

# Tjelesna aktivnost i spondiloartritis

---

**Novak, Ivan**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:118245>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-04-03**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan Novak**

**Tjelesna aktivnost i spondiloartritis**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Porina Perića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## ASBECEDNI POPIS KRATICA

AS- ankilozantni spondiloartritis

ASAS- Assessment of SpondyloArthritis international Society

ASDAS- Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

ASQoL- Ankylosing Spondylitis Quality of Life

axSpA- aksijalni spondiloartritis

BASDAI- Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI- Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

BAS-G- Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score

BASMI- Bath Ankylosing Spondylitismetrology Indeks

CRP- C reaktivni protein

DFI- Dougados Functional Index

DMARD- lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (disease modifying antirheumatic drugs)

ESSG- European Spondyloarthropathy Study Group

GWAS- cjelogenomske studije povezanosti (genome-wide associations studies)

HAQ-S- Health Assessment Questionnaire for the Spondyloarthropaties

HLA-B27- humani leukocitni antigen B27

IBD- upalne bolesti crijeva (inflammatory bowel disease)

IBD-SpA- enteropatski spondiloartritis (inflammatory bowel disease spondyloarthritis)

MHC- glavni sustav tkivne podudarnosti (major histocompatibility complex)

MKB-10- međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih stanja 10

mNY- modificirani New Yorški kriteriji

MRI- magnetska rezonanca (magnetic resonance imaging)

nr-axSpA- neradiografski aksijalni spondiloartritis

NRS- numerička ocjenska ljestvica (numerical rating scale)

NSAIL- ne steroidni anti-inflamatorni lijekovi

PsA- psorijatični artritis

RA- reumatoidni artritis

ReA- reaktivni artritis

RLDQ- revised Leeds Disability Questionnaire

RTG- rendgen

SE- sedimentacija eritrocita

SF-36- Short Form (36) Health Survey

SI- sakroilijakalni

SpA- spondiloartritis

SZO- Svjetska zdravstvena organizacija

TA- tjelesna aktivnost

TNF- $\alpha$ - tumor necrosis factor  $\alpha$

uSpa- nediferenciran spondiloartritis (undifferentiated spondyloarthritis)

uSpA- nediferencirani spondiloartritis (unspecified spondyloarthritis)

UZV- ultrazvuk

VAS- vizualno analogna skala

## SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD	1
4. TJELESNA AKTIVNOST	2
4.1. Definicije	2
4.2. Vrste tjelesne aktivnosti	2
5. SPONDILOARTRITISI	4
5.1. Povijest	4
5.2. Epidemiologija	5
5.3. Etiologija	7
5.3.1. Genetika	7
5.3.2. Okolišni čimbenici	8
5.4. Patofiziologija	8
5.5. Klinička slika	10
5.5.1. Aksijalni spondiloarthritis i ankilozantni spondilitis	10
5.5.2. Psorijatični arthritis	11
5.5.3. Enteropatski spondiloarthritis	12
5.6. Klasifikacijski kriteriji	12
5.7. Ocjena aktivnosti bolesti kod spondiloartritisa	14
5.8. Dijagnoza	15
5.9. Liječenje	17
6. TJELESNA AKTIVNOST I SPONDILOARTRITISI	20
6.1. Uvod	20
6.2. Razina tjelesne aktivnosti u spondiloarthritisima	21
6.3. Učinci tjelesne aktivnosti kod bolesnika sa spondiloarthritisima	23
6.4. Fizikalna terapija u liječenju spondiloartritisa	24
6.5. Preporuke i zaključci studija o kineziterapiji kod spondiloartritisa	27
7. ZAHVALE	29
8. LITERATURA	30
9. ŽIVOTOPIS	47

## **1. SAŽETAK**

**Naslov rada:** Tjelesna aktivnost i spondiloartritis

**Ime i prezime autora:** Ivan Novak

### **Tekst sažetka:**

Spondiloartritis heterogena su skupina međusobno povezanih upalnih reumatskih bolesti karakterizirana zajedničkim genetičkim, kliničkim i radiološkim obilježjima. U nju spadaju ankilozantni spondilitis, kao glavni predstavnik skupine, psorijatični artritis, enteropatski artritis, reaktivni artritis i kronični juvenilni idiopatski artritis. U posljednja dva desetljeća došlo je do brojnih novih spoznaja o spondiloartritisima, novih klasifikacija, boljeg razumijevanja genetičkih i patofizioloških mehanizama i razvoja novih dijagnostičkih i terapijskih opcija. Tjelesna aktivnost i terapijske vježbe tijekom cijelog tog razdoblja, a i danas, ostale su jedan od glavnih terapijskih modaliteta u liječenju spondiloartritisa. Glavni ciljevi kineziterapije u liječenju SpA su postizanje i očuvanje maksimalne potencijalne pokretljivosti, prevencija posturalnih deformacija, poboljšanje mišićne snage i kondicije, povećanje gustoće kostiju i smanjenje bola. U liječenju SpA svi tipovi terapijskih vježbi imaju svoju ulogu, a njihova primjena može biti individualna ili grupna. Istovremeno se uz njih mogu primjenjivati i drugi modaliteti fizikalne terapije, poput hidroterapije i primjene topline, kao i farmakološka sredstva, od kojih najvažniji učinak imaju inhibitori TNF- $\alpha$ . U više studija dokazan je učinak terapijskih vježbi u poboljšanju tjelesne funkcije, smanjenju boli i aktivnosti bolesti, dok je učinak na spinalnu mobilnost i umor još uvijek upitan. Još uvijek ne postoje specifične preporuke i programi terapijskih vježbi u liječenju SpA i potrebna su kvalitetna daljnja istraživanja u tu svrhu.

**Ključne riječi:** spondiloartritis, ankilozantni spondilitis, tjelesna aktivnost, terapijske vježbe

## **2. SUMMARY**

**Title:** Physical activity and spondyloarthritis

**Author:** Ivan Novak

### **Text summary:**

Spondyloarthritis is a heterogeneous group of internally connected inflammatory rheumatic diseases, characterized by mutual genetic, clinical, and radiographic features. It consists of ankylosing spondylitis, the group's main representative, psoriatic arthritis, arthritis related to inflammatory bowel disease, reactive arthritis, and chronic juvenile idiopathic arthritis. In the last two decades, new major breakthroughs occurred regarding spondyloarthritis in the sense of new classifications, a better understanding of genetic and pathophysiological mechanisms, and the development of new diagnostic and therapy resources. Physical activity and therapeutical exercise have, throughout this period, remained as one of the main therapeutic modalities in the treatment of spondyloarthritis. The main goals of kinesiotherapy in the treatment of SpA are achieving and preserving maximal potential mobility, prevention of postural deformities, improving muscle strength and condition, increasing bone density, and pain reduction. All types of therapeutic exercises are utilized in the treatment of SpA, and they can be applied individually or in groups. Simultaneously, other physical therapy modalities, such as hydrotherapy and heat, can be practiced, as well as pharmacological treatment, of which TNF- $\alpha$  inhibitors are the most important. The effects of therapeutic exercises on improving physical function, pain and disease activity reduction have been demonstrated in multiple studies, while the effect on spinal mobility and fatigue is still questionable. Still, no specific recommendations and programs of therapeutic exercises in the treatment of SpA exist, and high-quality further research is needed.

