parametara povezanih sa afektivnim/psihološkim statusom, stepenom zamora i procenom kvaliteta sna*

	min	max	AS	SD	Medijana	Sk	Ku
BDI	0,0	30,0	9,43	7,22	8,0	0,86	0,06
BAI	0,0	40,0	11,86	9,37	10,0	1,10	0,83
FACIT	14,0	52,0	35,10	9,50	34,0	0,08	0,79
FACIT-F	52,0	160,0	112,06	27,07	111,0	0,050	0,85
PSQI	0,0	20,0	7,83	3,99	8,0	0,38	0,01
DURATION Trajanje spavanja	0,0	3,0	0,81	0,74	1,0	0,50	0,35
DISTURBANCE Smetnje spavanja	0,0	3,0	1,67	0,73	2,0	0,06	0,36
LATENCY Latencija spavanja	0,0	3,0	1,44	0,78	1,0	0,03	0,37
DAYDYS Dnevna disfunkcija	0,0	3,0	0,92	0,76	1,0	0,47	0,19
HSE Efikasnost spavanja	0,0	3,0	0,95	0,98	1,0	0,65	0,70
SLEEP QUAL Subjektivni kvalitet spavanja	0,0	3,0	1,21	0,64	1,0	0,06	0,10
MEDS Upotreba lekova za spavanje	0,0	3,0	0,83	1,18	0,0	1,0	0,66

*\*Sk (Skjunis) pokazatelj zakrivljenosti; Ku (Kurtozis) pokazatelj spljoštenosti; BDI- Bekova skala depresivnosti; BAI -Bekova skala anksioznosti; FACIT- Upitnik za procenu zamora u hroničnim bolestima; PSQI- Pitsburški indeks kvaliteta spavanja*

U Tabeli 9 su predstavljeni rang, prosečne vrednosti, medijane i karakteristike distribucije parametara povezanih sa *afektivnim/psihološkim statusom, stepenom zamora i procenom kvaliteta sna* testiranih ispitanika. Kao što se vidi iz Tabele 9 sprovedena analiza ukazuje da za sve korišćene mere karakteristike distribucije odgovaraju normalnoj raspodeli, što se vidi na osnovu vrednosti Skjunisa i Kurtozisa koje ne izlaze iz granica vrednosti  $\pm 1.5$ .

*Tabela 10. Klasifikacija kategorija ukupnog skora na parametarima povezanim sa afektivnim/psihološkim statusom, stepenom zamora i procenom kvaliteta sna*

Parametar	broj (%)
<b>BAI</b>	
niska anksioznost	68 (81,9%)
umerena anksioznost	13 (15,7%)
visoka anksioznost	2 (2,4%)
<b>FACIT</b>	
lak zamor (14-26)	16 (19,3%)
umeren zamor (27-39)	39 (47,0%)
ekstreman zamor (40-52)	28 (33,7%)
<b>PSQI</b>	
dobar kvalite sna	25 (30,1%)
loš kvalitet sna	58 (69,9%)

*\*BAI-Bekova skala anksioznosti; FACIT-Upitnika za procenu zamora u hroničnim bolestima; PSQI- Pitsburški indeks kvaliteta spavanja*

Kada je u pitanju distribucija odgovora u odnosu na kategorije ukupnog skora na Bekovoj skali anksioznosti (BAI), može se uočiti da najveći procenat ispitanih, njih oko 82%, pripada kategoriji niske anksioznosti, dok oko 2% ispitanih izveštava o visokom stepenu prisutne anksioznosti. Kada je u pitanju Upitnik za procenu zamora u hroničnim bolestima (FACIT), pregledom Tabele 10 se može uočiti da najveći procenat ispitanika, njih oko 47%, pripada kategoriji umerenog stepena umora. Za njima, po učestalosti, sledi kategorija ekstremnog umora u kojoj se nalazi oko 34% ispitanih. Prema Pitsburškom indeksu kvaliteta spavanja (PSQI), najveći procenat ispitanika, njih oko 70%, navodi simptome koji ih svrstavaju u kategoriju lošeg kvaliteta sna.

Tabela 11. Koeficijenti korelacije i nivo značajnosti

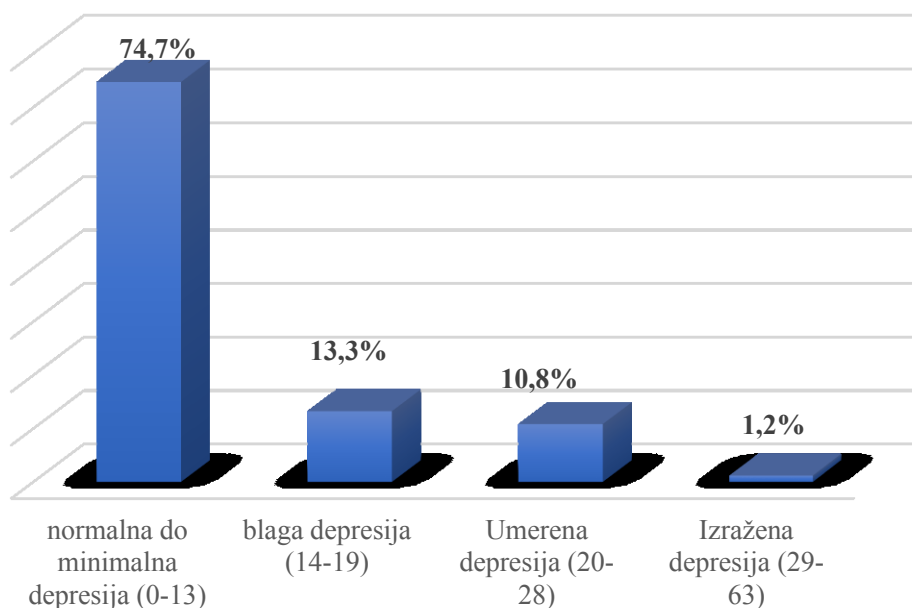
	BDI	BAI	TJC+	SJC+	VASb	VASi	DAS-28 CRP	DAS-28 SE	CDAI	HAQ- QI	FACIT- FACIT	FACIT- F	PSQI
BDI	1												
BAI	0,71**	1											
TJC+	0,47**	0,53**	1										
SJC+	0,18	0,10	0,52**	1									
VASb	0,53**	0,55**	0,68**	0,39**	1								
VASi	0,54**	0,56**	0,68**	0,37**	0,99**	1							
DAS-28 CRP	0,38**	0,48**	0,87**	0,62**	0,77**	0,77**	1						
DAS-28 SE	0,34**	0,47**	0,78**	0,60**	0,69**	0,69**	0,93**	1					
CDAI	0,43**	0,45**	0,88**	0,56**	0,82**	0,83**	0,91**	0,83**	1				
HAQ-QI	0,51**	0,57**	0,62**	0,34**	0,75**	0,75**	0,69**	0,67**	0,68**	1			
FACIT- FACIT	0,67**	0,65**	0,65**	0,30**	0,76**	0,76**	0,62**	0,54**	0,67**	0,70**	1		
FACIT-F	0,71**	0,70**	0,67**	0,30**	0,74**	0,75**	0,66**	0,61**	0,69**	0,76**	0,92**	1	
PSQI	0,70**	0,66**	0,55**	0,22*	0,70**	0,71**	0,55**	0,50**	0,62**	0,64**	0,71**	0,74**	1

\*\*\* $p < .001$ , \*\* $p < .01$ , \* $p < .05$  + Spirmanov koeficijent rang korelacije

Kao što se vidi iz Tabele 11 kada je u pitanju povezanost ukupnih skorova, svih korišćenih skala u istraživanju, beleži se postojanje statistički značajne korelacija koje se po intenzitetu kreće u rasponu od niskih do visokih (0,22 do 0,99), pri čemu su sve veze kako pozitivnog smera, tako i negativnog smera.

### **Prevalenca depresivnih simptoma kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom**

*Grafikon 1. Učestalost depresivnosti među obolelima od reumatoidnog artritisa*



Kada je u pitanju prevalenca depresivnih simptoma kod pacijenata sa dijagnozom Reumatoidnog artritisa pregledom Grafikona 1 može se uočiti da najveći procenat ispitanika nema simptome depresije procenjene BDI upitnikom, njih oko 75%. S druge strane, među onima koji ispoljavaju simptome depresije neznatno relativno ujednačen broj ispitanika ispoljava znake blage depresije i depresije koja se po intenzitetu svrstava u smetnje umerenog stepena (13% i 11%). Izraženu depresivnost beleži svega 1 ispitanik iz celokupnog uzorka.

Tabela 12. Kategorije depresivnosti u odnosu na kategorije aktivnosti bolesti DAS upitnika.

Parametar	Depresija		$\chi^2$	P
	nema broj (%)	ima broj (%)		
<b>DAS 28-CRP</b>				
<i>remisija</i>	29 (46,8%)	5 (23,8%)	6,35	0,10
<i>nizak stepen aktivnosti bolesti</i>	11 (17,7%)	2 (9,5%)		
<i>umeren stepen aktivnosti bolesti</i>	21 (33,9%)	13 (61,9%)		
<i>visok stepen aktivnosti bolesti</i>	1 (1,6%)	1 (4,8%)		
<b>DAS 28-SE</b>				
<i>remisija</i>	21 (33,9%)	6 (28,6%)	2,89	0,41
<i>nizak stepen aktivnosti bolesti</i>	7 (11,3%)	2 (9,5%)		
<i>umeren stepen aktivnosti bolesti</i>	33 (53,2%)	11 (52,4%)		
<i>visok stepen aktivnosti bolesti</i>	1 (1,6%)	2 (9,5%)		

\*nema depresije N=62; ima depresije N=21

Kada su u pitanju varijable DAS upitnika za procenu aktivnosti bolesti rezultati primenjenih Hi-kvadrat testova, prikazani u Tabeli 12, pokazuju da ne postoje statistički značajna razlika između pacijenata koji imaju simptome depresivnosti u odnosu na one koji nemaju prisutne simptome depresivnosti u odnosu na kategorije DAS upitnika (CRP i SE).

Kako bi se utvrdilo da li postoji povezanost serumskih nivoa TNF- $\alpha$  i IL-6 sa pojavom i stepenom depresivne simptomatologije kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom primenjen je Spirmanov koeficijent rang korelacije.

*Tabela 13. Koeficijenti korelacije i nivo značajnosti serumskih nivoa TNF - $\alpha$  i IL-6 sa pojavom i stepenom depresivne simptomatologije*

parametri	IL-6 Interleukin 6	TNF $\alpha$ alfa Tumornekrozi s faktor alfa	BDI Bekova skala depresivnosti	BAI Bekova skala anksioznosti
IL-6 Interleukin 6	1,0			
TNF $\alpha$ alfa Tumor nekrozis faktor alfa	0,88**	1,0		
BDI Bekova skala depresivnosti	0,84**	0,78**	1,0	
BAI Bekova skala anksioznosti	0,63**	0,56**	0,73**	1,0

\*\*\* $p < .001$ , \*\* $p < .01$ , \* $p < .05$

Kao što se vidi iz Tabele 13 kada je u pitanju veza između serumskog nivoa interleukina 6 i stepena depresivnosti i anksioznosti merenih Bekovim skalama depresivnosti i anksioznosti, dobijeni rezultati pokazuju da se beleži statistički značajna korelacija pozitivnog smera i visokog intenziteta ( $r=0,842$  i  $r=0,634$ ). Takođe kada je u pitanju serumski nivo faktora nekroze tumora  $\alpha$  i stepen depresivnosti i anksioznosti može se uočiti postojanje statistički značajnih korelacija pozitivnog smera i visokog intenziteta. Ovakva veza između varijabli upućuje da su viši nivoi depresivnosti i anksioznosti povezani sa većim serumskim nivoom i TNF- $\alpha$  i IL-6. Dakle, serumski nivoi TNF- $\alpha$  i IL-6 su značajno viši kod bolesnika sa RA koji imaju izraženu depresivnu i anksioznu simptomatologiju.

Tabela 14. Razlike između grupa pacijenata na različitim parametrima od interesa u odnosu na dva kategorije depresivnosti

BDI kategorija depresije		Prosečan rang	Medijana IQR 25-75 percentil	Aritm. sredina	U- test	p-nivo
IL-6 Interleukin 6	<i>nema</i>	31,85	7,79 (5,40; 9,73)	8,75	22,0	<b>0,000</b>
	<i>ima</i>	71,95	56,52 (38,84; 74,70)	57,91		
TNF $\alpha$ alfa	<i>nema</i>	31,95	13,62 (11,94; 15,68)	14,48	28,0	<b>0,000</b>
	<i>ima</i>	71,67	42,77 (27,31; 66,15)	50,14		
Tumor nekroza faktor						

\**nema depresije N=62; ima depresije N=21*

Kada je u pitanju nivo interleukina IL-6 i faktora nekroze tumora  $\alpha$ , rezultati Man-Vitnjevog U-testa, prikazani u Tabeli 14, pokazuju da su razlike u prosečnim rangovima između ispitivanih grupa, onih koji imaju nasuprot onih koji nemaju depresiju, statistički značajne. U slučaju oba markera, oni koji imaju depresiju u odnosu na one koji nemaju postižu više prosečne skorove.

Kako bi se utvrdilo da li postoji povezanost serumskih nivoa TNF- $\alpha$  i IL-6 sa funkcionalnim statusom, stepenom aktivnosti bolesti, stepenom umora i kvalitetom sna kod bolesnika sa reumatoidnim artritism primenjen je Spirmanov koeficijent rang korelacije.



*Tabela 15. Koeficijenti korelacije i nivo značajnosti serumskih nivoa TNF- $\alpha$  i IL-6 sa pratećim tegobama koji imaju oboleli od reumatoidnog artritisa*

parametri	IL-6 Interleukin 6	TNF $\alpha$ alfa Tumor nekroza faktor alfa
DAS-28 CRP	0,56**	0,49**
DAS-28 SE	0,54**	0,46**
CDAI	0,62**	0,55**
HAQ-QI	0,62**	0,57**
FACIT-FACIT	-0,71**	-0,64**
FACIT-F	-0,73**	-0,66**
PSQI	0,66**	0,64**
DURATION-Trajanje spavanja	0,35**	0,30**
DISTURBANCE-Smetnje spavanja	0,63**	0,61**
LATENCY-Latencija spavanja	0,47**	0,48**
DAYDYS-Dnevna disfunkcija	0,62**	0,47**
HSE-Efikasnost spavanja	0,32**	0,34**
SLEEP_QUAL Subjektivni kvalitet spavanja	0,51**	0,49**
MEDS-Upotreba lekova za spavanje	0,35**	0,38**

*\*\*\* $p < .001$ , \*\* $p < .01$ , \* $p < .05$ ; DAS-28 CRP Indeks aktivnosti bolesti; DAS-28 SE Indeks aktivnosti bolesti; CDAI- Klinički indeks aktivnosti bolesti; HAQ-QI- Upitnik o proceni zdravstvenog stanja-indeks onesposobljenosti; FACIT- Upitnik za procenu zamora u hroničnim bolestima; PSQI- Pitsburški indeks kvaliteta spavanja*

Kao što se vidi iz Tabele 15 kada je u pitanju veza između visine serumskog nivoa interleukina 6 i različitih parametara koji se tiču stepena aktivnosti bolesti, stepena umora i kvaliteta sna, beleži se postojanje statistički značajnih korelacija koje su po intenzitetu bile visoke, a kretale su se u rasponu od 0,53 do 0,73 dok su po smeru i pozitivne i negativne.

Tabela 16. Razlike između grupa pacijenata organizovanim prema stepenu aktivnosti bolesti, funkcionalnim statusom i indeksom onesposobljenosti bolesnika, kvalitetu sna i stepenu umora u nivou IL-6 - Interleukin 6

grupe	Prosečan rang	Medijana	Arit. sredina	U/Hi kvadrat test*	p-nivo	
DAS 28-CRP	remisija (n=34)	28,72	6,28	12,80	22,28	<b>0,000</b>
	nizak stepen aktivnosti bolesti (n=13)	41,77	9,38	12,37		
	umeren stepen aktivnosti bolesti (n=35)	54,44	12,52	30,32		
	visok stepen aktivnosti bolesti (n=2)	72,50	56,76	56,76		
DAS 28-SE	remisija (n=27)	28,94	6,34	14,61	17,36	<b>0,001</b>
	nizak stepen aktivnosti bolesti (n=9)	37,56	7,39	14,09		
	umeren stepen aktivnosti bolesti (n=45)	49,54	10,92	23,72		
	visok stepen aktivnosti bolesti (n=3)	73,67	68,39	60,64		
CDAI	remisija (n=15)	24,80	6,21	10,66	26,33	<b>0,000</b>
	nizak stepen aktivnosti bolesti (n=30)	33,22	7,53	11,70		
	umeren stepen aktivnosti bolesti (n=34)	54,72	12,55	29,42		
	visok stepen aktivnosti bolesti (n=5)	68,20	68,39	51,93		
HAQ-QI	bez ograničenja (n=50)	31,10	7,47	11,72	26,52	<b>0,000</b>
	umereno ograničenje (n=28)	56,93	15,18	32,40		
	teško ograničenje (n=5)	67,40	51,33	53,04		
FACIT	lak zamor (n=16)	68,56	42,51	52,08	38,95	<b>0,000</b>
	umeren zamor (n=39)	45,28	9,49	18,93		
	ekstreman zamor (n=28)	22,25	6,28	6,68		
PSQI	dobar kvalitet sna (n=25)	23,92	6,42	7,02	273,0	<b>0,000</b>
	loš kvalitet sna (n=58)	49,79	11,32	27,29		

Rezultati primenjenih testova pokazuju da postoje statistički značajna razlika između različitih kategorija svih korišćenih pokazatelja (*DAS28-CRP*; *DAS28-SE*, *CDAI*, *HAQ-QI*, *FACIT* i *PSQI*) u korišćenim skorovima imunofaktora. Kao što se vidi iz Tabele 16 ispitanici koji imaju umeren i visok stepen aktivnosti bolesti, umereno i teško ograničenje funkcionisanja, loš kvalitet sna imaju više vrednosti interleukina 6. S druge strane, ispitanici koji imaju lak umor procenjen FACIT upitnikom imaju više vrednosti interleukina 6.

Tabela 17. Razlike između grupa pacijenata organizovanim prema stepenu aktivnosti bolesti, funkcionalnim statusom i indeksom onesposobljenosti bolesnika, kvalitetu sna i stepenu umora u nivou TNF- $\alpha$

	grupe	Prosečan rang	Medijana	Arit. sredina	U/Hi-kvadrat test*	<i>p</i> -nivo
DAS 28-CRP	<i>remisija (n=34)</i>	31,50	13,33	18,03	14,81	<b>0,002</b>
	<i>nizak stepen aktivnosti bolesti (n=13)</i>	39,69	15,13	16,25		
	<i>umeren stepen aktivnosti bolesti (n=35)</i>	53,34	18,40	30,46		
	<i>visok stepen aktivnosti bolesti (n=2)</i>	58,00	39,29	39,29		
DAS 28-SE	<i>remisija (n=27)</i>	29,83	12,72	18,77	11,90	<b>0,008</b>
	<i>nizak stepen aktivnosti bolesti (n=9)</i>	47,39	15,13	21,00		
	<i>umeren stepen aktivnosti bolesti (n=45)</i>	47,73	17,03	25,60		
	<i>visok stepen aktivnosti bolesti (n=3)</i>	63,33	42,77	40,45		
CDAI	<i>remisija (n=15)</i>	23,83	12,39	16,79	23,08	<b>0,000</b>
	<i>nizak stepen aktivnosti bolesti (n=30)</i>	34,98	13,78	15,72		
	<i>umeren stepen aktivnosti bolesti (n=34)</i>	54,47	18,47	31,53		
	<i>visok stepen aktivnosti bolesti (n=5)</i>	62,20	35,30	34,66		
HAQ-QI	<i>bez ograničenja (n=50)</i>	32,21	13,22	16,66	21,27	<b>0,000</b>
	<i>umereno ograničenje (n=28)</i>	55,55	18,46	32,59		
	<i>teško ograničenje (n=5)</i>	64,00	35,30	41,07		
FACIT	<i>lak zamor (n=16)</i>	67,19	38,29	48,59	31,03	<b>0,000</b>
	<i>umeren zamor (n=39)</i>	43,63	14,92	20,77		
	<i>ekstremno zamor (n=28)</i>	25,34	12,56	12,97		
PSQI <sup>+</sup>	<i>dobar kvalitet sna (n=25)</i>	23,84	12,39	12,74	271,0	<b>0,000</b>
	<i>loš kvalitet sna (n=58)</i>	49,83	17,46	28,14		

Rezultati primenjenih testova pokazuju da postoje statistički značajna razlika između različitih kategorija svih korišćenih pokazatelja (*DAS28-CRP*; *DAS28-SE*, *CDAI*, *HAQ-QI*, *FACIT* i *PSQI*) u korišćenim skorovima imunofaktora. Kao što se vidi iz Tabele 17 ispitanici koji imaju umeren i visok stepen aktivnosti bolesti, umereno i teško ograničenje funkcionisanja, loš kvalitet sna imaju više vrednosti faktora nekroze tumora  $\alpha$ . S druge strane, ispitanici koji imaju lak umor procenjen FACIT upitnikom imaju više vrednosti faktora nekroze tumora  $\alpha$ .