**Key words:** spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, physical activity, therapeutic exercise



### 3. UVOD

Zdravstvena korist tjelesne aktivnosti i tjelovježbe je neosporna, velika i široko-obuhvatna (1). Redovita tjelovježba sredstvo je primarne i sekundarne prevencije za više od 25 kroničnih zdravstvenih stanja i za preuranjenu smrtnost općenito (2). Prema podacima SZO, tjelesna neaktivnost je četvrti po redu vodeći rizični čimbenik globalne smrtnosti, odgovorna za 3,2 milijuna smrti godišnje, odmah iza povišenog krvnog tlaka, pušenja i povišene razine šećera u krvi, a s tjelesnom aktivnošću povezani prekomjerna tjelesna masa i pretilost nalaze se na petom mjestu (3).

Spondiloartritisi heterogena su skupina međusobno povezanih, no fenotipski različitih kroničnih upalnih reumatskih bolesti, čija je osnovna karakteristika seronegativnost. Uobičajeno se danas dijele na ankilozantni spondilitis (najistraženiji entitet i prototip skupine), psorijatični artritis, reaktivni artritis, enteropatski spondiloartritis i ovisno o autorima, nediferencirani spondiloartritis (4, 5) ili kronični idiopatski juvenilni artritis (6). Zajedničke karakteristike koje obilježavaju ovu skupinu su, prije svega nasljedna sklonost i obiteljsko pojavljivanje, povezanost s HLA-B27, kao i klinička prezentacija boli u leđima, oligoartritisa (ugl. donjih udova), entezitisa (najčešće na peti), daktilitisa i ekstraartikularnih manifestacija poput uveitisa, upalne bolesti crijeva i psorijaze. Druga moguća, često klinički zahvalnija podjela je ona na dominantno aksijalne spondiloartritise (axSpA), čiji je osnovni predstavnik AS i dominantno periferne spondiloartritise, čiji je glavni predstavnik PsA (7,8).

## **4. TJELESNA AKTIVNOST**

### **4.1. Definicije**

Tjelesna aktivnost i tjelesna vježba često se upotrebljavaju kao istoznačnice, iako to nisu. Tjelesna aktivnost definirana je kao svaki pokret tijela uzrokovan kontrakcijom skeletnih mišića koji rezultira potrošnjom energije (9). U sklopu svakodnevnog života, tjelesna aktivnost se može podijeliti na povezanu s poslom, transportom, aktivnostima vezanim uz domaćinstvo i aktivnostima u slobodno vrijeme. Tjelesna vježba s druge strane, označava podskupinu tjelesne aktivnosti koja je planirana, strukturirana, repetitivna i kao glavni cilj ima poboljšanje ili održanje tjelesne kondicije (9). Tjelesna kondicija pak označava sposobnost osobe u izvršavanju svakodnevnih aktivnosti s optimalnom izdržljivošću, snagom i izvođenjem (10).

### **4.2. Vrste tjelesne aktivnosti**

Tjelesne aktivnosti mogu se podijeliti u nekoliko kategorija ovisno o vrsti i intenzitetu. Aerobna tjelesna aktivnost karakterizirana je aktivnošću i ritmičkim pokretima velikih skupina mišića tijekom određenog vremena. Usmjerena je na poboljšanje kardiorespiratorne kondicije. Određena je tri glavne komponente: intenzitetom, frekvencijom i trajanjem. U engleskom govornom području poznata je i pod nazivima „cardio“ ili „endurance activity“. Aktivnosti snaženja mišića uključuju vježbe u kojima mišići vrše rad protiv otpora, a uključuju dizanje utega ili neki drugi oblik vježbi s teretom ili otporom. Varijable aktivnosti snaženja mišića su intenzitet, frekvencija i broj ponavljanja. Glavni im je cilj, kao što i ime sugerira, povećanje snage mišića. Aktivnosti snaženja kosti primjenjuju učinak sile na kost u svrhu rasta i osnaženja kosti. Vježbe ravnoteže usmjerene su poboljšanju sposobnosti odolijevanja djelovanju sila izvan tijela koje mogu uzrokovati pad dok osoba miruje ili je u pokretu. Vježbe opsega pokreta služe uspostavi ili očuvanju normalnog opsega pokreta tijela. Vježbe istezanja primjenjuju se u prevenciji ozljeda i poboljšanju fleksibilnosti. Višekomponentne vježbe obuhvaćaju kombinaciju prije

navedenih vrsta vježbanja i teže ujedinenju i sintetizaciji benefita pojedinačnih vrsti aktivnosti.

### **4.3. Opće preporuke za tjelesnu aktivnost**

Postoje internacionalne i nekoliko velikih nacionalnih smjernica za tjelesnu aktivnost. Ovdje ću se usmjeriti na preporuke SZO o potrebnoj tjelesnoj aktivnosti (3). Za odrasle osobe preporuča se minimalno 150-300 minuta aerobne tjelesne aktivnosti srednjeg intenziteta i minimalno 75-150 minuta aerobne tjelesne aktivnosti visokog intenziteta tjedno. Također, preporučaju se aktivnosti snaženja mišića u srednjem do visokom intenzitetu, koje zahvaćaju sve glavne mišićne skupine, barem dva puta tjedno. Za dodatnu zdravstvenu korist preporuča se produljenje trajanja aerobnih tjelesnih aktivnosti. Vrijeme provedeno u sjedećem i ležećem položaju bi trebalo reducirati i ograničiti i zamijeniti tjelesnom aktivnošću. Za ljude s kroničnim stanjima i bolestima, kao i za osobe s invaliditetom, u preporuke se, uz već navedene aktivnosti, dodaju višekomponentne vježbe barem 3 puta tjedno, s ciljem povećanja funkcionalnog kapaciteta i prevencije padova.

## 5. SPONDILOARTRITISI

### 5.1. Povijest

Termin spondiloartritis izveden je iz grčkih riječi za kralježnicu (*spondylo-*), zglob (*arthro*) i sufiksa koji označava upalu (*-itis*). No termin ankilozantni spondilitis predatira termin i koncept spondiloartritisa, a dolazi iz grčke riječi za svijeno ili iskrivljeno (*ankylo-*).

Europski reumatolozi 1963. na Europskom reumatološkom kongresu u Rimu, prvi su predložili klasifikacijske kriterije za AS, poznate kao „Rimski kriteriji“, prepoznajući AS kao zasebnu bolest, suprotno dotadašnjem shvaćanju AS-a kao varijante reumatoidnog artritisa (11). Ubrzo nakon toga, uslijedile su modifikacije kriterija, poput prvih kriterija iz New Yorka u 1966. (12), a zatim i članak Moll i sur. (13) u kojem je predstavljen koncept seronegativnih poliartritisa, koji je obuhvaćao reumatološke bolesti povezane s AS, a različite od RA. Prema predloženom, entitet seronegativnih poliartritisa tada je obuhvaćao AS, psorijatični artritis, reaktivni artritis (tada poznat kao Reiterov artritis), artropatije vezane uz ulcerozni kolitis, Chronovu bolest, Whippleovu bolest i Behçetov sindrom (13). Glavna obilježja, koja su novonastalu skupinu objedinjavala, a istovremeno i odjeljivala od RA, bila su prisutnost perifernog artritisa i sakroileitisa, kao i nedostatak reumatoidnog faktora (čime je i određen naziv seronegativni) i supkutanih čvorića (8). Ubrzo, otkrivena je i povezanost s antigenom HLA-B27 (14), zbog čega su iz skupine isključeni Whippleova bolest i Behçetov sindrom koji ne dijele tu povezanost. Calin i sur. (15) su 1977. uspostavili klasifikacijske kriterije za upalnu bol u leđima, što je pomoglo u njenoj diferencijaciji od klasične mehaničke i degenerativne boli u leđima, kao i do modifikacije New Yorških kriterija u 1984. godini (16). Kasnije, početkom devedesetih, doneseni su Amorovi i ESSG (European Spondyloarthropathy Study Group) klasifikacijski kriteriji, koji su prvi pokušali obuhvatiti cijeli spektar SpA (17, 18).

Moll i Wright predložili su i prve klasifikacijske kriterije za PsA u 1973. (19), no od 2006. oni su zamijenjeni CASPAR (Classification for Psoriatic Arthritis) koji su pokazali veću senzitivnost (20).

Univerzalno prihvaćeni kriteriji za ReA, IBD-SpA i uSpA nikada nisu razvijeni.

U svrhu ispravljanja manjkavosti dotadašnjih klasifikacija, mogućnosti i standardizacije ranijeg prepoznavanja ovih stanja, u novije vrijeme razvijeni su ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) klasifikacijski kriteriji, o kojima će više riječi biti poslije (7, 8).

Terminologija vezana uz SpA također se kroz povijest mijenjala, a ni danas nije uniformna. Radi izbjegavanja moguće konfuzije sa seronegativnim RA, termin seronegativni tijekom vremena je izostavljen iz naziva skupine. U SAD-u, u želji da se naglasi kako se radi o različitim bolestima koje dijele sličnu genetsku pozadinu i fenotipska obilježja, uglavnom se koristi naziv spondiloartropatije, dok se u Europi upotrebljava termin spondiloartritis, kako bi se istaknula upalna priroda bolesti (21).

## **5.2. Epidemiologija**

Prikazana povijest razvoja koncepta spondiloartritisa, korištenih imena i upotrebljavanih klasifikacija, iznimno je bitna jer utječe na epidemiološke spoznaje o bolesti. U svrhu procjene prevalencije i incidencije bolesti, nužno je točno prepoznati osobe oboljele od iste, te ih istovremeno jasno odijeliti od zdrave populacije. U tome nam pomažu klasifikacijski kriteriji.

No u slučaju SpA, razvijeni klasifikacijski kriteriji stvoreni su primarno za korištenje u istraživačkim studijama, a od manje su koristi u epidemiološkim populacijskim studijama, kao i u svakodnevnom kliničkom radu i dijagnostici. Kao što navodi Stolwijk i sur. (22) za klasifikacijske kriterije, najbitnije je da su visoko specifični kako bi se izbjegle pogreške u uključenju bolesnika u studije. No zbog toga, oni su manje osjetljivi, posebno za rane i blage oblike bolesti, te bi njihova uporaba u epidemiološkim studijama, dovela bi do značajnog podcjenjivanja prevalencije i incidencije. Osim toga, oni sadrže procedure koje, zbog materijalnih i logističkih razloga, nisu izvedive prilikom velikih epidemioloških populacijskih studija (poput MRI u ASAS kriterijima).

Zbog svega navedenog, u epidemiološkim studijama ne koriste se navedeni klasifikacijski kriteriji, već neke od alternativnih metoda, poput skrininga upitnikom praćenog detaljnijom

obradom suspektnih pojedinaca (22). Drugi pak koriste metode postojeću medicinsku dokumentaciju i kriterije prema MKB-10 za prikupljanje epidemioloških podataka.

Prevalencija SpA među različitim etničkim skupinama i populacijama vrlo je varijabilna. Ta varijabilnost determinirana je prije svega varijabilnom geografskom distribucijom HLA-B27, glavnog čimbenika rizika za SpA (23, 24), ali i različitim uzorkovanjem i različitim pristupom „korištenju“ kriterija za identifikaciju slučajeva u brojnim istraživanjima.

Upravo proučavanje prevalencije HLA-B27 iznimno je bitno u epidemiologiji SpA, a posebno AS. Ukupna prevalencija HLA-B27 nešto je ispod 10% (5), no geografske razlike su velike. Najveću prevalenciju imaju pleme Pawaia Nove Gvineje (53%) (25) i autohton Haida narod u zapadnoj Kanadi (50%) (26). U zemljama Zapadne Europe prema procjenama gen HLA-B27 prisutan je u 4-13% stanovništva (22), u SAD-u 6.1% (27), a u Japanu i arapskim zemljama je niska (28, 29). U Hrvatskoj, HLA-B27 prisutan je u 12% populacije (30).

Ukupna prevalencija SpA u zemljama Zapadne Europe iznosi između 0.3 i 2.5% (22). Prevalencija AS otprilike kolerira s prevalencijom HLA-B27 (31) i iznosi 23.8% za Europu, 16.7% za Aziju, 31.9% za Sjevernu Ameriku, 10.2% za Latinsku Ameriku i 7.4% za Afriku (32). U Hrvatskoj prevalencija je, konzistentno s prosjekom Europe, iznosila 23.8% (30).

Od ostalih bolesti iz skupine, prevalencija psorijatičnog artritisa među općom populacijom približno je jednaka onoj AS (33), a njegova prevalencija među ljudima oboljelim od psorijaze iznosi 6-42% (22). U Republici Hrvatskoj, prevalencija PsA među oboljelima od psorijaze je 14.29% (30). O ostalim bolestima iz skupine, podaci su manje dostupni, no za IBD-SpA prevalencija u Europi iznosi oko 0.08%, a računa se da 22% oboljelih od IBD u Europi boluje i od IBD-SpA (33). ReA predstavlja najveće probleme za izračun prevalencije zbog svoje samo-limitirajuće i tranzientne prirode, ali prema nekim izračunima iznosi oko 0.09% (33). Što se tiče uSpA, postoji malo podataka, a i oni su poprilično nepouzdana zbog nedostatka klasifikacijskih kriterija. Ipak, podaci koji postoje navode kako uSpA čini čak 40% obujma SpA. (22) Ipak, treba naglasiti kako se ovdje često ubrajaju i preradiografski AS prema mNY kriterijima, koji se ponekad klasificiraju i kao neradiografski aksijalni SpA, i koji dijelom kasnije prelaze u razvijeni AS.

AS, a s njime i ostali spondiloartritisi, generalno su shvaćani kao bolesti koje zahvaćaju mlade muškarce, rijetko se javljajući nakon 50-te godine (34). Ipak, nova istraživanja pokazuju kako suprotno od dosadašnjeg shvaćanja, žene oboljevaju od AS u sličnom omjeru kao i muškarci i razlike među spolovima čine se sve manjima (35), a u pogledu nr-axSpA razlike gotovo da i ne postoje (36). Istina je da muškarci imaju značajnija radiografska oštećenja u usporedbi sa ženama, no prema Rusman T. i sur. (37), žene imaju veće opterećenje bolešću zbog kasnije dijagnoze, viših aktivnosti bolesti i slabije efikasnosti liječenja.

### **5.3. Etiologija**

Spondiloartritisi rezultat su kompleksne interakcije između genetske predispozicije i čimbenika okoliša. Etiološki udio genetike i okoliša razlikuje se za pojedine bolesti unutar skupine. Tako je veza između AS i HLA-B27 najjača (38), dok u etiologiji ReA značajniju ulogu igraju genitourinarni i gastrointestinalni patogeni.