Da bi se ispitalo da li postoji statistički značajna razlika u prosečnom postignuću na merama stepena aktivnosti bolesti, funkcionalnog statusa, stepena hroničnog umora i stepena depresivne simptomatologije u odnosu na uticaj različitih terapijskih pristupa (konvencionalni sintetski lekovi

koji modifikuju tok bolesti i biološki lekovi koji modifikuju tok bolesti), primenjena je neparametrijska tehnika ispitivanja razlika više nezavisnih uzoraka Kruskal-Volison H test.

Tabela 18. Razlike između grupa pacijenata na različitim parametrima od interesa u odnosu na terapijski modalitet

	Terapija grupe	Prosečan rang	Medijana	Arit. sredina	Hi kvadrat test	p-nivo
DAS-28 CRP	samo konvencionalna	42,78	3,05	2,85	3,41	0,18
	TNF+/- konvencionalna	47,00	3,15	3,06		
	IL-6+/- konvencionalna	35,91	2,56	2,60		
DAS-28 SE	samo konvencionalna	46,00	3,25	3,36	7,99	<b>0,02</b>
	TNF+/- konvencionalna	<b>48,49</b>	3,55	3,46		
	IL-6+/- konvencionalna	<b>31,95</b>	2,50	2,78		
CDAI	samo konvencionalna	39,91	10,00	9,06	1,57	0,46
	TNF+/- konvencionalna	45,98	10,00	11,68		
	IL-6+/- konvencionalna	39,02	8,25	10,45		
HAQ-QI	samo konvencionalna	42,31	0,44	0,89	7,53	<b>0,02</b>
	TNF+/- konvencionalna	<b>48,54</b>	1,06	1,07		
	IL-6+/- konvencionalna	<b>32,13</b>	0,50	0,60		
BDI	samo konvencionalna	40,13	6,50	8,75	5,50	0,06
	TNF+/- konvencionalna	48,05	9,50	11,28		
	IL-6+/- konvencionalna	34,15	6,00	7,11		
BAI	samo konvencionalna	37,44	7,50	10,00	10,76	<b>0,01</b>
	TNF+/- konvencionalna	<b>50,75</b>	12,00	14,95		
	IL-6+/- konvencionalna	<b>31,74</b>	5,00	8,37		
FACIT-FACIT	samo konvencionalna	40,75	35,00	34,75	3,11	0,21
	TNF+/- konvencionalna	38,08	32,00	33,23		
	IL-6+/- konvencionalna	48,56	40,00	38,07		
FACIT	samo konvencionalna	39,84	102,00	110,25	6,16	<b>0,05</b>
	TNF+/- konvencionalna	<b>36,59</b>	108,00	105,58		
	IL-6+/- konvencionalna	<b>51,30</b>	128,00	122,74		
PSQI	samo konvencionalna	45,66	8,00	8,19	2,27	0,32
	TNF+/- konvencionalna	45,19	8,00	8,48		
	IL-6+/- konvencionalna	36,86	6,00	6,71		

\* konvencionalna N=16; konvencionalna +/-TNF- $\alpha$  N=40; IL-6+/- konvencionalna N=27; DAS-28 CRP Indeks aktivnosti bolesti; DAS-28 SE Indeks aktivnosti bolesti; CDAI- Klinički indeks aktivnosti bolesti; HAQ-QI- Upitnik o proceni zdravstvenog stanja-indeks

onesposobljenosti; *DI-Bekova skala depresivnosti*; *BAI -Bekova skala anksioznost*; *FACIT- Upitnik za procenu zamora u hroničnim bolestima*; *PSQI- Pitsburški indeks kvaliteta spavanja*

Kruskal-Volis test je otkrio statistički značajne razlike između pacijenata koji primaju tri terapijska modaliteta (*samo konvencionalna, konvencionalna +/- TNF- $\alpha$  i konvencionalna +/- IL-6 terapija*) u prosečnom skorom na sledećim parametrima: merama stepena aktivnosti bolesti izraženim skorom na DAS-28 SE upitniku ( $p=0,018$ ), merom funkcionalnog statusa izraženog preko postignuća na upitniku HAQ-QI ( $p=0,023$ ), merom stepena hroničnog umora izraženog preko postignuća na upitniku FACIT ( $p=0,046$ ) i merom stepena anksioznosti izraženim BAI upitnikom, prikazano u Tabeli 18.

#### 19. Post hoc testovi

		DAS-28 SE		HAQ-QI		BAI		FACIT-F	
		W	<i>p-nivo</i>	W	<i>p-nivo</i>	W	<i>p-nivo</i>	W	<i>p-nivo</i>
samo konvencionalna	TNF+/- konvencionalna $\alpha$	0,83	0,83	1,24	0,66	2,98	0,09	-0,69	0,87
samo konvencionalna	IL-6+/- konvencionalna	-3,06	0,08	-1,90	0,37	-1,53	0,53	2,18	0,27
Konvencionalna + TNF $\alpha$	IL-6+/- konvencionalna	-3,65	<b>0,03</b>	-3,88	<b>0,02</b>	-4,24	<b>0,01</b>	3,42	<b>0,04</b>

*\*W- Dwass-Steel-Critchlow-Fligner (post hoc test)*

Kako bi se utvrdilo koja ispitivana grupa se od koje razlikuje, primenjeni su naknadni post hoc testovi (Tabela 19). Kada su u pitanju sve pomenute mere (DAS-28 SE, HAQ –QI, BAI, FACIT-F), naknadna poređenja su pokazala da se statistički značajne razlike beleže jedino između ispitanika koji uzimaju konvencionalnu terapiju sa dodatkom TNF- $\alpha$  inhibitore u odnosu na ispitanike koji uzimaju konvencionalnu terapiju sa dodatkom IL-6 receptor antagonistima. Kao što se vidi iz Tabele 19, ispitanici koji uzimaju konvencionalnu terapiju u kombinaciji sa biološkom IL-6 receptor antagonistom imaju niže postignuće u slučaju DAS-28 SE, HAQ–QI, BAI mera, u

odnosu na ispitanike čija biološka terapija uključuje TNF- $\alpha$  inhibitore, što u slučaju ovih parametara govori u prilog boljem funkcionisanju onih koji imaju IL-6 receptor antagonistu u terapiji. Kada je u pitanju mera FACIT-F, grupa pacijenata koja prima konvencionalnu terapiju u kombinaciji sa biološkom IL-6 receptor antagonistom ima više postignuće u odnosu na one sa TNF- $\alpha$  inhibitore, ali budući da je ova skala usmerena u pravcu boljeg postignuća viših skorova dobijen rezultat govori o tome da su ispitanici koji primaju IL-6 receptor antagonistu kao biološku terapiju manje hronično umorni.

Da bi se utvrdilo da li postoji statistički značajna razlika u prosečnim skorovima na merama stepena aktivnosti bolesti, funkcionalnog statusa, stepena hroničnog umora i učestalosti depresivne simptomatologije u odnosu na dva tipa biološke terapije (TNF- $\alpha$  inhibitori i IL-6 receptor antagonisti), primenjene su neparametrijske tehnike ispitivanja razlika između dve grupe Man-Vitnjev U test. U Tabelama koje slede prikazane su vrednosti Man-Vitnjevih U-testova i nivo značajnosti, kao i prosečni rangovi, medijane i aritmetičke sredine za svaku grupu.

Tabela 20. Razlike između grupa pacijenata na različitim parametrima od interesa u odnosu na dva modaliteta biološke terapije

terapija		Prosečan rang	Medijana	Arit. sredina	U- test	p-nivo
DAS-28 CRP	<i>TNF+/- konvencionalna</i>	38,04	3,15	3,06	418,50	0,08
	<i>IL-6+/- konvencionalna</i>	29,45	2,56	2,60		
DAS-28 SE	<i>TNF+/- konvencionalna</i>	39,68	3,55	3,46	353,0	<b>0,01</b>
	<i>IL-6+/- konvencionalna</i>	27,11	2,50	2,78		
CDAI	<i>TNF+/- konvencionalna</i>	36,80	10,00	11,68	468,0	0,25
	<i>IL-6+/- konvencionalna</i>	31,21	8,25	10,45		
HAQ-QI	<i>TNF+/- konvencionalna</i>	39,34	1,06	1,07	326,5	<b>0,01</b>
	<i>IL-6+/- konvencionalna</i>	26,09	0,50	0,60		
BDI	<i>TNF+/- konvencionalna</i>	38,44	9,50	11,28	362,5	<b>0,02</b>
	<i>IL-6+/- konvencionalna</i>	27,43	6,00	7,11		
BAI	<i>TNF+/- konvencionalna</i>	39,85	12,00	14,95	306,0	<b>0,00</b>
	<i>IL-6+/- konvencionalna</i>	25,33	5,00	8,37		
FACIT- FACIT	<i>TNF+/- konvencionalna</i>	30,66	32,00	33,23	406,5	0,09
	<i>IL-6+/- konvencionalna</i>	38,94	40,00	38,07		
FACIT	<i>TNF+/- konvencionalna</i>	29,26	108,00	105,58	350,5	<b>0,02</b>
	<i>IL-6+/- konvencionalna</i>	41,02	128,00	122,74		
PSQI	<i>TNF+/- konvencionalna</i>	37,26	8,00	8,48	449,5	0,17
	<i>IL-6+/- konvencionalna</i>	30,55	6,00	6,71		

\* *konvencionalna +/- TNF- $\alpha$  N=40; IL-6 +/- konvencionalna N=27; DAS-28 CRP Indeks aktivnosti bolesti; DAS-28 SE Indeks aktivnosti bolesti; CDAI- Klinički indeks aktivnosti bolesti; HAQ-QI- Upitnik o proceni zdravstvenog stanja-indeks onesposobljenosti; DI-Bekova skala depresivnosti; BAI -Bekova skala anksioznost; FACIT- Upitnik za procenu zamora u hroničnim bolestima; PSQI- Pitsburški indeks kvaliteta spavanja*

Kao što se vidi iz Tabele 20 rezultati Man-Vitnjevog U-testa pokazuju da se razlike u prosečnim rangovima između pacijenata dva tipa biološke terapije (TNF- $\alpha$  inhibitori i IL-6 receptor antagonisti) u prosečnom skorju na sledećim parametrima: merama stepena aktivnosti bolesti izraženim skorom na DAS-28SE upitniku ( $p=0,01$ ), merom funkcionalnog statusa izraženog preko postignuća na upitniku HAQ-QI ( $p=0,00$ ), merom stepena hroničnog umora izraženog preko postignuća na upitniku FACIT ( $p=0,01$ ) i merama depresivnosti ( $p=0,02$ ) i anksioznosti ( $p=0,003$ ) izraženim Bekovim skalama. Kao što se vidi iz Tabele 20, ispitanici koji uzimaju konvencionalnu terapiju u kombinaciji sa biološkom IL-6 receptor antagonistom imaju

niže postignuće u slučaju DAS28-SE, HAQ-QI, BAI, BDI mera u odnosu na ispitanike čija biološka terapija uključuje TNF- $\alpha$  inhibitore, što u slučaju ovih parametara govori u prilog boljem funkcionisanju onih koji imaju IL-6 receptor antagoniste u terapiji (tj. manji stepen aktivnosti bolesti, bolju funkcionalnu osposbljenost, kao i manje izraženu depresivnost i anksioznost). Kada je u pitanju mera FACIT-F, grupa pacijenata koja prima konvencionalnu terapiju u kombinaciji sa biološkom IL-6 receptor antagonistom ima više postignuće u odnosu na one sa TNF- $\alpha$  inhibitorima, ali budući da je ova skala usmerena u pravcu boljeg postignuća viših skorova dobijen rezultat govori o tome da su ispitanici koji primaju IL-6 receptor antagoniste kao dodatnu biološku terapiju manje izražen hronični umor.



Tabela 21. Razlike između grupa pacijenata na različitim parametrima od interesa u odnosu na dva modaliteta biološke terapije

terapija		Prosečan rang	Medijana	Arit. sredina	U- test	<i>p</i> -nivo
DAS-28 CRP	<i>biološka</i>	42,43	2,82	2,87	539,5	0,96
	<i>konvecionalna</i>	42,78	3,05	2,85		
DAS-28 SE	<i>biološka</i>	41,68	3,25	3,18	488,0	0,52
	<i>konvecionalna</i>	46,00	3,25	3,36		
CDAI	<i>biološka</i>	43,11	9,25	11,17	502,5	0,64
	<i>konvecionalna</i>	39,91	10,00	9,06		
HAQ-QI	<i>biološka</i>	41,93	1,00	0,88	531,0	0,95
	<i>konvecionalna</i>	42,31	0,44	0,89		
BDI	<i>biološka</i>	42,45	8,00	9,60	506,0	0,73
	<i>konvecionalna</i>	40,13	6,50	8,75		
BAI	<i>biološka</i>	43,09	10,00	12,30	463,0	0,40
	<i>konvecionalna</i>	37,44	7,50	10,00		
FACIT-FACIT	<i>biološka</i>	42,30	34,00	35,18	516,0	0,82
	<i>konvecionalna</i>	40,75	35,00	34,75		
FACIT	<i>biološka</i>	42,51	112,00	112,49	501,5	0,69
	<i>konvecionalna</i>	39,84	102,00	110,25		
PSQI	<i>biološka</i>	41,76	7,50	7,75	493,5	0,56
	<i>konvecionalna</i>	45,66	8,00	8,19		

\* *Konvecionalna N=16; biološka N=67; DAS-28 CRP Indeks aktivnosti bolesti; DAS-28 SE Indeks aktivnosti bolesti; CDAI- Klinički indeks aktivnosti bolesti; HAQ-QI- Upitnik o proceni zdravstvenog stanja-indeks onesposobljenosti; DI-Bekova skala depresivnosti; BAI -Bekova skala anksioznost; FACIT- Upitnik za procenu zamora u hroničnim bolestima; PSQI- Pitsburški indeks kvaliteta spavanja*

Kao što se vidi iz Tabele 21 rezultati Man-Vitnjevog U-testa pokazuju da se razlike u prosečnim rangovima između pacijenata dva tipa terapije (konvencionalne i biološke -TNF- $\alpha$  inhibitori ili IL-6 receptor antagonista) u prosečnom skor u na svim korišćenim parametrima ne razlikuju statistički značajno.

## Depresija i klinički, terapijski i afektivni parametri

Kako bi se ispitala povezanost pripadnosti jednoj od dve grupe depresivnosti (ima depresivnosti ili nema depresivnost) sa socio-demografskim karakteristikama, kliničko-patološkim pokazateljima vezanim za samu bolest, terapiju i druge varijable od značaja, primenjen je niz Hi-testova za nezavisne uzorke. Rezultati su prikazani Tabelama koje slede.

Tabela 22. Kategorije depresivnosti u odnosu na različite socio-demografske pokazatelje

Parametar	Depresija		$\chi^2$	p
	nema broj (%)	ima broj (%)		
Pol				
<i>muškarci</i>	4 (6,5%)	0 (0,0%)	1,42	0,23
<i>žene</i>	58 (93,5%)	21(100,0%)		
Radna aktivnost				
<i>da</i>	36 (58,1%)	6 (28,6%)	5,46	<b>0,02</b>
<i>ne</i>	26 (41,9%)	15 (71,4%)		
Bračni status				
<i>oženjen/udata</i>	45 (72,6%)	13 (61,9%)		
<i>razveden</i>	7 (11,3%)	4 (19,0%)	3,60	0,31
<i>udovac/udovica</i>	3 (4,8%)	3 (14,3%)		
<i>ostalo</i>	7 (11,3%)	1 (4,8%)		
Pušač				
<i>da</i>	26 (41,9%)	7 (33,3%)	0,48	0,49
<i>ne</i>	36 (58,1%)	14 (66,7%)		
Alkohol				
<i>da</i>	1 (1,6%)	0 (0,0%)	0,34	0,56
<i>ne</i>	61 (98,4%)	21 (100,0%)		

\**nema depresije N=62; ima depresije N=21*

Kada su u pitanju socio-demografski podaci, rezultati primenjenih Hi-kvadrat testova pokazuju da postoji statistički značajna razlika između pacijenata koji imaju u odnosu na one koji nemaju prisutne simptome depresivnosti u odnosu na kategorije radne aktivnosti. Pregledom Tabele 22 može se uočiti da među pacijentima koji imaju prisutne simptome depresivnosti značajno veći broj njih nije u radnom odnosu u odnosu na one koji nemaju simptome depresije.

Da bi se utvrdilo da li postoji statistički značajna razlika u prosečnoj starosti, dužini trajanja bolesti, dužini trajanja aktuelne biološke terapije, stepenu aktivnosti bolesti, funkcionalnom

statusu, stepenu hroničnog umora i različitim pokazateljima psihološkog/afektivnog statusa u odnosu na dve kategorije depresivnosti (ima/nema depresivnost), primenjene su neparametrijske tehnike ispitivanja razlika između dve grupe Man-Vitnijev U test. U Tabelama koje slede prikazane su vrednosti Man-Vitnijevog U-testa i nivo značajnosti, kao i prosečni rangovi, medijane i aritmetičke sredine za svaku grupu.

*Tabela 23. Razlike između grupa pacijenata na različitim parametrima od interesa u odnosu na dva modaliteta biološke terapije*

BDI kategorije depresije		Prosečan rang	Medijana	Arit. sredina	U - test*	<i>p</i> -nivo
Starost	<i>nema</i>	40,55	55,00	52,26	561,0	0,346
	<i>ima</i>	46,29	58,00	55,33		
Dužina trajanja bolesti u godinama	<i>nema</i>	38,63	11,00-	11,67	442,0	<b>0,028</b>
	<i>ima</i>	51,95	16,00	15,19		
Dužina trajanja aktuelne biološke terapije u godinama	<i>nema</i>	34,00	6,10	5,36	441,0	1,00
	<i>ima</i>	34,00	5,95	5,31		

\* *BAI -Bekova skala anksioznosti; FACIT-Upitnik za procenu zamora u hroničnim bolestima; PSQI- Pitsburški indeks kvaliteta spavanja; nema depresije N=62; ima depresije N=21*

Kao što se vidi iz Tabele 23, rezultati Man-Vitnijevog U-testa pokazuju da su razlike u prosečnim rangovima između ispitivanih grupa, onih koji imaju nasuprot onih koji nemaju depresiju, statistički značajne jedino u slučaju varijable dužina trajanja bolesti u godinama. Kao što se vidi iz Tabele 23, oni koji imaju prisutne simptome depresije imaju prosečno duže trajanje bolesti u godinama nasuprot onih koji nemaju simptome.

Tabela 24. Razlike između grupa pacijenata na različitim parametrima od interesa u odnosu na kategorije depresivnosti

BDI kategorije depresije		Prosečan rang	Medijana	Arit. sredina	U- test*	p-nivo
IL-6 Interleukin 6	<i>Nema</i>	31,85	7,79	8,75	22,0	<b>0,000</b>
	<i>Ima</i>	71,95	56,52	57,91		
TNF $\alpha$ alfa	<i>Nema</i>	31,95	13,62	14,48	28,0	<b>0,000</b>
	<i>Ima</i>	71,67	42,77	50,14		

Kao što se vidi iz Tabele 24, kada je u pitanju nivo IL-6 i faktora nekroze tumora  $\alpha$ , rezultati Man- Vitnijevo U-testa pokazuju da su razlike u prosečnim rangovima između ispitivanih grupa, onih koji imaju nasuprot onih koji nemaju depresiju, statistički značajne. U slučaju oba markera, oni koji imaju depresiju u odnosu na one koji nemaju postižu više prosečne skorove.