#### *5.3.1. Genetika*

Kao što je već rečeno, dominantni genetski čimbenik rizika za SpA je prisutnost humanog leukocitnog antigena (HLA)-B27 na površini stanice. Prisutan je u oko 90% slučajeva AS (39) i u većini pacijenata s SpA koji ne zadovoljavaju kriterije za AS (40). No usprkos zapanjujućoj povezanosti, prisutnost alela HLA-B27 je gotovo neophodna, ali ne i dovoljna za razvoj AS. Tek oko 5-6% nosioca HLA-B27 alela boluje od AS (6), a isti alel odgovoran je za tek manje od 25% heritabilnosti za AS (41). Ta činjenica govori u prilog postojanja drugih alela i gena koji sudjeluju u etiologiji i patogenezi bolesti. Neki od njih otkriveni su cjelogenomski studijama povezanosti (GWAS- genome-wide associations studies). Među njima se nalaze i drugi aleli MHC klase 1, poput HLA-B60 (42), ali i geni izvan MHC regije, od kojih su najznačajniji ERAP1 (43, 44), IL23R (43), ANTXR2 (45), RUNX3 (44), CARD (44, 45), geni povezani uz TNF $\alpha$ - TRADD (46) i TNFSF15 (47) i brojni drugi. No 30-ak gena pronađenih u GWAS studijama pridonosi tek 3% ukupnoj heritabilnosti (41), stoga je za SpA primjenjiv koncept „manjka heritabilnosti“, kao i za

brojne druge genetski i etiološki složene bolesti. Osim navedenih, u patogenezi PsA ulogu imaju i HLA-B8, 38 i 39, koji su povezani s različitim fenotipskim izražajem bolesti (48).

### 5.3.2. Okolišni čimbenici

Spondiloartritisi su multifaktorske bolesti koje se razvijaju interakcijom gena i okoliša. Kako se SpA ne razvija kod svih genetski predisponiranih, jasno proizlazi da za razvoj bolesti moraju postojati i neki drugi faktori koji utječu na njeno manifestiranje. Vjeruje se stoga da okolišni čimbenici, poput infekcija (*Klebsiella* spp., streptokokni faringitis), traume i stresa mogu djelovati kao inicijatori razvoja bolesti. Ipak, čimbenici za koje se smatra da imaju utjecaj na pojavu i razvoj SpA većinom su sveprisutni i nespecifični pa se pretpostavlja da imaju tek manju ulogu u izazivanju patologije (38). U pogledu psorijaze i PsA, uloga traume u patogenezi tumači se dubokim Koebnerovim fenomenom, pojavom lezija kože na mjestu traume (49).

Nasuprot ostalim bolestima iz skupine, reaktivni artritis redovito je posljedica abnormalne imunološke reakcije na gastrointestinalne (*Salmonella* spp. *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*...), genitourinarne (*Chlamydia trachomatis*), a ponekad i respiratorne infekcije.

Istraživanja nisu pokazala ponavljanje istih fenotipskih obilježja u vertikalnom smjeru obiteljskog nasljeđivanja što navodi na zaključak o zajedničkom dominantnom genetskom faktoru kod svih SpA, s dodatnim genetičkim i okolišnim čimbenicima koji pridonose fenotipskoj različitosti (50).

## 5.4. Patofiziologija

Razumijevanje patofiziologije spondiloartritisa iznimno je važno, kako zbog razvoja novih lijekova i metoda liječenja, tako i zbog ranog prepoznavanja rizika i rane dijagnoze, te potencijalnog sprječavanja razvoja bolesti.

Tri su glavne teorije patogenetskog utjecaja HLA-B27 u SpA. Prva, tradicionalna teorija, nazivana teorija artritogenog peptida, pretpostavlja da HLA-B27 prezentira vlastite



peptide koji postaju meta autoimunog odgovora preko CD8 limfocita T (6). Ta je teorija dovedena u pitanje među ostalim zbog studija koje su pokazale da CD8 limfociti T nisu potrebni za razvoj bolesti u transgeničnih štakora (51). Druge dvije teorije usmjerene su na abnormalna svojstva HLA-27 koja mogu do pojave autoinflamatornog stanja (6). Prva od njih pretpostavlja da se  $\beta 2$  mikroglobulin-slobodni teški lanci HLA-B27 na površini stanice mogu sklopiti u homodimere povezane disulfidnim vezama, koji zatim mogu direktno aktivirati KIR3DL2 (killer immunoglobulin-like receptors), neovisno o vezanom peptidu (52). Druga predlaže kako Cys 67 ostatak B džepa dovodi do pogrešnog smatanja teških lanaca HLA-B27 u ER (53) što rezultira odgovorom denaturiranog proteina (UPR ; eng. unfolded protein response), promijenjenom reaktivnošću i proizvodnjom proupalnih citokina (6). U procesu pogrešnog smatanja sudjeluje i promijenjeni ERAP1 gen. Ove dvije hipoteze nisu međusobno isključive i moguće je da sukladno djeluju u patogenezi SpA.

Dva citokina su od iznimne važnosti u patofiziologiji SpA. To su TNF $\alpha$  i IL-23. Uloga TNF $\alpha$  potvrđena je djelotvornošću anti TNF $\alpha$  lijekova, kao i genetskom povezanošću s TRADD i TNFR1, no nije utvrđen točan mehanizam kojim taj proupalni citokin sudjeluje u razvoju bolesti (6). Važnost IL-23 uočena je zbog genetske poveznice s IL23R i dokaza o pojačanoj aktivnosti IL-23/IL-17 osi u SpA (54), kao i zbog novih rezultata kliničkih istraživanja učinka njihove blokade (55, 56).

Obilna remodelacija tkiva, jedna od glavnih značajki SpA, ne može se objasniti genetskim teorijama, već za nju postoje posebne hipoteze. Prva podrazumijeva da je za tipične strukturalne promjene nužna destrukcija i erozija kosti i hrskavica, što je potvrđeno histološki, slikovnom dijagnostikom i aktivacijom prikladnih staničnih i molekularnih signalnih puteva (6). Druga povezuje strukturalne promjene u SpA s važnim putevima enhondralne osifikacije, prije svega, povećanom aktivnošću koštanog morfogogenetskog proteina (BMP; bone morphogenetic protein) i Wnt signalnog puta (6). Treća pretpostavlja da je osteoproliferacija, barem jednim dijelom odvojena od upale, temeljeći se na intermitentnoj naravi upale ili aktivaciji signalnih puteva koji uključuju BMP neovisnih o upali (6).

Nezaobilazna je za spomenuti je i poveznica između patogena i mukozne upale koja rezultira disbiozom crijevnog mikrobioma, i redoviti je nalaz u kontekstu IBD i SpA (57). Pretpostavlja se kako smanjenje diverziteta i redukcija protektivnog mukoznog sloja predstavlja ključni događaj u aktivaciji udaljene osteo-artikularne upale (57).

## **5.5. Klinička slika**

Spondiloartritis kao skupina dijele mnoge kliničke manifestacije koje se, ovisno o vrsti SpA, pojavljuju u različitim frekvencijama. Prema ASAS klasifikaciji razlikuju se dvije glavne „prezentacije zahvaćanja“, aksijalna (7) i periferna (8), koje bolesti koje pripadaju skupini mogu imati. Najčešće značajke zajedničke svim SpA su upalna bol u leđima, sakroileitis i spinalni osteitis, asimetrični inflamatorni artritis koji češće zahvaća donje ekstremitete, entezitis, daktilitis, obiteljsko pojavljivanje, povezanost s HLA-B27 kao i povezanost s psorijazom, uveitisom, uretritisom, IBD, i lezijama korijena aorte. Neprisustvo reumatoidnog faktora i supkutanih nodula i drugih ekstrartikularnih značajki RA, također je važno obilježje SpA. Aksijalnu prezentaciju najčešće pokazuju takozvani nr-axSpA i AS, dok perifernu prezentaciju predominantno pokazuju PsA, IBD-SpA i ReA, iako se uzorci zahvaćanja često i preklapaju.

### *5.5.1. Aksijalni spondiloartritis i ankilozantni spondilitis*

Termin aksijalni spondiloartritis obuhvaća ranu upalnu fazu bolesti u kojoj strukturalne promjene sakroilijakalnih zglobova nisu prisutne (tzv. ne-radiografski aksijalni spondiloartritis) i kasniju fazu sa jasnim upalnim promjenama (erozije, skleroza ili koštani mostovi) vidljivim na RTG (radiografski aksijalni spondiloartritis) koja je poznatija kao ankilozantni spondilitis (58). No i ReA, IBD i psorijaza mogu se očitovati nx-axSpA koji kasnije može prijeći u AS, tako da se ti termini donekle preklapaju (59).

Bolest započinje uglavnom u drugom ili trećem desetljeću života. Glavno kliničko obilježje AS je križobolja i ukočenost u donjem dijelu leđa. Zbog velike učestalosti sličnih simptoma u općoj populaciji (cjeloživotna prevalencija do 40% (60)), iznimno je bitno napomenuti da se bol u AS razlikuje od, mnogo raširenije, mehaničke boli u leđima (61). Bol u AS

nastupa u sakroilijaklnom području i širi se duboko u gluteuse i stražnje bedro. Bol nastaje podmuklo, tupa je, teško se lokalizira i tipično naizmjenično zahvaća jednu pa drugu stranu, a kasnije je konstantno bilateralna. Bol i ukočenost jače su ujutro i nakon duljeg odmora (tipično noću budi iz sna), a smanjuju se pri fizičkoj aktivnosti. Takva prezentacija sukladna je kriterijima za upalnu bol u leđima (62). Javljaju se i bol u prsima i ograničenje ekspanzije prsnog koša. Entezitis i artritis najčešće su perferne manifestacije i uglavnom asimetrično zahvaćaju donji ekstremitet (58). Entezitis je najčešći na peti (inercija Ahilove tetive i plantarne fascije na calcaneus (58)), ali je moguć i na svim ostalim lokacijama. Od zglobova najčešće su zahvaćeni oni proksimalni (kuk i rame) i to oko 35% oboljelih od AS (5). Nešto rjeđa periferna manifestacija je zadebljanje prsta poznato kao daktilitis, uzrokovano tendovaginitisom (58). S vremenom može doći do znatnog ograničenja opsega pokreta i razvoja ankiloze i teškog deformiteta. Od ekstraskeltnih manifestacija umor, gubitak težine i subfebrilitet gotovo redovito su prisutni (5). Akutni prednji uveitis, odnosno iridociklitis najčešća je lokalizirana ekstraskeltna manifestacija, uglavnom unilateralna i naizmjenična u zahvaćanju, ograničenog trajanja s mogućim teškim posljedicama (58). Psorijaza, IBD i kardiovaskularno zahvaćanje javljaju se rjeđe (63). Sekundarna osteoporoza i s njom povezane osteoporotične frakture kralježaka javljaju se vrlo često u sklopu AS.

### *5.5.2. Psorijatični artritis*

Početni simptomi PsA najčešće se javljaju između 35. i 55. godine života. Osnovno kliničko obilježje je periferni upalni asimetrični artritis uz kojeg se mogu javljati i ostali simptomi povezani uz SpA, poput sakroileitisa, entezitisa, daktilitisa i izvanzglobnih simptoma. Može se prezentirati u obliku blagog remitirajućeg ili teškog destruktivnog artritisa. Moll i Wright 1973. opisali su 5 kliničkih subtipova PsA- oligoartikularni tip, poliartrikularni tip, artritis distalnih interfalangealnih zglobova, mutilirajući artritis i psorijatični spondilitis (14), kojima se naglašava heterogenost bolesti. Tijekom vremena, moguće su promjene uzorka zahvaćanja i subtipa (48). Sakroileitis i spondilitis rijetko se pojavljuju kao individualna prezentacija, ali su često prisutni uz periferni artritis (64). Kožne promjene prethode zglobnim manifestacijama u 75% slučajeva (65), zajedno se javljaju u 10-15%, a artritis prethodi kožnim promjenama u 15-20% slučajeva (66).

Psorijatični artritis nekoć se smatrao blagom i prilično benignom bolešću (67), ali u novije vrijeme studije su pokazale kako aksijalna i periferna bolest u sklopu PsA u gotovo 50% slučajeva imaju progresivan tijek, a u 1/3 bolesnika bolest progredira do invalidizirajućih stadija (68).

### 5.5.3. *Enteropatski spondiloartritis*

Zahvaćenost zglobova i skeleta najčešća je ekstraintestinalna manifestacija IBD i zahvaća do 33% oboljelih od IBD (69). Tradicionalno, zglobna zahvaćenost u IBD dijeli se na perifernu i aksijalnu. Periferni artritis povezan uz IBD češća je manifestacija (70), a pojavljuje se u većoj prevalenciji u Chronovoj bolesti nego u ulceroznom kolitsu (71). Tipično se prezentira mono-oligoartikularnim zahvaćanjem velikih proksimalnih zglobova, češće donjeg uda, a tijek je akutan i rekurentan, ponekad prelazeći i u kroničan oblik. Aksijalno zahvaćanje također je češće u Chronovoj bolesti (72), često prethodi pojavi IBD i razvija se neovisno o njoj (73), a tijek je sličan kao u AS i može voditi u ankilozu. Od ostalih stanja vezanih uz SpA javljaju se i entezitis, osteoporoza, uveitis i dr.

## 5.6. **Klasifikacijski kriteriji**

Klasifikacijski kriteriji osmišljeni su za kliničke i znanstvene studije i cilj im prepoznati homogenu skupinu od ljudi kojima je bolest već dijagnosticirana klinički od različitih stručnjaka. Visoka specifičnost glavno je obilježje klasifikacijskih kriterija, kako bi se sa što većom sigurnošću spriječilo uključivanje ljudi koji nemaju bolest. U kliničkom radu i dijagnostici, osjetljivost je najbitniji parametar jer se nastoje prepoznati svi koji bolest imaju. Klasifikacijski kriteriji stoga se ne bi smjeli upotrebljavati u dijagnostičke svrhe.

Cijeli razvoj klasifikacijskih kriterija obojan je nastojanjima da se obuhvate pacijenti u ranoj fazi bolesti koji još ne pokazuju jasne radiografske znakove i pacijenti s cijelim spektrom SpA, perifernim i aksijalnim zahvaćanjem. ASAS klasifikacijski kriteriji, uspostavljeni 2009. i 2011. uspjeli su donekle u onome u čemu su mNY, ESSG i Amor klasifikacije podbacile, podijelivši skupinu na dominantno aksijalne i dominantno periferne spondiloartiritise(7,8), istovremeno obuhvaćajući rani oblik aksijalne bolesti.