Tabela 25. Koeficijenti korelacije i nivo značajnosti

	BDI	BAI	Starost	Dužina bolesti	Dužina terapije	ESR+	CRP+	SE+	TJC+	SJC+
BDI	1									
BAI	0,72**	1								
Starost	0,25*	0,20	1							
Dužina bolesti	0,17	0,07	0,13	1						
Dužina terapije	-0,01	0,04	0,08	0,47**	1					
ESR	-0,04	-0,06	-0,15	0,01	0,23	1				
CRP+	-0,08	0,05	-0,03	-0,11	0,00	-0,02	1			
SE+	-0,06	0,09	0,09	-0,15	-0,02	-0,26*	0,75**	1		
TJC+	0,47**	0,53**	0,29**	-0,01	-0,07	-0,06	0,11	0,10	1	
SJC+	0,18	0,10	0,23*	-0,15	-0,31**	-0,21	0,11	0,17	0,52**	1

\*\*\* $p < .001$ , \*\* $p < .01$ , \* $p < .05$  + Spirmanov koeficijent rang korelacije

Kao što se vidi iz Tabele 25 kada je u pitanju povezanost skorova na Bekovim skalama depresije i anksioznosti sa različitim kliničkim i demografskim pokazateljima, dobijeni rezultati pokazuju da se beleži postojanje statistički značajne korelacije koje se po intenzitetu kreće u rasponu od niskih do visokih (0,250 do 0,715), pri čemu su sve veze kako pozitivnog smera, tako i negativnog smera. Najviše pojedinačnih značajnih korelacija sa ostalim merama beleže *Bekova skala depresivnosti* (BDI) i *Bekova skala anksioznosti* (BAI). Starost beleži nisku pozitivnu korelaciju sa stepenom depresivne simptomatologije. Nivo depresivnosti beleži i umerenu pozitivnu korelaciju sa brojem bolnih zglobova. Kada je u pitanju nivo anksioznosti visoka pozitivna veza sa brojem bolnih zglobova.

*Tabela 26. Razlike između grupa pacijenata na različitim parametrima od interesa u odnosu na dva kategorije depresivnosti*

	BDI kategorije depresije	Prosečan rang	Medijana	Arit. sredina	U- test	<i>p-nivo</i>
TJC	<i>nema</i>	37,5	2,00	2,65	374,0	<b>0,00</b>
	<i>ima</i>	55,2	5,00	5,38		
SJC	<i>nema</i>	41,1	0,00	1,11	594,0	0,51
	<i>ima</i>	44,7	1,00	0,95		
VASb	<i>nema</i>	35,6	25,00	29,56	253,5	<b>0,00</b>
	<i>ima</i>	60,9	50,00	50,10		
VASi	<i>nema</i>	35,7	19,00	23,39	260,0	<b>0,00</b>
	<i>ima</i>	60,6	43,00	42,38		
DAS-28 CRP	<i>nema</i>	38,0	2,73	2,66	405,0	<b>0,01</b>
	<i>ima</i>	53,7	3,46	3,40		
DAS-28 SE	<i>nema</i>	38,9	3,20	3,02	457,0	<b>0,04</b>
	<i>ima</i>	51,2	3,80	3,70		
CDAI	<i>nema</i>	36,3	7,75	8,97	297,5	<b>0,00</b>
	<i>ima</i>	58,8	15,50	15,55		
HAQ-QI	<i>nema</i>	36,5	0,50	0,70	307,0	<b>0,00</b>
	<i>ima</i>	58,4	1,25	1,40		

\* TJC- Broj bolnih zglobova; SJC-Broj otečenih zglobova; VASb- zdravstveno stanje bolesnika procenjeno na vizuelnoanalognoj skali procenjeno od strane samog bolesnika ; VASi- zdravstveno stanje bolesnika procenjeno na vizuelnoanalognoj skali procenjeno od strane lekara; DAS-28 CRP Indeks aktivnosti bolesti; DAS-28 SE Indeks aktivnosti bolesti; CDAI- Klinički indeks aktivnosti bolesti; HAQ-QI- Upitnika o proceni zdravstvenog stanja-indeks onesposobljenosti

Kao što se vidi iz Tabele 26 rezultati Man-Vitnijevog U-testa pokazuju da razlike u prosečnim rangovima između pacijenata različitih kategorija depresivnosti (ima depresije-nema depresije) u skorima na svim prikazanim parametrima, osim na meri broj otečenih zglobova, jesu statistički značajne. Sve dobijene razlike govore u prilog tome da osobe koje imaju prisutne simptome depresivnosti imaju viši nivo aktivnosti bolesti (DAS-28 CRP; DAS-28 SE i CDAI), viši nivo onesposobljenosti (HAQ-QI), kao i veći broj bolnih zglobova (TJC), viši stepen bola procenjen od strane i pacijenta i lekara (VASb i VASi).

*Tabela 27. Razlike između grupa pacijenata na različitim parametrima od interesa u odnosu na dva kategorije depresivnosti*

	BDI kategorije depresije	Prosečan rang	Medijana	Arit. sredina	U- test	<i>p</i> -nivo
BAI	<i>nema</i>	34,12	7,0	8,56	162,5	<b>0,00</b>
	<i>ima</i>	65,26	22,0	21,57		
FACIT	<i>nema</i>	50,57	38,0	38,40	119,5	<b>0,00</b>
	<i>ima</i>	16,69	25,0	25,33		
FACIT-F	<i>nema</i>	50,39	118,0	121,40	131,0	<b>0,00</b>
	<i>ima</i>	17,24	84,0	84,48		
PSQI	<i>nema</i>	34,92	6,0	6,61	212,0	<b>0,00</b>
	<i>ima</i>	62,90	12,0	11,33		

\* BAI -Bekova skala anksioznosti; FACIT- Upitnika za procenu zamora u hroničnim bolestima; PSQI- Pitsburški indeks kvaliteta spavanja

Kao što se vidi iz Tabele 27 rezultati Man-Vitnijevog U-testa pokazuju da razlike u prosečnim rangovima između pacijenata različitih kategorija depresivnosti (ima depresije-nema depresije) u skorima na svim prikazanim parametrima jesu statistički značajne. Sve dobijene razlike govore u prilog tome da osobe koje imaju prisutne simptome depresivnosti imaju viši nivo aktivnosti anksioznosti, lošiji kvalitet sna i viši stepen hroničnog umora u odnosu na pacijente koji nemaju depresiju u okviru kliničke slike.

Poslednji korak u obradi rezultata bila je provera koje kliničke varijable najbolje predviđaju depresivnost, indeks onesposobljenosti i probleme spavanja pacijenata sa reumatoidnim artritismom. U tu svrhu su sprovedene tri logističke regresije. Grupu prediktora su činili stepen aktivnosti bolesti, dužina trajanja bolesti i vrsta terapijskog pristupa u lečenju reumatoidnog artritisa. Korišćen je metod prisilnog unosa (Forced Entry Method).

*Tabela 28. Rezultati binarne logističke regresijske analize pri predviđanju pripadnosti grupi depresivnih ili grupi pacijenata koji nemaju depresiju -značajnost modela i parcijalni doprinos prediktora*

Prediktori	B	(SE)	Wald	p nivo	Exp(B)/OR	95.0% interval poverenja	
						Donja granica	Gornja granica
DAS-28 CRP	0,71	0,27	6,90	<b>0,01</b>	2,03	1,20	3,44
Dužina trajanja bolesti	0,09	0,04	5,03	<b>0,02</b>	1,10	1,01	1,19
konvencionalna terapija			0,11	0,95			
konvencionalna+LN6	-0,29	0,89	0,11	0,74	0,74	0,13	4,30
konvencionalna+TNF $\alpha$	-0,20	0,83	0,06	0,81	0,82	0,16	4,20
Konstanta	-4,28	1,20	12,65	0,00	0,01		

$\chi^2 = 12,354$ ; df = 4; p = 0,015 Nagelkerke R<sup>2</sup> = 0,204

*\*B=nestandardizirani koeficijenti prediktorskih varijabli; Exp(B)/OR=prognostičke vrednosti za svaki prediktor; 95% C.I. za Exp(B)/OR=95% intervali pouzdanosti za prognostičke vrednosti svakog prediktora. DAS-28 CRP- Indeksa aktivnosti bolesti*

Test konačnog modela u odnosu na nulti pokazao se statistički značajan ( $\chi^2$  (4)=12,354, p<0,001, Nagelkerkeov R<sup>2</sup> =0,204) pa se može reći da model značajno doprinosi predviđanju ishoda depresivnosti. Model je saglasan sa podacima  $\chi^2$ (8)=3,074, p=0,930. Uspešnost predviđanja na osnovu modela je 75%. Na osnovu Waldovog pokazatelja kao statistički značajni prediktori pokazali su se DAS28 CRP (p=0,009) i dužina trajanja bolesti (p=0,025). DAS28 CRP (OR=2,03; 95% CI:1,20–3,44) i dužina trajanja bolesti (OR=1,10; 95% CI:1,01–1,19). Površina

ispod ROC krivulje iznosi  $AUC = 0,760$ ,  $p < 0,001$ -što pokazuje kako testirani, konačni, model dobro doprinosi predviđanju pripadnosti grupi depresivnih u odnosu na grupu onih koji nisu depresivni (Tabela 28 i Grafikon 2).

*Grafikon 2. ROC kriva novog modela predikcije depresivnosti*

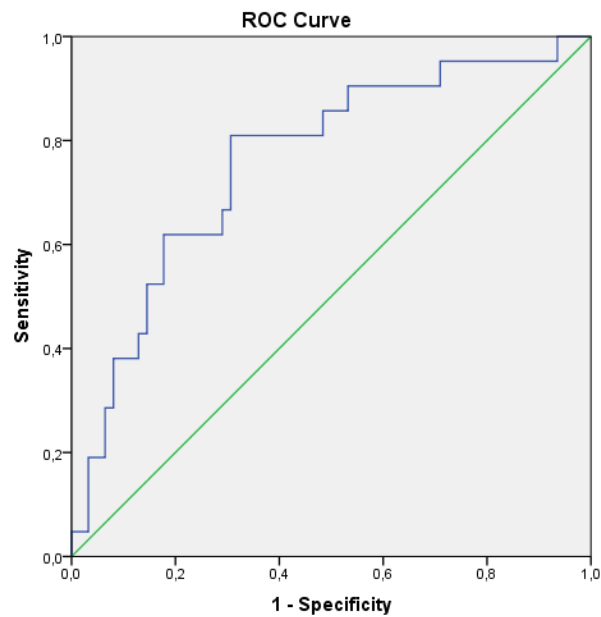




Tabela 29. Rezultati binarne logističke regresijske analize pri predviđanju pripadnosti grupi bez ograničenja u funkcionisanju (bez onesposobljenosti) ili grupi pacijenata koji imaju neki nivo onesposobljenosti -značajnost modela i parcijalni doprinos prediktora

Prediktori	B	(SE)	Wald	p nivo	Exp(B)/OR	95.0% interval poverenja	
						Donja granica	Gornja granica
DAS-28 CRP	1,76	0,43	17,09	<b>0,00</b>	5,811	2,52	13,38
Dužina trajanja bolesti	0,01	0,05	0,02	0,89	1,02	0,92	1,10
konvencionalna terapija			1,02	0,60			
konvencionalna+LN6	-0,34	0,88	0,15	0,70	0,71	0,13	3,99
konvencionalna+TNF $\alpha$	0,35	0,82	0,19	0,67	1,42	0,29	7,03
Konstanta	-5,82	1,50	14,97	0,00	0,00		

$\chi^2 = 36,375$ ; df = 4; p = 0,000 Nagelkerke R<sup>2</sup> = 0,480

\*B=nestandardizirani koeficijenti prediktorskih varijabli; Exp(B)/OR=prognostičke vrednosti za svaki prediktor; 95% C.I. za Exp(B)/OR=95% intervali pouzdanosti za prognostičke vrednosti svakog prediktora. DAS-28 CRP Indeks aktivnosti bolesti; DAS-28 SE Indeks aktivnosti bolesti

Test konačnog modela u odnosu na nulti pokazao se statistički značajan ( $\chi^2(4) = 36,375$ ,  $p < 0,001$ , Nagelkerkeov R<sup>2</sup> = 0,480) pa se može reći da model značajno doprinosi predviđanju ishoda depresivnosti. Model je saglasan sa podacima  $\chi^2(8) = 7,652$ ,  $p = 0,468$ . Uspešnost predviđanja na osnovu modela je 75%. Na osnovu Waldovog pokazatelja kao statistički značajni prediktor se pokazao samo DAS28 CRP ( $p = 0,000$ ). DAS28 CRP (OR=5,81; 95% CI:2,52–13,38) Površina ispod ROC krivulje iznosi AUC = 0,847,  $p < 0,001$ -što pokazuje kako testirani, konačni, model veoma dobro doprinosi predviđanju pripadnosti grupi bez ograničenja u funkcionisanju (bez onesposobljenosti) ili grupi pacijenata koji imaju neki nivo onesposobljenosti (Tabela 29 i Grafikon 3).

Grafikon 3. ROC kriva modela predikcije onesposobljenosti

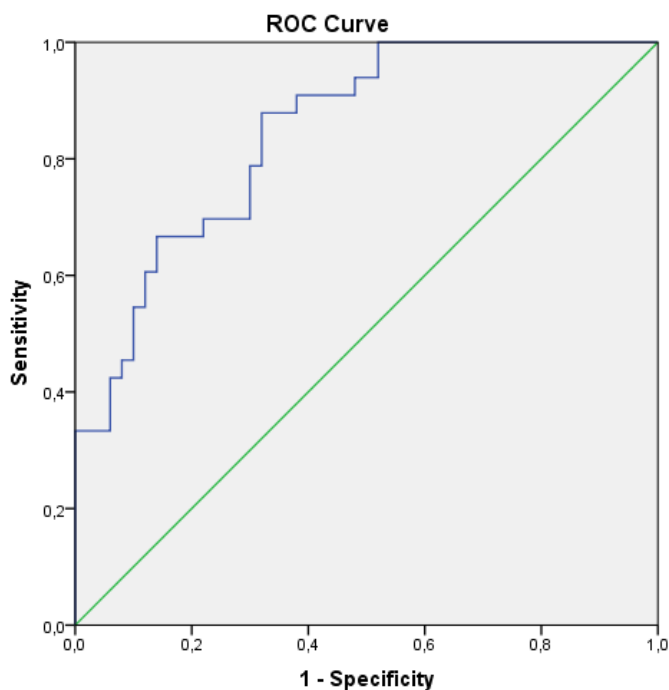


Tabela 30. Rezultati binarne logističke regresijske analize pri predviđanju pripadnosti grupi pacijenata koji imaju dobar kvalitet sna ili grupi pacijenata koji imaju loš kvalitet sna - značajnost modela i parcijalni doprinos prediktora

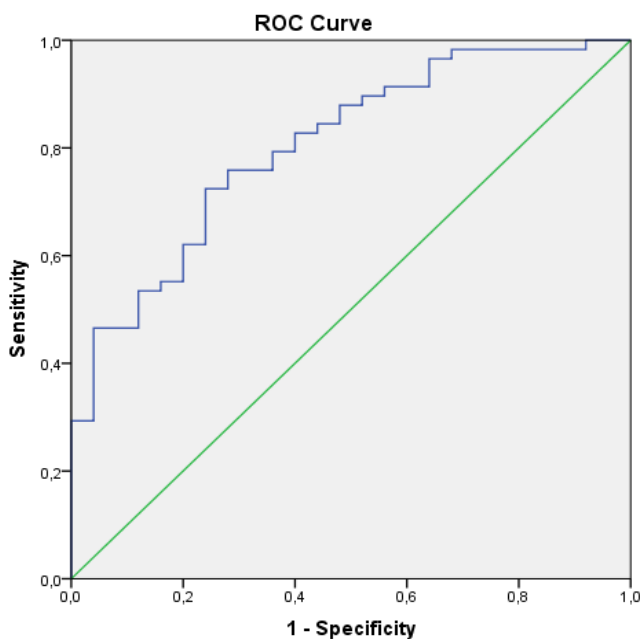
Prediktori	B	(SE)	Wald	p nivo	Exp(B)/ OR	95.0% interval poverenja	
						Donja granica	Gornja granica
DAS-28 CRP	1,31	0,35	14,30	<b>0,00</b>	3,70	1,88	7,28
Dužina trajanja bolesti	0,04	0,04	1,09	0,30	1,05	0,96	1,13
konvencionalna			1,96	0,37			
konvencionalna+LN6	-0,87	0,91	0,90	0,34	0,42	0,07	2,52
konvencionalna+TNF $\alpha$	-1,24	0,89	1,95	0,16	0,29	0,05	1,65
Konstanta	-2,22	1,14	3,77	0,05	0,11		

$\chi^2 = 22,668$ ; df = 4; p = 0,000 Nagelkerke R<sup>2</sup> = 0,339

*\*B=nestandardizirani koeficijenti prediktorskih varijabli; Exp(B)/OR=prognostičke vrednosti za svaki prediktor; 95% C.I. za Exp(B)/OR=95% intervali pouzdanosti za prognostičke vrednosti svakog prediktora. DAS-28 CRP- Indeksa aktivnosti bolesti*

Test konačnog modela u odnosu na nulti pokazao se statistički značajan ( $\chi^2(4) = 22,668$ ,  $p < 0,001$ , Nagelkerkeov  $R^2 = 0,339$ ) pa se može reći da model značajno doprinosi predviđanju ishoda depresivnosti. Model je saglasan sa podacima  $\chi^2(8) = 7,680$ ,  $p = 0,465$ . Uspešnost predviđanja na osnovu modela je 76%. Na osnovu Waldovog pokazatelja kao statistički značajni prediktor se pokazao samo DAS28 CRP ( $p = 0,000$ ). DAS28 CRP (OR=3,70; 95% CI:1,88–7,28). Površina ispod ROC krivulje iznosi AUC = 0,804,  $p < 0,001$ —što pokazuje kako testirani, konačni, model dobro doprinosi predviđanju pripadnosti grupi pacijenata sa koji imaju dobar kvalitet sna u odnosu na grupu pacijenata koji imaju loš kvalitet sna (Tabela 30 i Grafikon 4).

*Grafikon 4. ROC kriva novog modela predikcije problema sa spavanjem*



## 6. DISKUSIJA

### 6.1. Analiza sociodemografskih karakteristika uzorka

Promene koje su se desile u proteklih par decenija u načinu i kvalitetu života, dužini životnog veka, sociodemografskim karakteristikama, navikama poput pušenja opravdale su, širom sveta, sprovođenje ispitivanja prevalencije reumatskih bolesti, među njima i RA (135). Iako usled metodoloških razlika postoje razlike u poređenju između populacija, opšti podatak je da je u zemljama koje se nalaze na severu Evrope učestalost RA u opštoj populaciji oko 0,60% (136), dok se učestalost u Francuskoj i Italiji kreće se od 0.19 do 0.41%, a u Španiji 0,82% (135). Meta-analizom studija koje su se bavile prevalencijom RA širom zemalja sveta zaključeno je da se ona kreće oko 0.46% na globalnom nivou (3). Studija koja je sprovedena u Srbiji, bazirana na metodologiji datoj od strane EULAR-a, omogućila je poređenje sa drugim zemljama Evrope u kojima je rađeno ovakvo ispitivanje (137). Rezultati ovog ispitivanja pokazali su da je ukupna prevalenca RA bila 0,35 % (95 % CI 0,18–0,52); u odnosu na pol prevalenca je bila 0,16 % (95 % interval poverenja CI 0,01–0,32) za muškarce i 0,51 % (95 % CI 0,26–0,76) za žene; odnos žena i muškaraca 3,18. Populacija u kojoj je registrovan RA bila je u starosnoj grupi 40–83 godine (u navedenom istraživanju nije bilo mlađih ispitanika), sa prosečnom dužinom trajanja bolesti od  $11,0 \pm 7,9$  godina. Ova EULAR studija, pokazala je da je procena prevalencije RA u Srbiji (0,34 %) bila u skladu sa Francuskom (0,31 %), ali niža nego u Litvaniji (0,55 %). Istovremeno, ovi podaci su pokazali porast prevalencije u Srbiji u odnosu na istraživanje rađeno 1990. godine kada je prevalenca iznosila 0,18% (138). Silva-Fernández (135) navodi podatke istraživanja u Argentini gde u odnosu na polnu distribuciju postoje varijabilnosti u prevalenciji RA tako da je ona kod žena 1,54%, a kod muškaraca oko 0,1%. Slična učestalost navodi se i u registrima u našoj zemlji (11). Istraživanje rađeno za period od 1990–2017. pokazuje da je stopa prevalencije veća kod žena i povećava se sa godinama, dostižući vrhunac u starosnim grupama od 70–74 i 75–79 godina među ženama i muškarcima nakon čega se smanjuje, ali nije pokazana statistički značajna razlika između polova u starosti iznad 70 godina (139). U ovom istraživanju takođe je pokazana daleko veća brojnost žena od muškaraca kojih je bilo manje od 5% u celokupnom uzorku. Zbog tako velike razlike u polnoj distribuciji podaci nisu ni tumačeni u odnosu na pol i efekat pola na analizirane

varijable. Prosečna starost ispitanika je 53 godine što je u skladu sa podacima iz drugih istraživanja u kojima su ispitanici bili starosti od 18-80 godina (140, 141).

Sociodemografske karakteristike, poput zaposlenja i radnog staža, ove grupe ispitanika pokazuju da oko polovine ispitanika nije zaposleno, a oko trećine nije u bračnoj zajednici. I u drugim istraživanjima nalazimo potvrdu da ova hronična i iscrpljujuća bolest utiče i na socijalne odnose, ali i na radnu produktivnost. Istraživanja pokazuju da oko 40% pacijenata u početnom stadijumu bolesti nije radno sposobno, a čak 60% onih koji imaju uznapredovalu bolest nisu radno aktivni (142). Činjenica da pacijenti sa RA prestaju da rade u proseku 20 godina ranije u odnosu na zdrave kontrole upravo govori o značajnom uticaju ove bolesti na celokupno funkcionisanje pacijenata (143). Prisustvo bola i umora koji karakterišu kliničku sliku ovih pacijenata uz česte komorbiditete utiče na kvalitet života remeteći porodične i društvene odnose i uzrokujući češće odsustvo sa radnog mesta ili napuštanje posla usled smanjene produktivnosti. Smanjena produktivnost i angažovanje u porodičnim i društvenim odnosima mogu biti posledica i pridruženih emocionalnih problema. Podrška okruženja, ovim pacijentima, često je potrebna i moguće ju je obezbediti kroz adaptacije i modifikacije fizičke sredine, opreme i materijala, produženo vreme za završavanje obaveza povećanu fleksibilnost, dodatna plaćenu ili neplaćenu podršku (144, 145).

Trećina ispitanika obuhvaćenih ovim istraživanjem su pušači, dok je broj onih koji konzumiraju alkohol manji i iznosi oko 5%. Pušenje se smatra jednim od vodećih faktora rizika za nastanak RA, gde vremenski period u kojem je osoba bila aktivan pušač, ali ne i intenzitet, udvostručuje rizik od RA nakon 20 godina pušenja kod oba pola (146). Isti autori navode da pušači imaju povećan rizik da razviju teži oblik bolesti i da imaju ređe remisije. Pušenje utiče na nastanak oksidativnog stresa i time pospešuje inflamaciju, ali i dovodi do epigenetskih promena, što može dovesti do razvoja i/ili pogoršanja manifestacija RA (147).

Iako se o prognozi RA najčešće govori sa aspekta funkcionalnog statusa bolesnika zbog fokusiranja uglavnom na osnovnu bolest, ne smemo izgubiti iz vida da na tok i lečenje bolesti utiču i prisutni komorbiditeti koji mogu da modifikuju tok bolesti i čije prisustvo može biti od prognostičkog značaja. U proseku, pacijenti sa RA imaju dva ili više komorbidnih stanja (148).

Najčešći komorbiditeti prijavljeni u literaturi uključuju kardiovaskularne poremećaje, gastrointestinalne, bubrežne i plućne bolesti, infekcije, tumore i depresiju (149-151).

Podaci dobijeni u ovom istraživanju pokazuju da trećina pacijenata nema komorbiditeta, dok je hipertenzija prisutna kod 31% pacijenata, a ostale kardiovaskularne bolesti kod 7% pacijenata. Među ispitivanim pacijentima njih 26% je svrstano u grupu "ostalo" kada je reč o komorbiditetima. U ovu grupu svrstani su oni čiji prisutni komorbiditeti nemaju veze sa RA, odnosno ne postoji veza između komorbidnog stanja i RA. Tu spadaju razne povrede, operacije ili bolesti koje nemaju veze sa RA. Slične podatke o prisustvu kardiovaskularnih bolesti kod pacijenata sa RA nalaze se i u drugim studijama gde je hipertenzija prisutna u skoro istom procentu (35%), kao i ostale kardiovaskularne bolesti (152, 153).

Učestalost hipertenzije u ovoj grupi niža je od učestalosti hipertenzije u opštoj populaciji u Srbiji koja je prema rezultatima istraživanja Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“ iznosila 46,5% kod odraslih stanovnika koji su imali povišen sistolni ( $\geq 140$  mmHg) ili dijastolni ( $\geq 90$  mmHg) krvni pritisak ili su uzimali lekove za snižavanje krvnog pritiska, što ukazuje na hipertenziju ili potencijalnu hipertenziju (154). Hipertenzija je jedan od vodećih faktora kardiovaskularnog rizika koji se može prevenirati, a kardiovaskularne bolesti su jedan od najvažnijih uzroka smrti među pacijentima sa RA (148). Smatra se da je hipertenzija kao faktor kardiovaskularnog rizika kod pacijenata sa RA češća nego u opštoj populaciji ali da može biti i modifikovana od strane same bolesti (155). Kod pacijenata sa RA prevalenca hipertenzije je veća nego u opštoj populaciji osoba starijih od 65 godina (156), koja uz inflamatorni proces i promene u funkcionalnom statusu i prisustvo mentalnih poremećaja utiče na tok bolesti. Pokazalo se da rizik od kardiovaskularnih bolesti raste sa aktivnošću i trajanjem osnovne bolesti (157). Prisustvo komorbiditeta (srčanih i plućnih bolesti) imaće prognostički značaj i povezanost sa mortalitetom, dok će prisustvo depresije pre biti povezano sa socio-emocionalnim i radnim funkcionisanjem.

## 6.2. Analiza funkcionalnih i bihevioralnih karakteristika uzorka

### 6.2.1. Nivo aktivnosti bolesti

Procena nivoa aktivnosti bolesti je korisna metoda u cilju evaluacije trenutnog stepena ozbiljnosti bolesti i radi jasnijeg praćenja progresije ili remisije bolesti. Na osnovu analize kretanja nivoa aktivnosti bolesti, može se predvideti dalji tok bolesti i doneti odluka u vezi sa lečenjem i efektima istog. Aktivnost bolesti i njene manifestacije su potencijalno reverzibilne i predstavljaju glavni cilj usmerenog simptomatskog lečenja. Stepem aktivnosti bolesti procenjen je najčešće primenom Indeksa aktivnosti bolesti-DAS28. Nivo aktivnosti bolesti procenjen je na osnovu broja osetljivih zglobova, otečenih zglobova, opšteg zdravlja, skalom bola i laboratorijskih parametara akutne upale (SE ili CRP). Vrednosti koje se dobijaju na DAS28-SE i DAS28-CRP nisu iste, ali uprkos tome, praksa je da se u rutinskoj upotrebi, dobijeni rezultati tumače kao da ne postoje razlike među granicama za nivo aktivnosti bolesti. Bitno je napomenuti da jedino SE i CRP predstavljaju objektivne pokazatelje inflamacije u okviru indeksa aktivnosti bolesti DAS28, s obzirom da su broj bolnih i otečenih zglobova kao i opšte stanje podložni interpretaciji od strane ispitivača ili ispitanika. U našem istraživanju srednja vrednost dobijena za DAS28 CRP (Mean=2,86) je nešto niža od srednje vrednosti dobijene za DAS28 SE (Mean=3,21). Najveći broj naših pacijenata je u remisiji ili ima umeren nivo aktivnosti bolesti, a što je rezultat toga da su svi ispitanici uključeni u studiju na nekom obliku terapije (konvencionalnoj ili biološkoj) što je u skladu sa drugim studijama koje govore da većina lečenih pacijenata ima umeren intenzitet aktivnosti bolesti, u kome se javljaju povremene epizode egzacerbacije (158). Progresija RA je veoma varijabilna. Ponekad RA može biti veoma blag (sa spontanom remisijom) i tako ostati nedijagnostikovan, ili može biti brzo progresivn i iscrpljujući.

Razlika u graničnim vrednostima opsega za visoki, umereni, niski nivo bolesti i remisiju pokazana je i kroz različitu distribuciju ispitanika u našem uzorku. Više pacijenata je imalo visok stepen bolesti ( $> 5,1$ ) za DAS28-SE nego za DAS28-CRP: 3,57% naspram 2,38%. Neslaganje između ova dva parametra je bilo 1,19%, što odgovara minimalnom nivou slaganja između DAS28-CRP više od 5,1 i DAS28-SE više od 5,1 (koeficijent = 0,79-umereni nivo slaganja). Nizak nivo slaganja nađen je u studiji Greenmyer-a (159) gde je iznosio 0,30. Ovi rezultati potvrđuju

prethodne studije koje su pokazale da su vrednosti DAS28-CRP niže od odgovarajućih vrednosti DAS28-SE te mogu potceniti stepen aktivnosti bolesti pogotovo kada su u pitanju granične vrednosti (159, 160).

Iako je poznato da starost i pol utiču na neslaganje između izračunavanja SE i CRP (161), vrednosti ovih parametara se i dalje koriste kao sinonim kada se određuje potreba i održivost terapijskih režima. Istraživanje Radovitisa i saradnika (162) pokazuje da se SE povećava sa godinama i to samo kod muških pacijenata sa niskim DAS28 ( $<3,2$ ). Ako je DAS28 skor bio  $>3,2$ , starost i pol nisu imali značajan uticaj ni na jednu komponentu DAS28. C-reaktivni protein i DAS28 (CRP) nisu bili pod uticajem starosti. Takođe nivo aktivnosti bolesti korelira sa godinama ispitanika, odnosno povećava se sa starošću ispitanika što potvrđuju ispitivanja u kojima je nađeno da je starost u pozitivnoj korelaciji sa DAS28 (162, 163).

Postojeće varijacije između DAS28-CRP i DAS28-SE rezultat su različitih pristupa u kliničkim istraživanjima i praksi onih koji ta istraživanja realizuju. Pored toga na rezultate procene nivoa aktivnosti bolesti utiće i terapija koju pacijenti primaju. Na nivo CRP-a velik uticaj imaju kako IL-6, tako i TNF- $\alpha$ , te novi lekovi poput tocilizumaba i ostalih IL-6 receptor antagonista mogu uticati na aktivaciju ovog proteina. Samim tim, pacijenti sa RA koji su pod ovom terapijom mogu imati niske nivoe CRP-a što nije uvek u skladu sa stepenom inflamacije (164). Tako, pacijenti koji su lečeni imunosupresivnom terapijom, interleukin 6 receptor antagonistima, mogu imati smanjen CRP bez kontrole bolesti (165). Zbog toga je neophodno poznavati i koristiti višestruke kompozitne indekse za procenu aktivnosti bolesti koji mogu da utiču na kontrolu bolesti kako ne bi došli u situaciju da prevremeno uvodimo agresivniju terapiju (zbog skora koji ukazuje na visok intenzitet bolesti) , odnosno da dođe do prevremenog ukidanja terapije zbog nerealnog skora procene aktivnosti bolesti.

Aktivnost bolesti procenjena je i instrumentom Klinički indeks aktivnosti bolesti-CDAI, koji je pokazao visoku korelaciju sa DAS28-SE i DAS28-CRP. Istraživanje na uzorku od 69 pacijenata u Iraku pokazalo je da je CDAI u visokoj korelaciji sa DAS28, da ima visoku specifičnost i senzitivnost i dobre prediktivne vrednosti (166), a što je potvrđeno i u sistematskom pregledu literature učinjenom od strane Gaujoux-Viala i saradnika (167). Oni su analizirali 61 rad u kojem su se direktno upoređivali najmanje dva od četiri kompozitna indeksa. DAS (Disease



Activity Score), DAS28, Simplified Disease Activity Index (SDAI) i Clinical Disease Activity Index (CDAI) i procenjivali na osnovu njihove konstruktivne validnosti, diskriminativnog učinka i osetljivosti na promene. Našli su da je u jednoj studiji koja je direktno upoređivala DAS28, SDAI i CDAI koeficijent korelacije u rasponu od 0,85 do 0,89. Podudarnost među indeksima je bila dobra (vrednosti kapa  $\sim 0,7$ ), osim između DAS28 i ostalih indeksa u definiciji remisije (kapa 0,48-0,63) (167). Podatak da je remisija dostignuta u većem procentu kada se procenjuje DAS28 nalazimo i u našem istraživanju gde je 40% pacijenata u remisiji kada se meri ovim instrumentom za razliku od 17,9% kada se primenjuje CDAI. I u skorijem istraživanju autora koji su procenjivali remisiju merenu različitim skalama nalazimo da je 74-77% bilo u remisiji mereno kroz DAS28 (CRP) (168). Stanje remisije se opisuje kao odsustvo znakova i simptoma inflamatornog oboljenja, ali budući da su ovi primenjeni instrumenti kompozitni, što znači da sadrže različite komponente (procena lekara, procena pacijenta, laboratorijski parametri) teško je odrediti koja od ovih komponenti daje najveći doprinos oceni aktivnosti bolesti. Procenjujući CDAI naši pacijenti se, kao i prema DAS28, u najmanjem broju nalaze u grupi onih koji imaju visok stepen aktivnosti bolesti, a u većem broju među onima koji imaju blaži oblik bolesti. Mogući razlog za ovakvu distribuciju je taj što kompozitni skor ove skale čine ocene samih pacijenata koje se odnose na njihovo stanje i bolest bez uključivanja laboratorijskih parametara. Iako je ovo olakšavajuća okolnost u primeni instrumenta pošto je lak i jednostavan za primenu i ne zahteva laboratorijske analize treba imati na umu i kako se razlikuju procene samih bolesnika od procene lekara. Naime u istraživanju Studenik i saradnika (169) identifikovano je nekoliko faktora koji doprinose globalnoj proceni pacijenta i globalnoj proceni lekara. Njihova studija pokazuje da je za pacijenta, od koga je traženo da oceni aktivnost svoje bolesti, daleko najvažniji faktor koji doprinosi globalnoj proceni bio bol (objašnjavajući 75,6% varijabilnosti), zatim ocena fizičke funkcije (1,3%) i broj otečenih zglobova (0,5%). Nasuprot tome, broj otečenih zglobova je najvažniji faktor koji doprinosi globalnoj proceni od strane lekara (61%). Ono što je zabrinulo istraživače bio je stepen neslaganja u proceni pacijenata i lekara koji je bio izrazito visok (76%). Bol uz prisustvo umora, kao najvažnije determinante procene bolesti od strane pacijenta navodi i Kan i saradnici (170). U ranijoj studiji u kojoj je isključen bol, kao posmatrani parametar, stepen slaganja je bio bolji (neslaganje je bilo u 35%) sa ispoljenim većim prisustvom simptoma depresije od strane pacijenata nego što su navedeni od strane lekara. Pošto se pokazalo da je depresija povezana sa većim bolom i lošijom funkcijom, ovaj nalaz podržava rezultate ranijih istraživanja. Ovo je bilo u

suprotnosti sa globalnom procenom lekara, na koju je najviše uticao broj otečenih zglobova, zatim brzina sedimentacije eritrocita i broj osetljivih zglobova (171).

### *6.2.2. Nivo funkcionisanja obolelih*

I kada je reč o proceni nivoa funkcionisanja pacijenata kroz primenu Upitnika o proceni zdravstvenog stanja-indeks onesposobljenosti rezultati pokazuju da je najmanji broj naših pacijenata u grupi teškog ograničenja u funkcionisanju (teška onesposobljenost). Sa porastom nivoa onesposobljenosti od nivoa bez ograničenja u funkcionisanju, umerena onesposobljenost do teška onesposobljenost broj ispitanika se smanjuje i to 60,2% : 33,7% : 6,0%. Ovo je u skladu sa rezultatima procene aktivnosti bolesti merenim DAS28 i CDAI gde je najmanji broj pacijenata bio u grupi visoke aktivnosti bolesti. Dobijena korelacija između primenjenih instrumenata i HAQ je visoka što upućuje na povezanost nivoa aktivnosti bolesti sa funkcionalnim sposobnostima naših pacijenata. HAQ je jedan od najčešće korišćenih instrumenata u proceni kvaliteta života u vezi sa zdravljem kod pacijenata sa reumatskim bolestima. Iako je primena HAQ-a u različitim reumatskim bolestima pokazala da se on može smatrati delimično generičkim instrumentom, pošto se u nekoliko stavki bodovanje razlikuje kod različitih (reumatskih bolesti), ipak je moguće merenje i poređenje stepena invaliditeta kod bolesnika sa različitim (reumatskim) bolestima korišćenjem metode latentne analize posmatranih komponenti (karakteristika bolesti i njihovih manifestacija) (172). Sa druge strane, primena ovog upitnika naišla je i na komentare od strane pacijenata sa RA koji su ga ocenili kao nedovoljno jasan, površan, zastareo, bez dovoljno zalaženja u realne potrebe pacijenata (173).

Merenje invaliditeta kod reumatoidnog artritisa se često koristi kao podrška u donošenju odluka o lečenju i proceni ishoda. Vrednost koju osoba pridaje sposobnosti obavljanja određene aktivnosti može uticati na lični doživljaj tih fizičkih ograničenja (174). Isti autor navodi da zbog toga u tumačenju rezultata HAQ-QI treba imati na umu da na to i utiču i male promene u aktivnostima koje za samu osobu imaju veliko značenje (ili „trajno uverenje da je nešto lično ili društveno poželjnije“). Pokazalo se da je onesposobljenost za obavljanje bitnih aktivnosti  $\geq 10\%$  vrednih aktivnosti snažan prediktor kasnije depresije kod RA (175). Međunarodna klasifikacija funkcionisanja i onesposobljenosti pruža opis situacija u pogledu ljudskog funkcionisanja i

njegovih restrikcija gde se zagovara stav da je funkcionisanje i onesposobljenje pojedinca nastalo kao dinamična interakcija između određenih stanja zdravlja (oboljenja, poremećaji, povrede, traume itd.) i kontekstualnih faktora. Stoga je preporuka da se za HAQ-QI izvrši korekcija metode izračunavanja uticaja, to jest da se stepen invaliditeta utvrđuje tako što će se aktivnosti vrednovati prema značaju koji ona ima za tu osobu (174). Time bi se invaliditet stavio u kontekst njegovog značenja za pojedinačnu osobu.

### *6.2.3. Umor*

Umor se karakteriše izraženom, i duže vremena prisutnom, slabošću nepoznate etiologije. Pacijenti opisuju umor kao prekomerni osećaj zamora, osećaj iscrpljenosti, nedostatak energije, umanjene telesnog i/ili kognitivnog funkcionisanja, koje limitira njihov funkcionalni kapacitet i uzrokuje različit stepen njegovog onesposobljavanja. Sekulić (176) navodi da publikovani podaci ukazuju da prevalenca hroničnog umora u opštoj populaciji u Sjedinjenim Američkim Državama varira u zavisnosti od studije do studije i iznosi od 0.007% do 2.8%, dok podaci o incidenci i prevalenci u Srbiji nedostaju. Pacijenti obuhvaćeni ovim ispitivanjem u 20 % slučajeva navode prisustvo lakog umora, dok su ostali u kategorijama umerenog i ekstremnog umora. Ovako visoku učestalost umora koji ističu pacijenti nalazimo i u drugim istraživanjima u kojima se kreće od 40-70% (177-179). Posle bola, umor je vodeći simptom koji pacijenti navode kao ključan kada opisuju njihov oporavak. Umor nije direktno povezan sa samom aktivnošću bolesti, već sve ono što prati RA (poremećaj sna, hroničan bol, depresija) doprinose nastanku umora i osećaja pacijenata da se osećaju iscrpljeno. Sama aktivnost bolesti igra samo skromnu ulogu u genezi umora. U prilog tome govori činjenica da se umor nastavlja i kada su pacijenti sa niskom aktivnosti bolesti ili kada je postignuta remisija (180, 181). Na umor utiču i različiti komorbiditeti koji su prisutni u RA. Pacijenti sa  $\geq 4$  komorbiditeta imali su veći stepen umora (182).

Veoma često, umor ne biva prepoznat i adekvatno tretiran od strane lekara dobrim delom zbog nepoznavanja etiologije nastanka. Otežavajući faktor u prepoznavanju i adekvatnom lečenju simptoma poput umora jeste nedostatak objektivnog načina procene stepena umora, pošto je procena isključivo subjektivna odnosno potiče od toga kako je pacijent doživljava. Zbog toga i na konstruisanim instrumentima za procenu umora na osnovu izveštaja pacijenta dolazi do izvesnih

grešaka u proceni, dobrim delom zbog nedostatka jasne definicije i preciznih pokazatelja koji se mere kada je reč o umoru. Umor se dugo vremena smatrao posledicom inflamatornog procesa (direktnom ili indirektnom) koji se manifestuje bolom i otokom zglobova. Bol, vodeći problem koji ističu pacijenti sa RA, u direktnoj je povezanosti sa umorom (183). Uprkos tome što je u lečenju pacijenata sa RA važno smanjiti nivo aktivnosti bolesti to nije uvek dovoljno za ublažavanje umora.