Kriteriji za aksijalni spondiloartritis imaju 2 grane slikovnu i kliničku, a obje zahtijevaju prisutnost kronične boli u leđima koja je počela prije 45. godine (7). Slikovna grana zahtjeva prisutnost sakroileitisa, bilo definitivno na klasičnom RTG, bilo akutnom upalom na MRI visoko sugestivnom za SpA i barem jednu od temeljnih značajki spondiloartritisa (7). Za ispunjenje kliničke grane potrebno je da pacijent bude HLA-B27 pozitivan i posjeduje barem dvije od glavnih značajki spondiloartritisa (7). Dovoljno je zadovoljiti samo jednu granu kako bi se bolest klasificirala kao aksijalni SpA. Kao glavne značajke SpA navedene su upalna bolest leđa, artritis, entezitis (peta), uveitis, daktilitis, psorijaza, Chronova bolest ili ulcerozni kolitis, dobar terapijski odgovor na NSAID, obiteljska anamneza SpA, HLA-B27 i povišeni CRP (7). Bitno je navesti i definiciju pozitivnog MRI nalaza sakroileitisa prema ASAS-u: edem koštane srži (engl. bone marrow oedema, BMO) na T2 sekvenci osjetljivoj na slobodnu vodu (poput STIR sekvencije) ili pojačanje kontrasta koštane srži na T1 sekvenci; uz jasnu prezentaciju i tipičnu lokaciju upale kod MRI izgled sugestivan za SpA (74). Kriteriji su potvrđeni u velikoj internacionalnoj kohorti u kojoj su pokazali senzitivnost od 82.9% i specifičnost od 84.4%, čime su se pokazali po specifičnosti malo bolji od Amorovih kriterija, a znatno od ESSG kriterija, dok je im je osjetljivost približno slična (7). Uključenje MRI i HLA-B27 glavni je dodatak koji je omogućio identifikaciju različitih axSpA fenotipa, no zbog više cijene i nedostupnosti, učinio je kriterije slabije iskoristivima u populacijskim studijama i slučajevima manjka resursa (4).

Kriteriji za periferni spondiloartritis doneseni su 2011 (8). Ulazni parametar za kriterije je prisutnost artritisa, entezitisa ili daktilitisa uz koje je nužno zadovoljiti barem jedno od sljedećeg: psorijaza, IBD, predstojeća infekcija, HLA-B27, uveitis, sakroileitis potvrđen slikovnim metodama (RTG ili MRI); ili barem dvoje od sljedećeg: artritis, entezitis, daktilitis, osobna anamneza upalne boli u leđima, pozitivna obiteljska anamneza za SpA (8). Osjetljivost i specifičnost kriterija iznose 77.8% i 82.2 %, a posebno je značajno veliko povećanje osjetljivosti naspram Amor i ESSG kriterija (75).

Kombinirani ASAS kriteriji za aksijalni i periferni SpA pokazali su veću osjetljivost (79.5%) od modificiranih (dodatak MRI) ESSG (79.1%) i Amor kriterija (67.5%), bolju specifičnost

(83.3%) od modificiranih ESSG kriterija (68.8%), ali i malo lošiju specifičnost od modificiranih Amor kriterija (86.7%) (8,75).

U novije vrijeme često se ističu potencijalni nedostaci ASAS kriterija i potreba za njihovom modifikacijom. Glavne kritike usmjerene su na potencijalnu heterogenost uzrokovanu višegranskom konstrukcijom kriterija (76) i manjkavostima u pretpostavkama da je aksijalni spondiloartritis rani oblik AS (76, 77).

### **5.7. Ocjena aktivnosti bolesti kod spondiloartritisa**

U mjerenju aktivnosti bolesti kliničari se koriste raznim indeksima, indikatorima, zbrojevima kojima se aktivnost i upala pokušavaju kvantificirati. Korištenje tih instrumenata pomaže u praćenju odgovora na terapiju, a može pomoći i u predviđanju razvoja i prognoze bolesti. Ovdje ćemo se usredotočiti primarno na indekse aktivnosti bolesti u ankilozantnom spondilitisu, kao najistraženijem i najpoznatijem entitetu skupine. Jedan od najčešće upotrebljavanih takvih indeksa je Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) (78). BASDAI kroz 6 pitanja o intenzitetu 5 glavnih simptoma (umor, aksijalni simptomi, periferni simptomi, entezopatije, intenzitet i trajanje jutarnje ukočenosti), ocjenama od 0-10, koristeći VAS ili NRS ljestvicu, evaluira aktivnost bolesti (78). No u novije vrijeme uočeni su neki nedostaci BASDAI indeksa, poput mjerenja samo dijela aktivnosti bolesti, sumaciji simptoma bez ocjene njihove važnosti, preklapanja varijabli, manjaka specifičnosti za proces upale (79), kao i usmjerenost samo na subjektivan doživljaj pacijenta, bez uzimanja u obzir perspektive liječnika, koja je često drugačija od pacijentove (80). Zbog navedenog, međunarodna radna skupina za procjenu spondiloartritisa, ASAS, kreirala je novi upitnik ASDAS (eng. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) za procjenu aktivnosti AS koji uz bolesnikovu procjenu ključnih simptoma (0-10 putem VAS ili NRS skale) uključuje i mjerenje reaktanata akutne faze (81). ASDAS uključuje procjenu bolova u kralježnici, trajanja jutarnje ukočenosti, aktivnosti bolesti, bolova i otekline perifernih zglobova, koju daje bolesnik, te reaktante upale SE ili CRP. No ASDAS ponderira korištene varijable u matematičkom računu, prepoznajući njihovu različitu važnost i učinak. Razine aktivnosti podijeljene su

koncenzusom u 4 stanja: inaktivna bolest, srednje aktivna bolest, jako aktivna bolest i vrlo jako aktivna bolest; sa graničnim vrijednostima između stanja od 1.3, 2.1 i 3.5 (82). Također, određene su vrijednosti interpretacije kliničkog poboljšanja:  $\geq 1.1$  značajno kliničko poboljšanje,  $\geq 2.0$  veliko kliničko poboljšanje. (82) Prilikom validacije upitnika i nekih daljnjih istraživanja, ASDAS se pokazao boljim u procjeni aktivnosti bolesti od BASDAI (83,84). Također, aktivnost bolesti u AS može biti praćena i MRI kralježnice i sakroilijakalnih zglobova, kao i UZV enteza, no njihova uporaba u kliničkoj praksi još nije jasna (6).

## 5.8. Dijagnoza

Razvijeni dijagnostički kriteriji za spondiloartritis ne postoje i dijagnoza je primarno klinička. Kao što je već spomenuto, klasifikacijski kriteriji ne bi se smjeli koristiti kao dijagnostički, budući da je nisu dovoljno osjetljivi (4). Ipak, u postavljanju dijagnoze pomažu i koriste se isti parametri i metode koje se koriste u klasifikacijskim kriterijima. Ne postoji jedan dovoljno osjetljiv ni specifičan klinički test ili pretraga na temelju koje bi se spondiloartritis mogao dijagnosticirati ili isključiti i stoga je bitno da se dijagnoza ne postavlja na temelju prisustva ili odsustva bilo kojeg individualnog simptoma ili parametra (85). Prije svega, najbitnije je postaviti ispravnu sumnju na temelju koje će se odlučiti o potrebi uključivanja reumatologa i ordinirati daljnje pretrage. Prema preporukama NICE (85), osnova postavljanja sumnje na axSpA je prisutnost kronične boli u leđima prije 45. godine života. Ako je uz nju prisutno i barem četiri simptoma karakterističnih za SpA: bol u donjim leđima s početkom prije 35. godine, buđenje tijekom noći zbog simptoma, bol u gluteusima, poboljšanje s aktivnošću, poboljšanje unutar 48h nakon uzimanja NSAIL, obiteljska anamneza SpA u prvom koljenu, anamneza ili sadašnje prisustvo artritisa, entezitisa ili psorijaze; potrebno je je osobu uputiti reumatologu (85). U slučaju prisustva kronične boli u leđima i tri od karakteristična simptoma, potrebno je učiniti test na HLA-B27 i uputiti bolesnika reumatologu u slučaju pozitivnog rezultata (85). Ako osoba s kroničnim bolom u leđima ne zadovoljava ostale kriterije, ali sumnja na SpA je i dalje prisutna, potrebno je uputiti bolesnika da se ponovno javi u slučaju pojave karakterističnih simptoma (85). Prema preporukama NICE za periferne SpA, osobu je potrebno uputiti

reumatologu u slučaju pojave upalnog artritisa, daktilitisa i entezitisa ako za njega nema jasnog mehaničkog uzroka i zadovoljava jedan od sljedećih kriterija: perzistentan entezitis, entezitis multiplih lokacija, ili prisustvo bilo kojeg od sljedećeg: bol u leđima bez jasnog mehaničkog uzroka, anamneza ili sadašnje prisustvo psorijaze, GI ili GU infekcije, IBD ili pozitivne obiteljske anamneze spondiloartritisa ili psorijaze u prvom koljenu (85).