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da postoji visoka korelacija, negativnog smera, umora sa težinom bolesti što jeste u saglasnosti sa drugim studijama gde je osećaj umora koji navode pacijenti jako povezan sa stepenom aktivnosti bolesti (184). Pored toga u našoj studiji stepen umora je u pozitivnoj korelaciji sa prisustvom depresivne i anksiozne simptomatologije, poremećajem sna, subjektivnom procenom aktivnosti bolesti od strane pacijenta kao i sa ostalim faktorima uključenim u kompozitni indeks ocene aktivnosti bolesti poput broja otečenih i bolnih zglobova. Imajući u vidu da veći skor na FACIT-u upućuje na manji stepen hroničnog umora, dobijena negativna korelacija govori u prilog toga da je izrazitije prisustvo simptoma depresije, anksioznosti i poremećaja spavanja praćeno većim umorom. Prisutni umor može da ima za posledicu i smanjenje motivacije pacijenata za obavljanje aktivnosti vezanih za posao ili slobodnog vremena te posledično da se odrazi i na socio-emocionalno i radno funkcionisanje pacijenata. Međutim, neke kliničke studije koje su ispitivale odnos između upalnog procesa i umora kod pacijenata sa RA nisu dale dosledne rezultate. Na primer, CRP i DAS28 su bili u pozitivnoj korelaciji sa umorom, ali sedimentacija eritrocita i broj otečenih i/ili osetljivih zglobova su bili manje povezani ili nisu bili povezani sa umorom (183).

Neki pacijenti sa reumatoidnim artritismom (RA) prijavljuju prisustvo bola i umora i poremećeno fizičko i mentalno funkcionisanje uprkos tekućem efikasnom lečenju. Rezultati studije sprovedene na pacijentima u ranoj fazi RA koji postižu optimalnu kontrolu bolesti, u skladu sa trenutnim standardima lečenja, pokazuju da jedan od pet pacijenata koji su reagovali na lečenje prijavljuje da se ne oseća dobro nakon jedne godine lečenja, uglavnom zbog prijavljivanja visokog stepena umora (185). Jedna od poruka ove studije je da se pacijenti koji prijavljuju preostali bol i umor ozbiljno shvataju već u ranoj fazi RA, te da bi ovo rano otkrivanje moralo biti akcentovano već u prva 4 meseca lečenja. Usmeravanje pažnje na ovakve manifestacije koje prate bolest može

biti od velikog značaja za optimizaciju kliničkog toka i ishoda lečenja pacijenata već u ranoj fazi bolesti.

#### *6.2.4. Kvalitet sna*

Umor je u ovom istraživanju povezan sa kvalitetom spavanja. Dobijena negativna povezanost pokazuje da se kvalitet spavanja smanjuje sa povećanjem umora. Kako se navodi u drugim studijama problemi sa spavanjem mogu da utiču na smanjenje praga bola, povećanje inflamacije, izraženiji umor, te da su problemi sa spavanjem prisutni u oko 40-70% pacijenata sa RA (178). Slični rezultati dobijeni su i u našem istraživanju gde pacijenti izveštavaju da, najveći procenat, njih oko 70%, navodi simptome koji ih svrstavaju u kategoriju lošeg kvaliteta sna. U našoj studiji, ukupan PSQI rezultat ( $9,43 \pm 7,22$ ) nešto je viši u odnosu na ranije sprovedene studije. Kao najčešće prisutne probleme naši ispitanici navode poremećaje spavanja, latencu spavanja i loš subjektivni kvalitet spavanja. Loš kvalitet sna može da ima posledice na raspoloženje, osećaj odmornosti, volju, smanjenu radnu i socijalnu efikasnost te posledično nižu socijalnu participaciju, pogoršanje bola, umor, disfunkciju tokom dana, i konačno loš kvalitet života. Značajna povezanost između ukupnog PSQI skora i DAS28-SE skora je primećena u ovoj studiji, koja naglašava da bolni zglobovi i upala izazivaju loš san i smanjenu budnost, što navode i druge studije koje za cilj imaju ispitivanje kvaliteta sna kod RA u saglasnosti sa drugim autorima (177, 186).

### **6.3. Diskusija po hipotezama**

*H1-Kod pacijenata sa RA prisutna je depresivna simptomatologija u preko 30% ispitanika, pri čemu se najčešće radi o depresiji lakog stepena.*

Komorbidna depresija kod RA je posebno problematična, jer često prolazi neprepoznata i/ili nelečena. Sleath i saradnici navode da reumatolozi retko komuniciraju o depresiji sa svojim pacijentima sa reumatoidnim artritismom čak i nakon što njihovi pacijenti započnu razgovor (107). Značaj identifikovanja prisustva depresije i depresivnih simptoma kod pacijenata sa RA nije samo u lečenju komorbiditeta već i u sprečavanju odnosno uklanjanju negativnih efekata koje depresija

ima na lečenje pacijenata sa RA. Veliki izazov u proučavanju ova dva oboljenja je sama složenost povezanosti depresije, inflamacije i stepena aktivnosti bolesti u RA. Prisustvo depresije može pogoršati terapijski odgovor, posebno subjektivne komponente kao što su bol i vrtoglavica, inflamatorne promene povezane sa depresijom mogu biti „maskirane“ kod pacijenata koji imaju fizički komorbiditet. Različite studije su pokazale da prevalencija depresije i anksioznosti kod pacijenata sa RA varira od 6% do čak 70%, u zavisnosti od metodologije istraživanja i uzorka ispitanika (10, 187-189). Ipak, veći broj istraživanja pokazuje da je prevalenca depresije kod osoba sa RA od 13–42% (95, 190, 191) pri čemu se ova varijabilnost objašnjava mogućim preklapanjem somatskih simptoma depresije sa simptomima RA, kao i percipiranom (ali ne i primenjenom) socijalnom podrškom kao jednim od značajnih faktora za javljanje depresivne simptomatologije (192).

Kada je u pitanju prevalenca depresivnih simptoma kod pacijenata sa dijagnozom RA, kod naših pacijenata, može se uočiti da najveći procenat ispitanika (njih oko 75%) nema simptome depresije procenjene BDI upitnikom. Sa druge strane, među onima koji ispoljavaju simptome depresije neznatno relativno ujednačen broj ispitanika ispoljava znake blage depresije i depresije koja se po intenzitetu svrstava u smetnje umerenog stepena (13% i 11%) što odbacuje našu hipotezu o procentu učestalosti i nivou izraženosti depresije u ovom uzorku. Izraženu depresivnost beleži svega 1 ispitanik iz celokupnog uzorka. Manji procenat učestalosti depresije u ovom uzorku moguće je tumačiti samom njegovom strukturom pošto je većina naših pacijenata u remisiji, a smanjenje simptoma osnovne bolesti, bolje funkcionisanje i manja bolnost mogu da se odraze i na mentalno zdravlje osobe, odnosno smanjenje depresivnih simptoma.

U našem istraživanju dobijen je nizak nivo povezanosti između starosti ispitanika i ispoljavanja depresivne simptomatologije, kao i odsustvo statistički značajne povezanosti starosti i prisustva anksioznosti. Žene imaju veću prevalenciju RA i depresije, dok kada je starost u pitanju pretpostavka je da je starenje povezano sa povećanim rizikom od depresije. Empirijske studije koje su istraživale vezu između starenja i depresije nisu pokazale doslednost u ovim nalazima (193). Iako hronična bolest, kao što je RA, ima uticaj na kvalitet života, funkcionalnu sposobnost i radnu sposobnost u ovom istraživanju se nisu registrovale statistički značajne povezanosti nivoa aktivnosti bolesti i depresije sa bračnim statusom. Ovakvi nalazi dosledni su ranijim istraživanjima u kojima je nadjeno da nema povezanosti RA sa bračnim statusom (194).

Prisustvo simptoma depresije razlikuje se u odnosu na radni status ispitanika, odnosno kod pacijenata koji nisu zaposleni u većoj meri su bili prisutni simptomi depresije. Kod obolelih od RA se u većoj meri sreće odsustvo sa posla, potreba za više vremena, teškoće u izvođenju fizičkih zadataka, zamor, što biva praćeno smanjenom zaradom odnosno gubitkom radnog mesta. Na smanjenje produktivnosti obolelih od RA utiču stepen i težina bolesti, a uz to i prisustvo depresivne simptomatologije. Nezaposleni oboleli, imajući u vidu da se radi o hroničnoj progresivnoj bolesti, imaju uvid da njihova bolest vodi ka smanjenju radnog vremena, nižoj produktivnosti i nemogućnosti bavljenja profesionalnim i ličnim aktivnostima što utiče na pojavu depresivne simptomatologije. Uzimajući u obzir multidimenzionalnost socioekonomskih faktora jedna od studija pokazala je da su nizak nivo obrazovanja i niski prihodi, nezavisno povezani sa mentalnim zdravljem i artritismom (195). Jedan od faktora za pojavu depresivne simptomatologije kod osoba sa RA je i mesto stanovanja gde stanovanje u ruralnom području, bez obzira na nivo aktivnosti bolesti, se povezuje sa ispoljavanjem depresivne simptomatologije (196). Slabije su dostupne službe podrške kao i adaptacija okruženja što može uticati na pojavu češćih simptoma depresije.

Depresivnost se veoma često javlja i dovodi u vezu sa posledicama bolesti i nastankom invaliditeta u RA, a povremeno ide „ruku pod ruku“ sa telesnim oboljenjem. Može se uočiti da među pacijentima koji nemaju prisutne simptome depresivnosti veći procenat, njih oko 52%, nema prisutne simptome jutarnje ukočenosti, nasuprot onima koji su depresivni, a kod kojih svega 9% ispitanika nema simptoma jutarnje ukočenosti. Međusobni odnos somatskog oboljenja i depresije je značajan jer je čest slučaj da telesno oboljenje povećava rizik od depresivnog poremećaja. Tome doprinosi i relativno veliki invalidizujući potencijal RA sa tipičnim deformisanjem zglobova koji donosi i odredjen stepen naruženosti koja se jasno vidi u svakodnevnicima pa sve do izmenjene šeme hoda koja je takodje vidljiva. Ovo na neki način stigmatizuje pacijenta i depresivnost je vrlo često zapravo reagovanje na ovaj set simptoma. Potom, ne manje značajan uticaj hroničnih bolova kao i priroda RA (hronično oboljenja sa sporom progresijom tegoba i invalidizujućim potencijalom).

Gubitak funkcionalnih sposobnosti u direktnoj je vezi sa smanjenjem životnih aktivnosti i pojavom depresivnih simptoma, prisustvom hroničnog bola, lošijim kliničkim statusom, sniženim nivoom funkcionisanja i ometenošću (95, 197). Sve dobijene razlike, pokazane u rezultatima našeg istraživanja, govore u prilog tome da osobe koje imaju prisutne simptome depresivnosti imaju viši nivo aktivnosti bolesti, anksioznosti, lošiji kvalitet sna i viši stepen hroničnog umora, viši nivo

onesposobljenosti, veći broj bolnih zglobova, viši stepen bola procenjen i subjektivno ali i od strane lekara kao i duži period trajanja bolesti u godinama, u odnosu na pacijente koji nemaju depresiju u okviru kliničke slike. Dužina trajanja bolesti kao i dužina primene terapije nisu povezani sa pojavom depresivnih i anksioznih simptoma.

Očigledno je iz ovih rezultata da je depresija kod reumatoidnog artritisa snažno povezana sa aktivnošću bolesti, pošto su mere sistemske upale i aktivnosti bolesti bile u korelaciji sa simptomima depresije. Nekoliko studija izveštava da postoji veza između nivoa aktivnosti bolesti i nivoa depresivne simptomatologije, kada je reč o verovatnoći postizanja remisije, kao i da je u ranim fazama RA češće prisutna depresivna simptomatologija, ali da izražen uticaj na njihovo javljanje imaju socio-demografski faktori poput bračnog statusa, zaposlenosti, zanimanja, starosti bolesnika (198, 199).

Na percepciju nivoa aktivnosti bolesti kao i trenutnog zdravstvenog stanja, uticaj mogu imati i anksioznost i depresivni simptomi. Ovo može da komplikuje lečenje bolesti pošto pacijenti izveštavaju o bolnim i otečenim zglobovima i u odsustvu aktivne bolesti što dovodi do većeg TJC, a samim tim se menja i ocena nivoa aktivnosti bolesti. Znači ovoj povezanosti DAS28, VAS skale i nivoa depresije dominantno doprinose subjektivne komponente procene stanja utičući na donošenje odluke o lečenju uprkos dobro kontrolisanoj inflamatornoj bolesti kao i na kvalitet života ovih osoba (188, 189, 199, 200). Za razliku od ranijih istraživanja u kojima je IL-6 izdvojen kao bitan prediktor depresije u našem istraživanju najznačajniji prediktori depresivnosti kod pacijenata sa RA izdvojeni su DAS28-CRP i dužina trajanja bolesti, dok je za nivo onesposobljenosti i poremećaj spavanja najznačajniji prediktor samo DAS28-CRP. Prisutnost bola i otečenost zglobova, koji karakterišu kliničku sliku RA i utiču na njenu težinu, a predstavljaju komponente DAS28 skora, zajedno sa dužim periodom trajanja bolesti dovode do toga da su pacijenti hronično izloženi osujećenjima u izvođenju aktivnosti svakodnevnog života i dugotrajnom trpljenju bola. Sve ovo može uticati na pojavu depresivne simptomatologije, umora, poremećaja spavanja i posledično onesposobljenosti.



*H2-Serumski nivoi TNF- $\alpha$  i IL-6 su značajno viši kod bolesnika sa RA koji imaju izraženu depresivnu simptomatologiju i u korelaciji su sa stepenom depresivne simptomatologije*

U protekle dve decenije potvrđena je patološka uloga proinflammatoryh citokina poput TNF- $\alpha$  i IL-6 u nastanku RA. Inflammatory odgovor CNS-a povezan je sa depresijom. Koncentracija IL-6 i TNF- $\alpha$  u serumu pacijenata sa RA indukuje artritis i izaziva simptome poremećaja raspoloženja, a posebno depresivne simptome (54). Zbog toga ciljani imunološki pristup nije samo usmeren ka tretmanu RA već smanjuje i probleme vezane za mentalno zdravlje osobe. Veruje se da citokini imaju uticaja na uzrokovanje depresije tako što utiču na hipotalamusno-hipofizno-nadbubrežnu osovinu (201), a studije potvrđuju povezanost nivoa C-reaktivnog proteina kao jednog od proinflammatoryh markera sa simptomima anksioznosti i depresivnosti kod pacijenata sa RA (106). Kod pacijenata obuhvaćenih našim uzorkom vrednosti proinflammatoryh citokina TNF- $\alpha$  (min 8,45, max 138,9, mediana 14,80) i IL-6 (min 2,70, max 116,9, mediana 9,25) pokazuju da su njihove mere centralne tendencije bliže nižim vrednostima što bi se tumačilo činjenicom da većina ispitanika iz našeg uzorka prima terapiju koja je usmerena na IL-6 receptore ili antagonizuje dejstvo TNF- $\alpha$ . Kada je u pitanju veza između serumskog nivoa interleukina 6 i stepena depresivnosti merenog Bekovom skalom depresivnosti, dobijeni rezultati pokazuju da se beleži statistički značajna korelacija pozitivnog smera i visokog intenziteta. Takođe, kada je u pitanju serumski nivo TNF- $\alpha$  i stepen depresivnosti može se uočiti postojanje statistički značajne korelacije pozitivnog smera i visokog intenziteta. Ovakva veza između varijabli upućuje da je viši nivo depresivnosti povezan sa većim serumskim nivoom i TNF- $\alpha$  i IL-6. Dakle, serumski nivoi TNF- $\alpha$  i IL-6 su značajno viši kod bolesnika sa RA koji imaju izraženu depresivnu simptomatologiju što potvrđuje našu drugu hipotezu. Ranije studije pokazale su da koncentracije IL-1 i IL-6 pozitivno koreliraju sa depresijom, kao i da je koncentracija IL-6 ali i TNF- $\alpha$  statistički značajno viša kod depresivnih pacijenata nego kod zdravih kontrola (92, 96, 202). Ovo potvrđuju i podaci meta-analiza da je nivo C-reaktivnog proteina, interleukina IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18 i TNF- $\alpha$  veći kod pacijenata sa depresijom u poređenju sa kontrolnom grupom (102, 103, 121). Meta-analiza ranijih istraživačkih studija izdvojila je IL-6 kao obećavajući prediktivni biomarker za dijagnozu depresije pošto je serumska vrednost ovog citokina bila najznačajnije povezana sa prisustvom depresije (203). Analiza longitudinalnih praćenja nivoa IL-6 kod mlađih pacijenata, sugeriše da se praćenje nivoa IL-6 u krvi kod mlađih

pacijenata sa visokim rizikom od depresije u ranim fazama RA može koristiti za sprovođenje mera koje bi sprečile progresiju pogoršanja raspoloženja pacijenta (204).

Isti autori kažu da nivoi TNF- $\alpha$  mogu biti povećani kod pacijenata koji pate od depresije i potencijalni je biomarker za dijagnozu depresije. TNF- $\alpha$  jedan je od ključnih faktora koji se navodi u patogenezi Alchajmerove bolesti (205). Dalji dokazi o uključenosti citokina u patofiziologiju depresije jeste sniženje nivoa IL-6, IL-10 i TNF- $\alpha$  u plazmi tokom lečenja antidepresivima (103, 124).

Rezultati ovog istraživanja dosledni su dosadašnjim saznanjima o odnosu nivoa proinflammatoryh citokina IL-6 i TNF- $\alpha$  i depresivne simptomatologije kod pacijenata sa RA čime je potvrđena naša hipoteza o njihovoj povezanosti. Literaturni podaci govore o pozitivnom odnosu između težine depresije i nivoa proinflammatoryh citokina koji su bili prisutniji kod pacijenata sa izraženijim bolom (206). U našem istraživanju viša koncentracija TNF- $\alpha$  i IL-6 nađena je kod pacijenata sa ispoljenom depresijom u odnosu na one koji je nemaju. I u drugim radovima, povećanje nivoa TNF- $\alpha$  i IL-6 bilo je povezano sa prisustvom depresivne simptomatologije što potvrđuje njihov neurotoksični efekat i patogenetski mehanizam RA i depresije (116, 207). Mnogi od odgovora imunog sistema koji su povezani sa RA su povezani sa depresivnom simptomatologijom koja je kod ovih pacijanata višestruko češća nego u opštoj populaciji (84, 110).

Razumevanje patogeneze RA u kojoj proinflammatory citokini imaju značajnu ulogu nije u korelaciji sa razumevanjem njihove uloge u nastanku depresije. To dovodi do potrebe za razumevanjem njihove uloge u razvoju komorbiditeta, a kako bi se došlo do adekvatnih intervencija za lečenje (108). Treba napomenuti da, uprkos ubedljivim dokazima o patogenetskoj vezi između depresije sa prekomernom proizvodnjom proinflammatoryh citokina, kao i evidentnom komorbiditetu depresije i RA još uvek postoji nedovoljno dokaza o uticaju depresije na nivo proinflammatoryh citokina kod pacijenata sa RA.

*H3-Bolesnici kod kojih se registruju viši serumski nivoi proinflammatoryh citokina imaju veći stepen aktivnosti bolesti, lošiji funkcionalni status, veći stepen hroničnog umora i lošiji kvalitet sna*

Progresija i ozbiljnost RA povezani su sa stalnom proizvodnjom proupalnih citokina i disregulacijom anti-inflamatornih citokina (42). U našem istraživanju dobijena povezanost govori u prilog toga da je viši nivo aktivnosti bolesti praćen povišenim serumskim nivoom IL-6 kao i povišenim serumskim nivoom TNF- $\alpha$ . Ranije publikacije ističu odnos jačine bola, kao bitnog pokazatelja inflamatorne aktivnosti RA, i hiperprodukcije citokina. Naime, oni uzrokuju hiperalgeziju tako što smanjuju koncentraciju neurotransmitera serotonina, noradrenalina, dopamina i na taj način smanjuju njihov modulirajući efekat. Uz to je pridruženo i dejstvo na povećanu infiltraciju leukocita u sinovijalne membrane zglobova, proizvodnju prostaglandina E, enzima koji pojačavaju uništavanje hrskavice, fibroblaste i osteoblaste čime dolazi do destrukcije kosti i progresije uništenja zglobova i pojave bolova kod RA (208).

Veza indeksa onesposobljenosti merenog HAQ upitnikom i visine serumskog nivoa IL-6, je takođe visokog intenziteta i pozitivnog smera, što upućuje da je viši stepen onesposobljenosti praćen većim serumskim nivoom IL-6. Veza indeksa onesposobljenosti i visine serumskog nivoa TNF- $\alpha$  je takođe visokog intenziteta i pozitivnog smera, što upućuje da je viši stepen onesposobljenosti praćen većim serumskim nivoom TNF- $\alpha$ . Imajući u vidu da je biološki put ovih agenasa kroz hipotalamus-hipofizno-nadbubrežnu osu i aktivaciju IL-6, poremećaji u okviru ove ose mogu uticati i na druge, fizičke i psihosocijalne faktore povezane sa RA (209). U ovim analizama, na početku pacijenti sa RA sa višim nivoima IL-6 prijavili su lošije rezultate PRO/HRQoL od srednjih ili niskih nivoa (210).