U postavljanju konačne dijagnoze pomažu prije svega anamneza i fizikalni pregled. Bitno je priuipitati o tegobama, osobnoj anamnezi (psorijaza, IBD), obiteljskoj anamnezi, prethodnim infekcijama. U fizikalnom pregledu smanjena mobilnost kralježnice može se otkriti Schoberovim testom, iako on ne mora biti pozitivan u ranoj fazi bolesti (5). Redukcija u ekspanziji prsnog koša, bol na karakterističnim lokacijama za entezitis u SpA (peta, veliki trohanter, ishijalnoj kvrgi, kostohondralnim spojevima...), bol na pritisak sakroilijakalnih zglobova i promjena posture držanja također mogu ukazivati na SpA. Od laboratorijskih vrijednosti, CRP i SE mogu biti povišeni u do 75% slučajeva, ali ne koreliraju dobro s kliničkom aktivnošću bolesti (85), a može biti prisutna i normokromna anemija (86). Testiranje na prisutnost HLA-B27 najvažniji je dio genetičkog testiranja u sklopu dijagnostike SpA, iako njegovo prisustvo nije ni nužno ni dovoljno za dijagnozu (87). Slikovne tehnike u novije vrijeme od glavnog su značaja u dijagnostici spondiloartritisa. Nativni RTG SI zglobova je preporučen kao prva slikovna pretraga kod sumnje na sakroileitis i aksijalni SpA (88). Čak i kod pacijenata s kraćim trajanjem bolesti, definitivni sakroileitis može se vidjeti u 30-50% slučajeva, čime se gubi potreba za daljnjim procedurama (89). Ipak, kod mlađih osoba i u onih sa kraćim trajanjem bolesti i (ranim axSpA), kod kojih još nije došlo do razvoja strukturni promjena, MRI se može koristiti kao alternativna prva metoda (88). K tome, zbog izazovnosti očitavanja sakroileitisa na nativnom RTG-u, postoji velika varijacija među očitanjima, čak i kod stručnjaka (90). U slučaju pozitivnog nalaza nativnog RTG-a, mogu biti vidljive koštane erozije, proširenje zglobne površine, a kako bolest progredira i skleroza. Na snimkama kralježnice mogu se vidjeti karatkertisitčni sindesmofiti i ankiloza. Ako uz pomoć kliničkih znakova i nativnog RTG dijagnoza ne može biti uspostavljena, a sumnja na axSpA i dalje postoji, preporučen je MRI SI zglobova (88). NA MRI treba obratiti pažnju na aktivne upalne lezije (primarno edem koštane srži (BMO)) i strukturne lezije (erozije, stvaranje nove kosti, skleroza i masna infiltracija) (88). Sekvenca snimanja MRI koja se najviše upotrebljava za analizu



upalnih promjena je STIR, dok se za strukturne lezije koristi T1 sekvenca (91). MRI kralježnice uglavnom se ne preporuča u dijagnostici axSpA (88). Ostale slikovne metode se uglavnom ne preporučaju u dijagnostici axSpA, osim CT-a, koji se može koristiti u analizi strukturnih promjena u nedostatku MRI. U dijagnostici perifernog SpA, za potvrdu entezitisa koriste se UZV s power Dopplerom i MRI (92). Naravno, uvijek treba misliti na ostale moguće uzroke sličnih simptoma, a to su prije svega za axSpA degenerativne bolesti i mehanički poremećaji (degenerativna bolest diska, spondiloza, kongenitalne vertebralne anomalije, difuzna skeletalna hiperostoza i osteoarthritis SI zglobova), frakture, infektivni sakroileitis, primarni koštani tumori i metastaze (91). Diferencijalne dijagnoze u pogledu perifernog SpA su prije svega kristalima uzrokovana artropatija i spetički artritis u slučaju monoartritisa, sarkoidoza ili seronegativni RA u pacijenata s oligoartritisom i erozivni osteoarthritis kod zahvaćanja distalnih interfalangealnih zglobova (93).

## **5.9. Liječenje**

Za liječenje aksijalnog SpA postoje dvoje opće prihvaćenih smjernica, ASAS/EULAR (94) posljednje ažuriranih u 2016. i ACR/SAA/SPARTAN (95) posljednje ažuriranih u 2019., koje su dosta slične. Također, smjernice za liječenje SpA, uključujući aksijalni SpA, psorijatični SpA i periferni SpA općenito formulirala je u 2014. i ažurirala u 2017. internacionalna radna skupina (96).

Glavni cilj liječenja je olakšavanje simptoma, poboljšanje funkcije, očuvanje rane sposobnosti, smanjenje komplikacija bolesti i sprječavanje skeletnog oštećenja što je više moguće (95). Kvantifikacija uspješnosti provedenog liječenja moguća je implementacijom mjerenja aktivnosti bolesti putem BASDAI ili ASDAS upitnika. Optimalno liječenje SpA zahtjeva suradnju liječnika i pacijenta, edukaciju pacijenta, kombinaciju ne-farmakoloških i farmakoloških modaliteta, individualan pristup svakom pacijentu, k cilju orijentiran pristup liječenju i po potrebi kirurško liječenje (94).

Od ne-farmakoloških modaliteta liječenja primjenjuju se fizikalna terapija i terapijske vježbe (o kojima će biti više govora u idućem dijelu rada), elektroterapija, manualna terapija i akupunktura.

Kao prva linija terapije u odraslih s aksijalnim SpA preporuča se uporaba NSAIL, kontinuirano u slučaju aktivne bolesti i po potrebi u slučaju stabilne bolesti (95). Studije nisu pokazale jasne razlike u efektivnosti različitih NSAIL (97), a čini se i da su jednako učinkoviti u liječenju nr-axSpA i AS (91). Njihov učinak na bol i zakočenost vidljiv je već nakon 48-72h. Kao i uvijek, ostaje zabrinutost vezana uz dugotrajno korištenje NSAIL-a, posebno kod osoba s prisutnim multiplim komorbiditetima.

Što se tiče korištenja konvencionalnih DMARDs (eng. disease-modifying antirheumatic drugs), metotreksat, sulfasalazin i leflunomid uglavnom se nisu pokazali učinkovitima u liječenju aksijalnog SpA, ali u slučaju prominentne periferne zahvaćenosti, a u nedostatku TNF inhibitora, pokazali su se korisni i preporučuje se njihovo korištenje (95).

Dugotrajna terapija sistemskim glukokortikoidima nije preporučljiva zbog potrebe za visokim dozama za ostvarenje učinka (91), ali kratkotrajna lokalna primjena za liječenje artritisa i entezitisa je potencijalna opcija (94).