Veza negativnog smera i visokog intenziteta je dobijena između mere za procenu zamora u hroničnim bolestima FACIT i IL-6 i TNF- $\alpha$ . Budući da veći skor na skali FACIT upućuje na manji stepen hroničnog umora, dobijena negativna korelacija govori u prilog toga da se viši serumski nivo IL-6 praćen većim umorom i obrnuto. U reumatskim bolestima, među kojima je i RA, umor koji se ispoljava povezuje se i sa prisustvom proinflammatoryh citokina, uključujući IL-1b, IL-6 i faktor nekroze tumora alfa (211). U našem istraživanju većina pacijenata bila je u remisiji te bi se očekivalo i da je umor manje ispoljen zbog poboljšanja toka bolesti. Ipak, u većini su bili

pacijenti koji su imali izražen umor iako je bolest bila u poboljšanju. Uprkos postizanju kliničke remisije, mnogi pacijenti sa RA ne postižu potpunu remisiju svog umora što se može objasniti pojačanim dejstvom citokina na efektorne ćelije. Disfunkcija hipotalamusno-hipofizno-nadbubrežne osovine je povezana sa većim stepenom hroničnog zamora. Proinflamatorni citokini kao što su IL-1b, IL-6 i TNF- $\alpha$  pojedinačno ili sinergistički dovode do pojačane aktivacije ove osovine i njene disregulacije što za posledicu ima povećan umor. U stanjima hroničnog stresa, poput RA, dokazana je pojačana aktivnost IL-6 na hipotalamusno-hipofiznu osovinu (212).

Mera kvaliteta spavanja izražena skorom na PSQI upitniku stoji u visokoj pozitivnoj korelaciji sa nivoom IL-6 i sa nivoom TNF- $\alpha$ . Ovakva priroda veze upućuje na to da je viši nivo IL-6 i TNF- $\alpha$  u vezi sa lošijim kvalitetom sna i obrnuto. Kod zdravih kontrola kod kojih postoji poremećaj spavanja i nedostatak istog je dokazana povećana količina dnevne sekrecije IL-6, što je potkrepljeno činjenicom da prilikom supkutane administracije IL-6 dolazi do disregulacije sna i pojačanog zamora (213). Povišeni nivoi IL-6 su asociirani i sa drugim poremećajima sna kao što su opstruktivna sleep apnea i narkolepsija što upućuje na značajnu ulogu ovog citokina u regulaciji sna (214).

*H4-Blokiranje specifičnih inflamatornih citokina primenom bioloških lekova, u poređenju sa konvencionalnim sintetskim lekovima, vodi ka boljoj kontroli stepena aktivnosti bolesti, poboljšanju funkcionalnog statusa, smanjenju umora i ređoj pojavi depresivne simptomatologije.*

Terapijski pristup u lečenju reumatoidnog artritisa, kao hronične inflamatorne bolesti, najčešće je fokusiran na korišćenje lekova koji modifikuju tok bolesti i bioloških preparata kako bi se kontrolisala osnovna bolest, pri čemu se ponekad gube iz vida prisutni komorbiditeti poput anksioznosti i depresije. „Sama bolest, njen tok, progresija i korišćena terapija u značajnoj meri utiču na imunološki sistem obolelog i najverovatnije dovode i do kompromitovanja ne samo kompleksne interakcije u imunološkom sistemu, već i promena kompletne neurotransmitterske i endokrinološke „mreže” i komunikacije“ (39). Kod pacijenata obuhvaćenih našim uzorkom najveći procenat ispitanika koristi metotreksat (47%) kao konvencionalni sintetski lek koji modifikuje tok bolesti RA bilo kao monoterapiju ili u sklopu kombinovane terapije. Metotreksat se često opisuje kao „zlatni standard“ u lečenju u RA i predstavlja najčešći prvi lek koji se

prepisuje za lečenje RA (215). Od ukupnog broja naših ispitanika njih 16 (19,28%) prima isključivo konvencionalnu sintetsku terapiju. Terapiju lekovima koji modifikuju tok bolesti treba započeti odmah po dijagnostikovanju RA, jer odložena primena adekvatne terapije pogoršava dalji tok lečenja i može doprineti razvoju komorbidnih stanja. Ukoliko pacijenti ne postignu zadovoljavajući terapijski odgovor na primenu csDMARD i ne ostvare terapijski cilj, ili imaju trajno visok nivo aktivnosti bolesti, ili postoje faktori loše prognoze, treba razmotriti uvođenje biološke terapije. Kod pacijenata u ovom istraživanju biološku terapiju prima 67 ispitanika (80,72%). U našem istraživanju, kada se analizirao efekat dve grupe terapijskih modaliteta (konvencionalne i biološke terapije) nije dobijena značajna razlika u efektima terapije na aktivnosti bolesti, poboljšanje funkcionalnog statusa, smanjenje umora i ređu pojavu depresivne simptomatologije. Za razliku od ovih rezultata u studiji Barnabe i saradnika podržan je povoljan efekat bioloških lekova na kvalitet sna (216).

Kada je analiza urađena u odnosu na tip biološke terapije koji je primenjen u lečenju RA nađeno je da su ispoljene razlike između rezultata primene IL-6 receptor antagonista i TNF- $\alpha$  inhibitore. Kada je u pitanju veza sa različitim parametrima aktivnosti bolesti (DAS-28 SE, DAS-28 CRP, CDAI), dobijene veze su pozitivnog smera i visokog intenziteta. Dobijena povezanost govori u prilog toga da je viši nivo aktivnosti bolesti praćen povišenim serumskim nivoom IL-6. Veza indeksa onesposobljenosti i visine serumskog nivoa IL-6, takođe upućuje da je viši stepen onesposobljenosti praćen većim serumskim nivoom IL-6. Veza negativnog smera i visokog intenziteta je dobijena između zamora u hroničnim bolestima i IL-6. Dobijena negativna korelacija govori u prilog toga da je viši serumski nivo IL-6 praćen većim umorom i obrnuto. Viši serumski nivoi TNF- $\alpha$  su praćeni većim umorom i obrnuto, uz činjenicu da je viši nivo TNF- $\alpha$  u vezi sa lošijim kvalitetom sna i obrnuto. Razlika u stepenu hroničnog umora u odnosu na uticaj različitih terapijskih pristupa (konvencionalni sintetski lekovi koji modifikuju tok bolesti i biološki lekovi koji modifikuju tok bolesti) koje je ispitano kod naših pacijenata potvrdilo je da pacijenti iako postižu remisiju bolesti nastavljaju da izveštavaju o umoru. Postoji relativno malo podataka o dejstvu konvencionalne terapije na umor (217), dok biološki lekovi doprinose poboljšanju osećaja umora kod pacijenata sa RA (218, 219). Mera kvaliteta spavanja stoji u visokoj pozitivnoj korelaciji sa nivoom IL-6. Ovakva priroda veze upućuje na to da je viši nivo IL-6 u vezi sa lošijim kvalitetom sna i obrnuto.

*H5-Primena TNF- $\alpha$  inhibitora, kao i IL-6 receptor antagonista dovodi do postizanja poboljšanja funkcionalnog statusa bolesnika i smanjenja učestalosti depresije. Pomenuti efekti terapije su izraženiji prilikom primene IL-6 receptor antagonista.*

Odobranje primene prvih bioloških lekova 1998.godine bio je prelomni i revolucionarni čin u lečenju RA. Pojava ovih lekova rezultat je novih saznanja i razumevanja nastanka i patogeneze RA i uloge citokina u nastanku zapaljenskog procesa. Prisustvo citokina u zapaljenskom procesu koji zahvata zglobove pacijenata sa reumatoidnim artritismom, jedan je od razloga za osmišljavanje terapije koja će biti usmerena na supresiju aktivisanih citokinskih puteva. Jedna od strategija je stvaranje humanizovanih monoklonskih antitela na specifične citokine koja je dala uspešne rezultate u neutralizaciji citokina za tretman RA.

Klinička ispitivanja koja su u toku, ili su završena, pokazuju veliki broj aktuelnih studija koje imaju citokine kao terapijsku metu. Terapija TNF- $\alpha$  inhibitorima je postala terapija prve linije, a primena IL-6 receptor antagonista se takođe pojavljuje kao moguća opcija za terapiju prve linije u odnosu na terapije RA koje ciljaju specifične citokine (220).

Kod pacijenata u ovom istraživanju najfrekventnija terapija iz grupe biološke prema dobijenim podacima je terapija koja uključuje TNF- $\alpha$  inhibitore, a koju dobija 59,7% ispitanika, naspram 40,3% koji dobijaju IL-6. Iz grupe ispitanika koja se leči biološkim lekovima (ukupno 67 ispitanika), jedan medikament iz grupe csDMARD uzima 28 ispitanika (42%), dok 21 pacijent (31%) uzima dva ili više lekova. Kada je u pitanju dužina trajanja aktuelne biološke terapije ona u proseku iznosi 5,37 godina, dok je raspon korišćenja od 0,5 do 12 godina. Pronađena je statistički značajna razlika u prosečnim skorovima na merama stepena aktivnosti bolesti, funkcionalnog statusa, stepena hroničnog umora i učestalosti depresivne simptomatologije u odnosu na dva tipa biološke terapije (TNF- $\alpha$  inhibitori i IL-6 receptor antagonisti). Ispitanici koji uzimaju konvencionalnu terapiju u kombinaciji sa biološkom IL-6 receptor antagonistom imaju niže vrednosti u slučaju DAS-28 SE, HAQ-QI, BAI, BDI i FACIT mera u odnosu na ispitanike čija biološka terapija uključuje TNF- $\alpha$  inhibitor, što u slučaju ovih parametara govori u prilog boljem funkcionisanju onih koji imaju IL-6 receptor antagonistu u terapiji (tj. manji stepen aktivnosti bolesti, bolju funkcionalnu osposobljenost, kao i manje izraženu depresivnost i anksioznost) čime je ova hipoteza potvrđena.

TNF- $\alpha$  inhibitori su primenjeni u lečenju RA i drugih autoimunih bolesti, ali ne sa jednakim rezultatima uspešnosti u lečenju (221, 222). Rezultati primene TNF- $\alpha$  inhibitora kod pojedinih pacijenata, pokazali su na DAS28 i HAQ samo delimičan klinički napredak u lečenju bolesti (223-225). Pacijenti, obuhvaćeni ovim ispitivanjem, koji primaju kombinovanu terapiju konvencionalnim lekovima sa dodatkom TNF- $\alpha$  inhibitora pokazuju i dalje prisutne znake umora što potvrđuje nalaze studije Druce i saradnika (226) za razliku od onih koji uzimaju konvencionalnu terapiju sa anti IL-6 receptor antagonistima i ispoljavaju niži stepen umora. Ines i saradnici procenjivali su vezu između umora i nivoa aktivnosti bolesti RA kroz efekat bioloških lekova, odnosno odgovor koji su dali u pogledu umora (219). U toj studiji je bilo uključeno 30 žena sa RA, koje su primale TNF- $\alpha$  inhibitore kao terapiju. Dobar odgovor prema EULAR-ovim klasifikacionim kriterijumima je postignut kod 80% pacijenata u trećem mesecu i 97% pacijenata u šestom mesecu studije. U navedenoj studiji, značajno poboljšanje nakon 3 meseca primene biološke terapije nađeno je u odgovoru na bolest (DAS28-CRP) i umor (FACIT-F). Aktivnost bolesti je značajno smanjena i nakon šestog meseca. Autori su zaključili da biološki lekovi doprinose poboljšanju osećaja umora kod pacijenata sa RA i čini se da je ovaj efekat nezavisan od kliničke efikasnosti ovog tretmana. Jedini prediktor poboljšanja umora bila je ocena bola, za razliku od druge studije gde je dominantan prediktor bio loš san, nivo aktivnosti bolesti i depresija (177). Prema rezultatima ovih autora, terapija RA koja se zasniva na primeni antireumatskih lekova koji modifikuju bolest (DMARD), imunosupresivnih lekova, nema uticaja na nivo umora. Ovi autori iznose drugačiji stav kada je u pitanju značaj vrste terapije u težini umora. Oni tvrde da metode lečenja utiču na smanjenu percepciju umora kod pacijenata sa RA, odnosno da se treba fokusirati na efikasnost DMARD-a i nove terapije umora. Ranija istraživanja su pokazala da TNF- $\alpha$  inhibitori i u manjoj meri DMARD mogu smanjiti umor, ali da postoji relativno malo podataka o dejstvu konvencionalne terapije na umor (217).

Navodeći rezultate istraživanja koja su podrazumevala meta-analizu više randomizovanih studija Green i saradnici (218) sumiraju da primena biološke terapije smanjuje umor kod pacijenata sa RA sa srednjom veličinom efekta od 0,40–0,50. Isti autori navode rezultate drugih autora ističući da nije uočeno da se razlikuju nivoi umora kod pacijenata lečenih TNF- $\alpha$  inhibitorima u odnosu na csDMARD terapiju. Korelaciju sa nižom stopom odgovora na ovu terapiju pokazalo je: duže trajanje bolesti, veći stepen težine bolesti i ženski pol (227, 228). Sama primena TNF- $\alpha$  inhibitora kao monoterapije pokazala je nižu efikasnost u poređenju kada je ova terapija

kombinovana sa metotreksatom. Klinička ispitivanja TNF- $\alpha$  inhibitora su pokazala da istovremena primena terapije MTX poboljšava efikasnost niskih doza TNF- $\alpha$  inhibitora (229). Podaci iz kliničkih ispitivanja su takođe pokazali da trajanje bolesti može uticati na odgovor TNF- $\alpha$  inhibitora, i to sa manjim poboljšanjem intenziteta stepena aktivnosti bolesti među pacijentima kod kojih je registrovano najduže trajanje bolesti (230). Ovo se može očekivati, jer bi duže trajanje osnovne bolesti bilo povezano sa nastankom ireverzibilnih promena i oštećenja zglobnih struktura. Pored toga, pušenje cigareta je bilo povezano sa nižom stopom odgovora među pacijentima koji su primali TNF- $\alpha$  inhibitore. Nižu stopu remisije su imale i osobe ženskog pola. Uprkos povezanosti ovih faktora i odgovora na terapiju TNF- $\alpha$  inhibitorima, kumulativna snaga ovih pojedinačnih faktora u identifikaciji prediktora ishoda lečenja je bila umerena (224).

IL-6 reguliše imuni odgovor, hematopoezu i metabolizam kostiju. Neregulisana preterana produkcija IL-6 dovodi se u vezu sa zapaljenskom manifestacijom bolesti koja se očituje kako u odstupanjima u kliničkim manifestacijama bolesti tako i u laboratorijskim rezultatima seruma i sinovijalne tečnosti. Bezbednost i efikasnost primene IL-6 receptor antagonista pokazane su u kliničkim studijama na pacijentima sa RA (231). Prva studija koja je potvrdila dejstvo primene IL-6 receptor antagonista pokazala je da je tretman tocilizumabom značajno poboljšao sve mere aktivnosti bolesti (232). Konkretno, potpuna normalizacija CRP-a primećena je kod 76% pacijenata. Efikasnost je takođe procenjena korišćenjem DAS28, a uspešnost se razlikovala od primenjene doze te je kod onih koji su primali 8 mg bila veća od grupe kod koje je aplikovano 4mg ili u placebo grupi (91% : 72%: 19%). Takođe poboljšani su laboratorijski nalazi kao što su nivoi hemoglobina, broj trombocita i serumske koncentracije fibrinogena, SAA, albumina i reumatoidnog faktora. Zabeleženi neželjeni efekti terapije su primećeni u 12,8% pacijenata na tocilizumabu i obuhvataju povećanje nivoa ukupnog holesterola (44%) i blaga do umerena pogoršanja funkcije jetre. Skorija istraživanja, još jednom, potvrđuju efikasnost primene ovog leka (233).



## 7. ZAKLJUČAK

- Najveći broj pacijenata sa RA (75%) nema simptome depresije procenjene pomoću BDI upitnika, dok je kod preostalih ispitanika podjednako zastupljena depresija blagog intenziteta i depresija umerenog intenziteta.
- Skoro polovina ispitanika ima umereni stepen hroničnog umora a jedna trećina ima ekstremni stepen umora. Čak dve trećine ispitanika ima loš kvalitet sna.
- Jedna trećina ispitanika ima umereni stepen oštećenja funkcionalnog statusa.
- Najveći broj ispitanika pokazuje nizak stepen anksioznosti (81.9%), dok 15.7% ispitanika pokazuje umeren stepen anksioznosti
- Pacijenti koji imaju dokazano prisustvo depresivne simptomatologije imaju viši stepen aktivnosti bolesti, veći stepen anksioznosti, lošiji kvalitet sna i viši stepen hroničnog umora i funkcionalne onesposobljenosti.
- Prisustvo depresivne simptomatologije kod pacijenata sa RA pozitivno korelira sa većim brojem bolnih zglobova, višim stepenom intenziteta bola izraženim na vizuelno analognoj skali ( kako od strane pacijenta, tako i od strane lekara).
- Dužina trajanja bolesti i stepen aktivnosti bolesti iskazan kroz DAS-28 CRP predstavljaju prediktore nastanka depresivne simptomatologije kod pacijenata sa RA,
- Isti parametri pozitivno koreliraju i sa lošijim funkcionalnim statusom bolesnika i lošijim kvalitetom sna.

- Postoji povezanost između vrednosti IL-6 i TNF- $\alpha$  u serumu sa stepenom depresivne simptomatologije. Viši nivoi depresivnosti su povezani sa većim serumskim koncentracijama IL-6 i TNF- $\alpha$ .
- Povišene serumske vrednosti IL-6 i TNF- $\alpha$  povezane su sa većim stepenom aktivnosti bolesti, prisustvom anksioznosti, izraženijim umorom, smanjenom funkcionalnošću i lošijim kvalitetom sna.
- Primena IL-6 receptor antagoniste i TNF- $\alpha$  inhibitora u lečenju pacijenata sa RA dovodi do smanjenja aktivnosti osnovne bolesti, postizanja boljeg funkcionalnog statusa, smanjenja hroničnog umora i boljeg kvaliteta sna, što smanjuje rizik od razvoja depresivne simptomatologije i anksioznosti.
- IL-6 receptor antagonista se pokazao efikasnijim u kontroli stepena aktivnosti osnovne bolesti i poboljšanju funkcionalnog statusa, u odnosu na TNF- $\alpha$  inhibitore.
- Pacijenti lečeni primenom IL-6 receptor antagoniste pokazuju manji stepen hroničnog umora, imaju bolji kvalitet sna i ređu pojavu depresivne simptomatologije u odnosu na pacijente lečene TNF- $\alpha$  inhibitorima.

## 8. LITERATURA

1. Anić B, Babić-Naglić D. Reumatoidni artritis. In: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, editors. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. p. 1371-8.
2. Lipsky P. Rheumatoid arthritis. In: Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1928-37.
3. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int*. 2021;41(5):863-77.
4. Eriksson JK, Neovius M, Ernestam S, Lindblad S, Simard JF, Askling J. Incidence of rheumatoid arthritis in Sweden: a nationwide population-based assessment of incidence, its determinants, and treatment penetration. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jun;65(6):870-8.
5. van Vollenhoven RF. Sex differences in rheumatoid arthritis: more than meets the eye. *BMC Med*. 2009;7:12-.
6. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(8):722-7.
7. Stanich JA, Carter JD, Whittum-Hudson J, Hudson AP. Rheumatoid arthritis: Disease or syndrome? *Open Access Rheumatol*. 2009;1:179-192.
8. Yeap SS. Rheumatoid arthritis in paintings: a tale of two origins. *Int J Rheum Dis*. 2009;12(4):343-7.
9. Fernández-Ávila DG, Rincón-Riaño DN, Bernal-Macías S, Gutiérrez Dávila JM, Rosselli D. Prevalence of rheumatoid arthritis in Colombia based on information from the Ministry of Health registry. *Rev Colomb Reumatol. (English Edition)*. 2019;26(2):83-7.
10. Howard R. Rheumatoid Arthritis (RA) 2021 [16.03.2022.]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/331715-overview#a5>.
11. Čoviković Šternić N, urednik. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje reumatoidnog artritisa. Beograd: Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2013
12. Ahlmén M, Svensson B, Albertsson K, Forslind K, Hafström I. Influence of gender on assessments of disease activity and function in early rheumatoid arthritis in relation to radiographic joint damage. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):230-3.
13. Paul BJ, Kandy HI, Krishnan V. Pre-rheumatoid arthritis and its prevention. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(2):161-5.
14. Guerne PA, Weisman MH. Palindromic rheumatism: part of or apart from the spectrum of rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 1992;93(4):451-60.
15. Gobikrishnan M, Rajalakshmi T, Snekhalatha U. Diagnosis of rheumatoid arthritis in knee using fuzzy C means segmentation technique. *International Conference on Communication and Signal Processing (ICCSP)2016*. p. 0430-3.
16. Lee AN, Beck CE, Hall M. Rheumatoid factor and anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis: a review. *Clin Lab Sci*. 2008;21(1):15-8.
17. Nowak U, Gill K, Skamene E, Newkirk MM. Rheumatoid factor induction in murine models of liver injury. *Clin Exp Immunol*. 2007;147(2):324-9.

18. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol*.2005;23(5 Suppl 39):S93-9.
19. Ristić S, Račić M. Uloga radioloških metoda u merenju aktivnosti obolenja i oštećenja zgloba kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom. *Timočki Medicinski Glasnik*. 2013;38(4):203-9.
20. Živković N, Stanković A, Krstić I, Kostić T, Ilić N. Uticaj oštećenja zglobova na promenu funkcionalnog kapaciteta bolesnika sa reumatoidnim artritismom. *Acta medica Medianae*. 2009;48(2):18-21.
21. Martinec R, Pinjatela R, Balen D. Quality of Life in Patients with Rheumatoid Arthritis - a Preliminary Study. *Acta Clin Croat*. 2019;58(1):157-66.
22. Damjanov N. Kriterijumi za klasifikaciju i preporuke za lečenje reumatoidnog artritisa iz 2010. godine. *Acta rheum Belgrad*. 2011;41(2):5-12.
23. Kurkó J, Besenyei T, Laki J, Glant TT, Mikecz K, Szekanecz Z. Genetics of rheumatoid arthritis - a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(2):170-9.
24. Plenge RM, Padyukov L, Remmers EF, Purcell S, Lee AT, Karlson EW, et al. Replication of putative candidate-gene associations with rheumatoid arthritis in >4,000 samples from North America and Sweden: association of susceptibility with PTPN22, CTLA4, and PADI4. *Am J Hum Genet*. 2005;77(6):1044-60.
25. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10055):2023-38.
26. Pikwer M, Bergström U, Nilsson JA, Jacobsson L, Berglund G, Turesson C. Breast feeding, but not use of oral contraceptives, is associated with a reduced risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):526-30.
27. Matthey DL, Dawes PT, Clarke S, Fisher J, Brownfield A, Thomson W, et al. Relationship among the HLA-DRB1 shared epitope, smoking, and rheumatoid factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;47(4):403-7.
28. Vittecoq O, Lequerré T, Goëb V, Le Loët X, Abdesselam TA, Klemmer N. Smoking and inflammatory diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*.2008;22(5):923-35.
29. Forslind K, Hafström I, Ahlmén M, Svensson B. Sex: a major predictor of remission in early rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2007;66(1):46-52.
30. Nalbandian G, Kovats S. Understanding sex biases in immunity: effects of estrogen on the differentiation and function of antigen-presenting cells. *Immunol Res*. 2005;31(2):91-106.
31. Jørgensen KT, Pedersen BV, Jacobsen S, Biggar RJ, Frisch M. National cohort study of reproductive risk factors for rheumatoid arthritis in Denmark: a role for hyperemesis, gestational hypertension and pre-eclampsia? *Ann Rheum Dis*.2010;69(2):358-63.
32. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, Kautiainen H, Makinen H, Gogus F, et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1):R7.
33. Iwanaga T, Shikichi M, Kitamura H, Yanase H, Nozawa-Inoue K. Morphology and functional roles of synoviocytes in the joint. *Archives of histology and cytology*. 2000;63(1):17-31.
34. Wright HL, Lyon M, Chapman EA, Moots RJ, Edwards SW. Rheumatoid Arthritis Synovial Fluid Neutrophils Drive Inflammation Through Production of Chemokines, Reactive Oxygen Species, and Neutrophil Extracellular Traps. *Front Immunol*. 2020;11:584116.
35. Vujasinović-Stupar N. Etiologija i patogeneza reumatoidnog artritisa. *Acta rheum Belgrad Journals*. 2008;38(Suplement 2 ):5-10.

36. Williams JA, Tai X, Hodes RJ. CD28-CD80/86 and CD40-CD40L Interactions Promote Thymic Tolerance by Regulating Medullary Epithelial Cell and Thymocyte Development. *Crit Rev Immunol.* 2015;35(1):59-76.
37. Andersson AK, Li C, Brennan FM. Recent developments in the immunobiology of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):204.
38. Imboden JB. The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:417-34.
39. Shen H, Goodall JC, Hill Gaston JS. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(6):1647-56.
40. Bugatti S, Codullo V, Caporali R, Montecucco C. B cells in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2007;7(2):137-42.
41. Pala O, Diaz A, Blomberg BB, Frasca D. B Lymphocytes in Rheumatoid Arthritis and the Effects of Anti-TNF- $\alpha$  Agents on B Lymphocytes: A Review of the Literature. *Clin Ther.* 2018;40(6):1034-45.
42. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(6):429-42.
43. Baker M, Denman-Johnson S, Brook BS, Gaywood I, Owen MR. Mathematical modelling of cytokine-mediated inflammation in rheumatoid arthritis. *Math Med Biol.* 2013;30(4):311-37.
44. Morko J, Kiviranta R, Mulari MT, Ivaska KK, Väänänen HK, Vuorio E, et al. Overexpression of cathepsin K accelerates the resorption cycle and osteoblast differentiation in vitro. *Bone.* 2009;44(4):717-28.
45. Weyand CM, Bryl E, Goronzy JJ. The role of T cells in rheumatoid arthritis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2000;48(5):429-35.
46. Kim EY, Moudgil KD. Regulation of autoimmune inflammation by pro-inflammatory cytokines. *Immunol Lett.* 2008;120(1-2):1-5.
47. Croia C, Bursi R, Sutera D, Petrelli F, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2019: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* . 2019;37(3):347-57.
48. Alghasham A, Rasheed Z. Therapeutic targets for rheumatoid arthritis: Progress and promises. *Autoimmunity.* 2014;47(2):77-94.
49. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity.* 2017;46(2):183-96.
50. Kirkham BW, Lassere MN, Edmonds JP, Juhasz KM, Bird PA, Lee CS, et al. Synovial membrane cytokine expression is predictive of joint damage progression in rheumatoid arthritis: a two-year prospective study (the DAMAGE study cohort). *Arthritis Rheum.* 2006;54(4):1122-31.
51. Karamehić J, Dizdarević Z, Heljić B, Margaryan A, Zečević L, Šerić N. Citokini i njihova uloga u autoimunim bolestima In: Hajrija Selesković, Ekrem Ajanović, Grujić M, editors. *Klinička imunologija.* Sarajevo: Svjetlost Sarajevo; 2007. p. 87-120.
52. Weiner HL. Oral tolerance: immune mechanisms and the generation of Th3-type TGF- $\beta$ -secreting regulatory cells. *Microbes Infect.* 2001;3(11):947-54.
53. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344(10):699-709.
54. Firestein SG. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Kelley W.N. RS, Harris E.D., Sledge C.B., editor. *extbook of rheumatology.* Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p. 921-66.

55. Kay J, Calabrese L. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2004;43 Suppl 3:iii2-iii9.
56. Cross A, Bucknall RC, Cassatella MA, Edwards SW, Moots RJ. Synovial fluid neutrophils transcribe and express class II major histocompatibility complex molecules in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(10):2796-806.
57. van Jaarsveld CH, Otten HG, Jacobs JW, Kruize AA, Brus HL, Bijlsma JW. Is there an indication for HLA-DR typing for individual patients with rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol*. . 1998;16(4):483-8.
58. Alunno A, Carubbi F, Giacomelli R, Gerli R. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: new players and therapeutic targets. *BMC Med Educ*.2017;1(1):3.
59. Petrović-Rackov L. Cytokines in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Med Pregl*. 2005;58(5-6):245-51.
60. Gravallesse EM, Harada Y, Wang JT, Gorn AH, Thornhill TS, Goldring SR. Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Pathol*. 1998;152(4):943-51.
61. Kim JM, Ho SH, Hahn W, Jeong JG, Park EJ, Lee HJ, et al. Electro-gene therapy of collagen-induced arthritis by using an expression plasmid for the soluble p75 tumor necrosis factor receptor-Fc fusion protein. *Gene Ther*. 2003;10(15):1216-24.
62. Farrugia M, Baron B. The role of TNF- $\alpha$  in rheumatoid arthritis: a focus on regulatory T cells. *J Clin Transl Res*. 2016;2(3):84-90.
63. Flescher E, Garrett IR, Mundy GR, Talal N. Induction of bone resorbing activity by normal and rheumatoid arthritis T cells. *Clin Immunol Immunopathol*. 1990;56(2):210-8.
64. Pablos Álvarez JL. [Interleukin 6 in the physiopathology of rheumatoid arthritis]. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2009;5(1):34-9.
65. Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, Kuritani T, Taeho L, Aozasa K, et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood*. 1989;74(4):1360-7.
66. Knudsen LS, Klarlund M, Skjødt H, Jensen T, Ostergaard M, Jensen KE, et al. Biomarkers of inflammation in patients with unclassified polyarthritis and early rheumatoid arthritis. Relationship to disease activity and radiographic outcome. *J Rheumatol*. 2008;35(7):1277-87.
67. Kucharski D, Lange E, Ross AB, Svedlund S, Feldthusen C, Önnheim K, et al. Moderate-to-high intensity exercise with person-centered guidance influences fatigue in older adults with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2019;39(9):1585-94.
68. Lange E, Kucharski D, Svedlund S, Svensson K, Bertholds G, Gjertsson I, et al. Effects of Aerobic and Resistance Exercise in Older Adults With Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*.2019;71(1):61-70.
69. Silvagni E, Giollo A, Sakellariou G, Ughi N, D'Amico ME, Scirè CA, et al. One year in review 2020: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. . 2020;38(2):181-94.
70. Hewlett S, Almeida C, Ambler N, Blair PS, Choy EH, Dures E, et al. Reducing arthritis fatigue impact: two-year randomised controlled trial of cognitive behavioural approaches by rheumatology teams (RAFT). *Ann Rheum Dis*.2019;78(4):465-72.
71. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*.2020;79(6):685-99.

72. Durand C, Eldoma M, Marshall DA, Bansback N, Hazlewood GS. Patient Preferences for Disease-modifying Antirheumatic Drug Treatment in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *J Rheumatol*. 2020;47(2):176-87.
73. Hope HF, Hyrich KL, Anderson J, Bluett J, Sergeant JC, Barton A, et al. The predictors of and reasons for non-adherence in an observational cohort of patients with rheumatoid arthritis commencing methotrexate. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2020;59(1):213-23.
74. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007;56(10):3226-35.
75. Callhoff J, Weiß A, Zink A, Listing J. Impact of biologic therapy on functional status in patients with rheumatoid arthritis--a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2013;52(12):2127-35.
76. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-81.
77. Finzel S, Rech J, Schmidt S, Engelke K, Englbrecht M, Stach C, et al. Repair of bone erosions in rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor inhibitors is based on bone apposition at the base of the erosion. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(9):1587-93.
78. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Cöster L, Waltbrand E, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2009;374(9688):459-66.
79. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):559-70.
80. Silvagni E, Di Battista M, Bonifacio AF, Zucchi D, Governato G, Scirè CA. One year in review 2019: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. . 2019;37(4):519-34.
81. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(7):924-39.
82. Prevention CfDca. [cited 2021 30.05.]. Available from: <https://www.cdc.gov>.
83. Rathbun AM, Reed GW, Harrold LR. The temporal relationship between depression and rheumatoid arthritis disease activity, treatment persistence and response: a systematic review. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2013;52(10):1785-94.
84. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2013;52(12):2136-48.
85. Burch P. Schizophrenia: some new aetiological considerations. *Br J Psychiatry* 1964;110:818-24.
86. Matcham F, Davies R, Hotopf M, Hyrich KL, Norton S, Steer S, et al. The relationship between depression and biologic treatment response in rheumatoid arthritis: An analysis of the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018;57(5):835-43.

87. Michelsen B, Kristianslund EK, Sexton J, Hammer HB, Fagerli KM, Lie E, et al. Do depression and anxiety reduce the likelihood of remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis? Data from the prospective multicentre NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1906-10.
88. Ang DC, Choi H, Kroenke K, Wolfe F. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(6):1013-9.
89. Marrie RA, Walld R, Bolton JM, Sareen J, Patten SB, Singer A, et al. Psychiatric comorbidity increases mortality in immune-mediated inflammatory diseases. *Gen Hosp Psychiatry.* 2018;53:65-72.
90. Joyce AT, Smith P, Khandker R, Melin JM, Singh A. Hidden cost of rheumatoid arthritis (RA): estimating cost of comorbid cardiovascular disease and depression among patients with RA. *J Rheumatol.* 2009;36(4):743-52.
91. Berkanovic E, Oster P, Wong WK, Bulpitt K, Clements P, Sterz M, et al. The relationship between socioeconomic status and recently diagnosed rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 1996;9(6):257-62.
92. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 2009;71(2):171-86.
93. Irwin MR, Miller AH. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behav Immun.* 2007;21(4):374-83.
94. Nakajima A, Kamitsuji S, Saito A, Tanaka E, Nishimura K, Horikawa N, et al. Disability and patient's appraisal of general health contribute to depressed mood in rheumatoid arthritis in a large clinical study in Japan. *Mod Rheumatol.* 2006;16(3):151-7.
95. Margaretten M, Julian L, Katz P, Yelin E. Depression in patients with rheumatoid arthritis: description, causes and mechanisms. *Int J Clin Rheumatol.* 2011;6(6):617-23.
96. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry.* 2010;67(5):446-57.
97. Réus GZ, Fries GR, Stertz L, Badawy M, Passos IC, Barichello T, et al. The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Neuroscience.* 2015;300:141-54.
98. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Carvalho LA, Pariante CM. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(3):722-9.
99. Nothdurfter C, Milenkovic VM, Sarubin N, Hilbert S, Manook A, Weigl J, et al. The cytokine IL-17A as a marker of treatment resistance in major depressive disorder? *Eur J Neurosci.* 2021;53(1):172-82.
100. Dahl J, Ormstad H, Aass HC, Malt UF, Bendz LT, Sandvik L, et al. The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;45:77-86.
101. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry.* 2016;21(12):1696-709.
102. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 $\beta$ , tumour necrosis factor  $\alpha$  and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 2015;49:206-15.



103. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, de Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;135(5):373-87.
104. Choy EHS, Calabrese LH. Neuroendocrine and neurophysiological effects of interleukin 6 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England).* 2018;57(11):1885-95.
105. Nerurkar L, Siebert S, McInnes IB, Cavanagh J. Rheumatoid arthritis and depression: an inflammatory perspective. *Lancet Psychiatry.* 2019;6(2):164-73.
106. Kojima M, Kojima T, Suzuki S, Oguchi T, Oba M, Tsuchiya H, et al. Depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(8):1018-24.
107. Sleath B, Chewning B, de Vellis BM, Weinberger M, de Vellis RF, Tudor G, et al. Communication about depression during rheumatoid arthritis patient visits. *Arthritis Rheum.* 2008;59(2):186-91.
108. Bui VL, Brahn E. Cytokine targeting in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol.* 2019;206:3-8.
109. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2205-19.
110. Waraich P, Goldner EM, Somers JM, Hsu L. Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry.* 2004;49(2):124-38.
111. Dunjić-Kostić B. Značaj određivanja interleukina-6 i faktora nekroze tumora kod obolelih od shizofrenije. Beograd: Univerzitet u Beogradu  
2013.
112. Leighton SP, Nerurkar L, Krishnadas R, Johnman C, Graham GJ, Cavanagh J. Chemokines in depression in health and in inflammatory illness: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2018;3(1):48-58.
113. Alunno A, Carubbi F, Giacomelli R, Gerli R. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: new players and therapeutic targets. *BMC Rheumatol.* 2017;1:3.
114. Capuron L, Dantzer R. Cytokines and depression: the need for a new paradigm. *Brain Behav Immun.* 2003;17 Suppl 1:S119-24.
115. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Eur J Neurosci.* 2008;9(1):46-56.
116. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry.* 2009;65(9):732-41.
117. Udina M, Castellví P, Moreno-España J, Navinés R, Valdés M, Fornés X, et al. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(8):1128-38.
118. Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Locala JA, Younossi ZM. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology (Baltimore).* 2000;31(6):1207-11.
119. Dipasquale O, Cercignani M. Network functional connectivity and whole-brain functional connectomics to investigate cognitive decline in neurodegenerative conditions. *Funct Neurol.* 2016;31(4):191-203.
120. Labrenz F, Wrede K, Forsting M, Engler H, Schedlowski M, Elsenbruch S, et al. Alterations in functional connectivity of resting state networks during experimental endotoxemia - An exploratory study in healthy men. *Brain Behav Immun.* 2016;54:17-26.

121. Maes M, Yirmiya R, Noraberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, et al. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis.* 2009;24(1):27-53.
122. Pan W, Stone KP, Hsueh H, Manda VK, Zhang Y, Kastin AJ. Cytokine signaling modulates blood-brain barrier function. *Curr Pharm Des.* 2011;17(33):3729-40.
123. Schmidt FM, Lichtblau N, Minkwitz J, Chittka T, Thormann J, Kirkby KC, et al. Cytokine levels in depressed and non-depressed subjects, and masking effects of obesity. *J Psychiatr Res.* 2014;55:29-34.
124. Więdołcha M, Marcinowicz P, Krupa R, Janoska-Jaździk M, Janus M, Dębowska W, et al. Effect of antidepressant treatment on peripheral inflammation markers - A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;80(Pt C):217-26.
125. Li YC, Chou YC, Chen HC, Lu CC, Chang DM. Interleukin-6 and interleukin-17 are related to depression in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(6):980-5.
126. Vallerand IA, Patten SB, Barnabe C. Depression and the risk of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(3):279-84.
127. Yılmaz V, Umay E, Gündoğdu İ, Karaahmet Z, Öztürk AE. Rheumatoid Arthritis: Are psychological factors effective in disease flare? *Eur J Rheumatol.* 2017;4(2):127-32.
128. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(11):916-20.
129. Smolen JS, Aletaha D. Scores for all seasons: SDAI and CDAI. *Clin Exp Rheumatol.* . 2014;32(5 Suppl 85):S-75-9.
130. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:20.
131. Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev.* 1988;8(1):77-100.
132. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988;56(6):893-7.
133. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:79.
134. Popević MB, Milovanović APS, Milovanović S, Nagorni-Obradović L, Nešić D, Velaga M. Reliability and validity of the Pittsburgh sleep quality index-Serbian translation. *Eval Health Prof.* 2018;41(1):67-81.
135. Silva-Fernández L, Macía-Villa C, Seoane-Mato D, Cortés-Verdú R, Romero-Pérez A, Quevedo-Vila V, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Spain. *Sci Rep.* 2020;10(1):21551.
136. Hense S, Luque Ramos A, Callhoff J, Albrecht K, Zink A, Hoffmann F. Prävalenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland auf Basis von Kassendaten : Regionale Unterschiede und erste Ergebnisse der PROCLAIR-Studie [Prevalence of rheumatoid arthritis in Germany based on health insurance data : Regional differences and first results of the PROCLAIR study]. *Z Rheumatol.* 2016;75(8):819-827.
137. Zlatković-Švenda MI, Stojanović RM, B Šipetić-Grujičić S, Guillemin F. Prevalence of rheumatoid arthritis in Serbia. *Rheumatol Int.* 2014;34(5):649-58.
138. Stojanović R, Vlajinac H, Palić-Obradović D, Janosević S, Adanja B. Prevalence of rheumatoid arthritis in Belgrade, Yugoslavia. *Br J Rheumatol.* 1998;37(7):729-32.

139. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis.*2019;78(11):1463-71.
140. Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford, England).* 2002;41(1):88-95.
141. Gossec L, Steinberg G, Rouanet S, Combe B. Fatigue in rheumatoid arthritis: quantitative findings on the efficacy of tocilizumab and on factors associated with fatigue. The French multicentre prospective PEPS Study. *Clin Exp Rheumatol.*2015;33(5):664-70.
142. Han C, Smolen J, Kavanaugh A, St Clair EW, Baker D, Bala M. Comparison of employability outcomes among patients with early or long-standing rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(4):510-4.
143. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization.* 2003;81(9):646-56.
144. Al-Jabi SW, Seleit DI, Badran A, Koni A, Zyoud SH. Impact of socio-demographic and clinical characteristics on functional disability and health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study from Palestine. *Health Qual Life Outcomes.* 2021;19(1):241.
145. Strand V, Khanna D. The impact of rheumatoid arthritis and treatment on patients' lives. *Clin Exp Rheumatol.*2010;28(3 Suppl 59):S32-40.
146. Svendsen AJ, Junker P, Houen G, Kyvik KO, Nielsen C, Skytthe A, et al. Incidence of Chronic Persistent Rheumatoid Arthritis and the Impact of Smoking: A Historical Twin Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).*2017;69(5):616-24.
147. Chang K, Yang SM, Kim SH, Han KH, Park SJ, Shin JI. Smoking and rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci.* 2014;15(12):22279-95.
148. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(5):885-906.
149. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(12):693-704.
150. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.*2010;69(2):325-31.
151. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.*2011;70(3):414-22.
152. Kłodziński Ł, Wisłowska M. Comorbidities in rheumatic arthritis. *Reumatologia.* 2018;56(4):228-33.
153. Panafidina TA, Kondratyeva LV, Gerasimova EV, Novikova DS, Popkova T. Comorbidity in rheumatoid arthritis.(In Russ.). *Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(3):283-9.
154. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za arterijsku hipertenziju. Verzija 6 (10-07-2011). Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije i Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“.
155. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2008;196(2):756-63.

156. Panoulas VF, Metsios GS, Pace AV, John H, Treharne GJ, Banks MJ, et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2008;47(9):1286-98.
157. Sen D, González-Mayda M, Brasington RD, Jr. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(1):27-49.
158. Scott DL, Smith C, Kingsley G. What are the consequences of early rheumatoid arthritis for the individual? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(1):117-36.
159. Greenmyer JR, Stacy JM, Sahnoun AE, Beal JR, Diri E. DAS28-CRP Cutoffs for High Disease Activity and Remission Are Lower Than DAS28-ESR in Rheumatoid Arthritis. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(9):507-11.
160. Fleischmann RM, van der Heijde D, Gardiner PV, Szumski A, Marshall L, Bananis E. DAS28-CRP and DAS28-ESR cut-offs for high disease activity in rheumatoid arthritis are not interchangeable. *RMD open*. 2017;3(1):e000382.
161. Hamann PDH, Shaddick G, Hyrich K, Green A, McHugh N, Pauling JD. Gender stratified adjustment of the DAS28-CRP improves inter-score agreement with the DAS28-ESR in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2019;58(5):831-5.
162. Radovits BJ, Fransen J, van Riel PL, Laan RF. Influence of age and gender on the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(8):1127-31.
163. van Onna M, Putrik P, Lie E, Kvien TK, Boonen A, Uhlig T. What do we measure with 28-joint DAS in elderly patients? An explorative analysis in the NOR-DMARD study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(7):1622-5.
164. Orr CK, Najm A, Young F, McGarry T, Biniecka M, Fearon U, Veale DJ. The Utility and Limitations of CRP, ESR and DAS28-CRP in Appraising Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:185.
165. Ogata A, Kato Y, Higa S, Yoshizaki K. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: A comprehensive review. *Mod Rheumatol*. 2019;29(2):258-267.
166. Gorial FI. Validity and reliability of CDAI in comparison to DAS28 in Iraqi patients with active rheumatoid arthritis. *J Fac Med Baghdad*. 2012;54(3):231-3.
167. Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Baillet A, Claudepierre P, Fautrel B, Le Loët X, et al. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. *Joint bone spine*. 2012;79(2):149-55.
168. Aletaha D, Wang X, Zhong S, Florentinus S, Monastiriakos K, Smolen JS. Differences in disease activity measures in patients with rheumatoid arthritis who achieved DAS, SDAI, or CDAI remission but not Boolean remission. *Seminars in Arthritis Rheum*. 2020;50(2):276-84.
169. Studenic P, Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Discrepancies between patients and physicians in their perceptions of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):2814-23.
170. Khan NA, Spencer HJ, Abda E, Aggarwal A, Alten R, Ancuta C, et al. Determinants of discordance in patients' and physicians' rating of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(2):206-14.
171. van Tuyl LH, Boers M. Patient's global assessment of disease activity: what are we measuring? *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):2811-3.
172. van Groen MM, ten Klooster PM, Taal E, van de Laar MA, Glas CA. Application of the health assessment questionnaire disability index to various rheumatic diseases. *Qual Life Res*. 2010;19(9):1255-63.

173. Ebbevi D, Essén A, Forsberg HH. Persons with rheumatoid arthritis challenge the relevance of the health assessment questionnaire: a qualitative study of patient perception. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):189.
174. Hewlett S, Smith AP, Kirwan JR. Measuring the meaning of disability in rheumatoid arthritis: the Personal Impact Health Assessment Questionnaire (PI HAQ). *Ann Rheum Dis*. 2002;61(11):986-93.
175. Katz PP, Yelin EH. The development of depressive symptoms among women with rheumatoid arthritis. The role of function. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):49-56.
176. Sekulić S. Podizanje svesti o značaju sindroma hroničnog zamora u Srbiji. *MD-Medical Data*. 2017;9(2):075-9
177. Hammam N, Gamal RM, Rashed AM, Elfetoh NA, Mosad E, Khedr EM. Fatigue in Rheumatoid Arthritis Patients: Association With Sleep Quality, Mood Status, and Disease Activity. *Reumatol Clin*. 2020;16(5 Pt 1):339-44.
178. Katz P. Causes and consequences of fatigue in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(3):269-76.
179. Overman CL, Kool MB, Da Silva JA, Geenen R. The prevalence of severe fatigue in rheumatic diseases: an international study. *Clin Rheumatol*. 2016;35(2):409-15.
180. Davies K, Dures E, Ng WF. Fatigue in inflammatory rheumatic diseases: current knowledge and areas for future research. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(11):651-64.
181. Olsen CL, Lie E, Kvien TK, Zangi HA. Predictors of Fatigue in Rheumatoid Arthritis Patients in Remission or in a Low Disease Activity State. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(7):1043-8.
182. Davis JM, 3rd, Myasoedova E, Gunderson TM, Crowson CS. Multimorbidity and Fatigue in Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study of a Population-Based Cohort. *Rheumatol Ther*. 2020;7(4):979-91.
183. Madsen SG, Danneskiold-Samsøe B, Stockmarr A, Bartels EM. Correlations between fatigue and disease duration, disease activity, and pain in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol* 2016;45(4):255-61.
184. Singh H, Arya S, Talapatra P, Lather K, Mathur R, Singhania A, et al. Assessment of fatigue in rheumatoid arthritis (by Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score) and its relation to disease activity and anemia. *J Clin Rheumatol*. 2014;20(2):87-90.
185. Van der Elst K, Verschueren P, De Cock D, De Groef A, Stouten V, Pazmino S, et al. One in five patients with rapidly and persistently controlled early rheumatoid arthritis report poor well-being after 1 year of treatment. *RMD open*. 2020;6(1).
186. Genty M, Combe B, Kostine M, Ardouin E, Morel J, Lukas C. Improvement of fatigue in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: relationship with sleep disorders, depression and clinical efficacy. A prospective, multicentre study. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(1):85-92.
187. Katchamart W, Narongroeknawin P, Chanapai W, Thaweeratthakul P, Srisomnuek A. Prevalence of and factors associated with depression and anxiety in patients with rheumatoid arthritis: A multicenter prospective cross-sectional study. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(3):302-8.
188. Ng KJ, Huang KY, Tung CH, Hsu BB, Wu CH, Lu MC, et al. Risk factors, including different biologics, associated with depression and anxiety in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional observational study. *Clin Rheumatol*. 2020;39(3):737-46.

189. Singh G, Mahajan N, Abrol S, Raina A. Anxiety and depression are common in rheumatoid arthritis and correlate with poor quality of life in Indian patients. *Reumatologia*. 2021;59(6):386-93.
190. Isik A, Koca SS, Ozturk A, Mermi O. Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(6):872-8.
191. Morris A, Yelin EH, Panopalis P, Julian L, Katz PP. Long-term patterns of depression and associations with health and function in a panel study of rheumatoid arthritis. *J Health Psychol*. 2011;16(4):667-77.
192. Zyrianova Y, Kelly BD, Gallagher C, McCarthy C, Molloy MG, Sheehan J, et al. Depression and anxiety in rheumatoid arthritis: the role of perceived social support. *Ir J Med Sci*. 2006;175(2):32-6.
193. Newmann JP. Aging and depression. *Psychol Aging*. 1989;4(2):150-65.
194. Mella LF, Bértolo MB, Dalgalarondo P. Depressive symptoms in rheumatoid arthritis. *Braz J Psychiatry*. 2010;32(3):257-63.
195. Furner SE, Hootman JM, Helmick CG, Bolen J, Zack MM. Health-related quality of life of US adults with arthritis: analysis of data from the behavioral risk factor surveillance system, 2003, 2005, and 2007. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(6):788-99.
196. Golubović B, Gajić Z, Ivetić O, Milatović J, Vuleković P, Đilvesi Đ, et al. Factors associated with depression in patients with schizophrenia. *Acta Clin Croat*. 2020;59(4):605-14.
197. Moll LT, Gormsen L, Pfeiffer-Jensen M. Øget forekomst af depression hos patienter med reumatoid arthritis [Higher prevalence of depression in patients with rheumatoid arthritis--a systematic review]. *Ugeskr Laeger*. 2011;173(41):2564-8.
198. Fragoulis GE, Cavanagh J, Tindell A, Derakhshan M, Paterson C, Porter D, et al. Depression and anxiety in an early rheumatoid arthritis inception cohort. associations with demographic, socioeconomic and disease features. *RMD open*. 2020;6(3).
199. Matcham F, Ali S, Irving K, Hotopf M, Chalder T. Are depression and anxiety associated with disease activity in rheumatoid arthritis? A prospective study. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2016;17:155.
200. Hattori Y, Katayama M, Kida D, Kaneko A. Hospital Anxiety and Depression Scale Score Is an Independent Factor Associated With the EuroQoL 5-Dimensional Descriptive System in Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2018;24(6):308-12.
201. Uda M, Hashimoto M, Uozumi R, Torii M, Fujii T, Tanaka M, et al. Factors associated with anxiety and depression in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study. *Adv Rheumatol*. 2021;61(1):65.
202. Figueiredo-Braga M, Cornaby C, Cortez A, Bernardes M, Terroso G, Figueiredo M, et al. Influence of Biological Therapeutics, Cytokines, and Disease Activity on Depression in Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res*. 2018;2018:5954897.
203. Hodes GE, Ménard C, Russo SJ. Integrating Interleukin-6 into depression diagnosis and treatment. *Neurobiol Stress*. 2016;4:15-22.
204. Zhang C. Flare-up of cytokines in rheumatoid arthritis and their role in triggering depression: Shared common function and their possible applications in treatment (Review). *Biomed Rep*. 2021;14(1):16.
205. Magaki S, Mueller C, Dickson C, Kirsch W. Increased production of inflammatory cytokines in mild cognitive impairment. *Exp Gerontol*. 2007;42(3):233-40.
206. Hayley S. Toward an anti-inflammatory strategy for depression. *Front Behav Neurosci*. 2011;5:19.

207. Lisitsyna TA, Veltishchev DY, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Zeltyn A, Novikov AA, et al. Proinflammatory cytokines and depression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):261-6.
208. Smith HS, Smith AR, Seidner P. Painful rheumatoid arthritis. *Pain physician*. 2011;14(5):E427-58.
209. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2012;51 Suppl 5:v3-11.
210. Strand V, Boklage SH, Kimura T, Joly F, Boyapati A, Msihid J. High levels of interleukin-6 in patients with rheumatoid arthritis are associated with greater improvements in health-related quality of life for sarilumab compared with adalimumab. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):250.
211. Morris G, Berk M, Galecki P, Walder K, Maes M. The Neuro-Immune Pathophysiology of Central and Peripheral Fatigue in Systemic Immune-Inflammatory and Neuro-Immune Diseases. *Mol Neurobiol*. 2016;53(2):1195-1219.
212. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res*. 2002;53(4):865-71.
213. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Lotsikas A, Zachman K, Kales A, et al. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(8):2603-7.
214. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Trakada G, Chrousos GP. IL-6 and its circadian secretion in humans. *Neuroimmunomodulation*. 2005;12(3):131-40.
215. Capria A, De Nardo D, Baffetti FR, Barbini U, Violo A, Tondo T, et al. Long-term anti-TNF-alpha treatments reverse the endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: the biological coherence between synovial and endothelial inflammation. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23(1):255-62.
216. Barnabe C, Crane L, White T, Hemmelgarn B, Kaplan GG, Martin L, et al. Patient-reported Outcomes, Resource Use, and Social Participation of Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Biologics in Alberta: Experience of Indigenous and Non-indigenous Patients. *J Rheumatol*. 2018;45(6):760-5.
217. Pollard LC, Choy EH, Gonzalez J, Khoshaba B, Scott DL. Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2006;45(7):885-9.
218. Geenen R, Dures E. A biopsychosocial network model of fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2019;58(Suppl 5):v10-v21.
219. Ines M, Aicha BT, Leila R, Ali M, Thouraya G, Rawdha T, Olfa S, Leila A. Is improvement of fatigue in rheumatoid arthritis a proper effect of biologics? *Rom J Intern Med*. 2021;59(1):58-65.
220. Bui VL, Brahn E. Cytokine targeting in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol*. 2019;206:3-8.
221. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate 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(22):1594-602.
222. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):478-86.

223. Arora A, Mahajan A, Spurden D, Boyd H, Porter D. Long-Term Drug Survival of TNF Inhibitor Therapy in RA Patients: A Systematic Review of European National Drug Registers. *Int J Rheumatol*. 2013;2013:764518.
224. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons DP. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2006;45(12):1558-65.
225. Voll RE, Kalden JR. Do we need new treatment that goes beyond tumor necrosis factor blockers for rheumatoid arthritis? *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051:799-810.
226. Druce KL, Bhattacharya Y, Jones GT, Macfarlane GJ, Basu N. Most patients who reach disease remission following anti-TNF therapy continue to report fatigue: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2016;55(10):1786-90.
227. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):22-9.
228. Fransen J, Creemers MC, Van Riel PL. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2004;43(10):1252-5.
229. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2004;363(9410):675-81.
230. Baumgartner SW, Fleischmann RM, Moreland LW, Schiff MH, Markenson J, Whitmore JB. Etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis with recent onset versus established disease: improvement in disability. *J Rheumatol*. 2004;31(8):1532-7.
231. Wang Z, Huang M, Yu B, Huang Y, Zheng S, Yang X, et al. Comparison of the efficacy and safety indicators of DMARDs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Medicine*. 2021;100(29):e26524.
232. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):1761-9.
233. Saki A, Rajaei E, Rahim F. Safety and efficacy of tocilizumab for rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of clinical trial studies. *Reumatologia*. 2021;59(3):169-79.



*Овај Образац чини саставни део докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта који се брани на Универзитету у Новом Саду. Попуњен Образац укоричити иза текста докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта.*

## План третмана података

<b>Назив пројекта/истраживања</b>
<b>Утицај различитих терапијских модалитета, цитокина и активности болести на бихевиорални статус болесника са реуматоидним артритисом</b>
<b>Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање</b>
<b>а) Клиника за нефрологију и клиничку имунологију, Универзитетски клинички центар Војводине</b> б) в)
<b>Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање</b>
Докторске академске студије-клиничка истраживања
<b>1. Опис података</b>
<b>1.1 Врста студије</b> <i>Укратко описати тип студије у оквиру које се подаци прикупљају</i> <b>Студија пресека проспективног карактера која обухвата укупно 84 болесника који су били хоспитализовани или се амбулантно прате на Клиници за нефрологију и клиничку имунологију, Универзитетског Клиничког центра Војводине, у временском распону од годину дана почевши од септембра 2020. године до септембра 2021. године.</b>
<b>1.2 Врсте података</b> <b>а) квантитативни</b> <b>б) квалитативни</b>
<b>1.3. Начин прикупљања података</b> <b>а) анкете, упитници, тестови</b>

**б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи**

в) генотипови: навести врсту \_\_\_\_\_

г) административни подаци: навести врсту \_\_\_\_\_

**д) узорци ткива: навести врсту-узорци венске крви**

ђ) снимци, фотографије: навести врсту \_\_\_\_\_

**е) текст, навести врсту литературни наводи** \_\_\_\_\_

ж) мапа, навести врсту \_\_\_\_\_

з) остало: описати \_\_\_\_\_

1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

**а) Excel фајл, датотека .xlsx**

**б) SPSS фајл, датотека .sav**

**с) PDF фајл, датотека .pdf**

**д) Текст фајл, датотека .docx**

**е) JPG фајл, датотека .jpg**

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

а) број варијабли **велики број варијабли** \_\_\_\_\_

б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.) **84 испитаника** \_\_\_\_\_

1.3.3. Поновљена мерења

а) да

**б) не**

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

а) временски размак измедју поновљених мера је \_\_\_\_\_

- б) варијабле које се више пута мере односе се на \_\_\_\_\_
- в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као \_\_\_\_\_

Напомене: \_\_\_\_\_

*Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?*

**a) Да**

**б) Не**

*Ако је одговор не, образложити \_\_\_\_\_*

\_\_\_\_\_

## 2. Прикупљање података

### 2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

#### 2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

- а) експеримент, навести тип \_\_\_\_\_
- б) корелационо истраживање, навести тип **студија пресека проспективног карактера** \_\_\_\_\_
- ц) анализа текста, навести тип **прикупљање података из литературе** \_\_\_\_\_
- д) остало, навести шта \_\_\_\_\_

*2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).*

**Ензимска имунолошка метода - ELISA (engl. Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay)  
употребом комерцијалних сетова произвођача Euroimmun на RYTO апарату**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### 2.2 Квалитет података и стандарди

### 2.2.1. Третман недостајућих података

а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да **Не**

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) Колики је број недостајућих података? \_\_\_\_\_
  - б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да **Не**
  - в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података
- 

### 2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

**Подаци прикупљени упитником, проверавани су са одговарајућом пратећом медицинског документацијом који је сваки испитаник приложио уз упитник. Узорковање крви за лабораторијске анализе вршено је уз адекватну припрему, након чега су лабораторијске анализе рађене стандардизованим техникама и методама у аутоматизованим уређајима (хематолошким бројачима, анализаторима и апаратима). Квалитет лабораторијских резултата је контролисан у складу са стандардима добре лабораторијске праксе и по стандардној лабораторијској процедури валидације добијених резултата.**

**Испитивање и процена свих испитаника је вршена под надзором аутора, док је накнадна обрада и анализа добијених података вршена од стране аутора уз сугестије ментора. Квалитет података је контролисан детаљном постпроцедуралном обрадом, адекватним статистичким методама и поређењем са релевантним публикацијама.**

### 2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

**Подаци о испитаницима у матрици су шифровани. Подаци добијени путем анамнезе и упитника, као и резултати лабораторијских анализа придруживани су одговарајућим шифрама које су додељене испитаницима. Унос података у матрицу контролисан је двоструким прегледом.**

## 3. Третман података и пратећа документација

### 3.1. Третман и чување података

**3.1.1. Подаци ће бити депоновани у репозиторијуму докторских дисертација Универзитета у Новом Саду.**

3.1.2. URL адреса **https//cris.uns.ac.rs/searchDissertation.jsf**

3.1.3. DOI \_\_\_\_\_

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

а) Да

б) Да, али после ембарга који ће трајати до \_\_\_\_\_

в) Не

Ако је одговор не, навести разлог \_\_\_\_\_

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

---

---

3.2 Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? \_\_\_\_\_

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

---

---

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

---

---

---

---

### 3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? **трајно**

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? Да **Не**

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? Да **Не**

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да **Не**

Образложити

---

---

## 4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

### 4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности ([https://www.paragraf.rs/propisi/zakon\\_o\\_zastiti\\_podataka\\_o\\_licnosti.html](https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html)) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? Да **Не**

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

**16.07.2020. године, Етички одбор клиничког центра Војводине, број одобрења 01-39/212/1.**

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? Да **Не**

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

- а) Подаци нису у отвореном приступу
- б) Подаци су анонимизирани
- ц) Остало, навести шта

---

---

## 5. Доступност података

### 5.1. Подаци ће бити

#### а) јавно доступни

б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области

ц) затворени

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:

---

---

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:

---

---

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

**Ауторство-некомерцијално-без прераде. Дозвољава се умножавање, дистрибуција и јавно саопштавање дела, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.**

## 6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

**Соња Голубовић, sonja.golubovic@mf.uns.ac.rs**

*6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима*

**Соња Голубовић, sonja.golubovic@mf.uns.ac.rs**

*6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима*

**Соња Голубовић, sonja.golubovic@mf.uns.ac.rs**