TNF- $\alpha$  inhibitori preporučeni su kao sljedeći korak u terapiji u slučaju neprisutnog odgovora na maksimalne doze barem dva NSAIL-a tijekom jednog mjeseca ili slabog odgovora na barem dva NSAIL-a tijekom dvomjesečne uporabe (95). U hrvatskom prijedlogu smjernica za terapiju inhibitorima TNF- $\alpha$  u bolesnika s SpA navedeno je pet TNF inhibitora: etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab i cetrolizumab; koji se mogu koristiti (98). Prema smjernicama internacionalnih društava, nema preporuka za korištenje specifičnog TNF- $\alpha$  inhibitora (95), ali u slučaju komorbiditeta s IBD i uveitisom, etanercept nije preporučen (95). TNF- $\alpha$  inhibitori pokazali su dobar do vrlo dobar učinak na sve artikularne manifestacije, smanjenje razine CRP-a i MRI detektabilnu upalu (91), no nisu pokazali učinak na sprječavanje radiografske progresije kod bolesnika s razvijenim AS (91). U slučaju stabilne bolesti, preporuča se uporaba samih TNF- $\alpha$  inhibitora naspram kombinacije s NSAIL (95) i obeshrabruje postupno smanjenje doze kao standardni postupak, zbog mogućnosti relapsa u 60-74% slučajeva (95).

Od ostalih bioloških lijekova, nekoliko njih nije pokazalo učinak u liječenju (anakinra, rituksimab, tocilizumab, sarilumab) (91). No inhibitori interleukina-17A, sekukinumab i iksekizumab pokazali su se korisnima i preporučuju se kao treća opcija u slučaju neuspjeha ili nemogućnosti liječenja pomoću TNF- $\alpha$  inhibitora (95). Nade polagane u

monoklonalno protutijelo protiv p40 podjedinice za IL-12 i IL-23 za neko vrijeme pokazale su se neutemeljene, zbog neefikasnosti potvrđene u studijama (99).

Za liječenje dominantno perifernog SpA nedostaju smjernice i preporuke kakve postoje za aksijalni oblik bolesti, no EULAR je objavio smjernice za liječenje psorijatičnog artritisa koje mogu poslužiti kao vodilja u liječenju svih perifernih SpA (100). Osnovne postavke i ciljevi liječenja jednaki su kao i za axSpA. Tako je bitno kombinirati ne-farmakološko i farmakološko liječenje tijekom cijelog trajanja bolesti, a u slučaju perifernog SpA iznimno je bitno obratiti pozornost na i liječiti asocijativne bolesti (100). NSAIL su i ovdje početna terapija za ublažavanje muskuloskeletnih simptoma i znakova (100). Jedna od razlika je u korištenju glukokortikoida, koji se u liječenju PsA smatraju dodatnom terapijom u svom lokalnom obliku, a mogu se kratkotrajno koristiti i sistemski u najnižoj efektivnoj dozi (100). Druga velika razlika je u korištenju konvencionalnih DMARD. U slučaju poliarтикуларне bolesti, kao i mono i oligoartikularne s lošim prognostičkim čimbenicima, DMARD, preferabilno metotreksat, moraju se rapidno primijeniti, bilo kao prva opcija, bilo nakon kratkog korištenja NSAIL (100). U slučaju neadekvatnog odgovora, uvode se biološki lijekovi: TNF- $\alpha$  inhibitori, IL-17 inhibitori ili IL-12/23 inhibitori (100). Kao četvrta opcija navodi se JAK inhibitor, a kao peta PDE4 inhibitor (100).

Kirurško liječenje u oba podtipa SpA sastoji se primarno od spinalne korektivne osteotomije u bolesnika sa teškim onesposobljavajućim deformitetima i totalne artroplastike kuka u bolesnika sa refraktornom boli ili invaliditetom i radiografskim dokazom strukturnog oštećenja (94).

## 6. TJELESNA AKTIVNOST I SPONDILOARTRITISI

### 6.1. Uvod

Tjelesna aktivnost u SpA često je ograničena zbog razvijenih simptoma bolesti, boli u leđima i zglobovima (kuk), ukočenosti, ankiloze, ali i povezanih stanja, poput iridociklitisa, IBD; i brojnih komorbiditeta, jedan od kojih je i depresija (101) koja negativno utječe na razinu tjelesne aktivnosti (102). Općenito, prisustvo SpA negativno utječe na kvalitetu života, prije svega zbog učinka na fizičku sposobnost, ali i zbog učinka na psihološko zdravlje i socijalnu komponentu (101). Razvijeni su razni instrumenti koji pokušavaju kvantificirati razinu funkcionalne sposobnosti ili pojedinih relevantnih mjera pokretljivosti, usmjereni primarno na AS kao predstavnika skupine. Neki od tih instrumenata su BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), DFI (Dougados Functional Index), RLDQ (revised Leeds Disability Questionnaire), BASMI (Bath Ankylosing Spondylitismetrology Index), od kojih je za neke potvrđena valjanost i pouzdanost u njihovoj hrvatskoj inačici (103). Osim njih, postoje i drugi instrumenti (BASDAI, ASDAS, ASQoL, HAQ-S, BAS-G, SF-36) kojima se također služimo u mjerenju aktivnosti bolesti, kvalitete života, i drugih parametara, a neizravno nam mogu poslužiti i kao pokazatelji funkcionalnih sposobnosti. Služeći se tim instrumentima možemo također pokušati procijeniti i pratiti terapijski učinak vježbi u istraživanjima, objektivizirati i matematički predočiti rezultate.

Upravo zbog navedenog, tjelesna aktivnost, posebice u vidu organizirane fizikalne terapije, jedan je od nezaobilaznih modaliteta optimalnog liječenja SpA (94, 95). Unatoč razvoju farmakološke terapije, ne-farmakološki modaliteti liječenja, predvođeni fizikalnom terapijom, još uvijek pokrivaju bitnu nišu u liječenju SpA i nije ih nije moguće nadomjestiti drugim terapijskim metodama. Glavni ciljevi fizikalne terapije u liječenju SpA su postizanje i očuvanje maksimalne potencijalne pokretljivosti, prevencija posturalnih deformacija, poboljšanje mišićne snage i kondicije, povećanje gustoće kostiju i smanjenje bola (104). Terapijske vježbe imaju preventivni i terapijski karakter, a u nekih bolesnika mogu dovesti i do smanjenja potrebe za uzimanjem analgetika, NSAIL (105).

Iako su se prema istraživanjima organizirane terapijske vježbe pokazale značajnijima od uobičajene tjelesne aktivnosti u poboljšanju funkcionalnosti, smanjenju aktivnosti bolesti

i povećanju mobilnosti (106), bitno je poticati tjelesnu aktivnost i u svakodnevnim aktivnostima, hobijima. Pri poticanju i izvođenju tih aktivnosti treba odabirati one čiji su rezultati sukladni onima ciljanih terapijskih vježbi, poput košarke, odbojke, leđnog plivanja, hoda na skijama, badmintona. Treba se suzdržavati od aktivnosti čije je djelovanje suprotno od onoga terapijskih vježbi i koje mogu dovesti do pogoršanja stanja. To uključuje aktivnosti u kojima dolazi do naprezanja pektoralnih mišića, pojačavanja torakalne kifoze, pokretanja unatrag i značajnog treskanja, neke od kojih su prsno plivanje, plivanje, skijaški skokovi, skokovi u vis i dalj, boks, vožnja bicikla... (105) Od velikog je značenja i poticanje ispravnog držanja tijela, zaštite zglobova, kao i razumijevanje potrebe za odmorom. Bolesnike treba educirati da poštuju i razumiju bol, savjetovati da izbjegavaju nošenje i podizanje teških predmeta, zadržavanje zglobove u istom položaju dug vremenski period i tijekom rada na vrijeme uzimaju potreban odmor. Unatoč razumljivoj tendenciji antalgicnom pogrešnom držanju, bolesnike bi trebalo usmjeriti, uvjeriti i potaknuti ka ispravljanju kompenzatornih i deformitetnih držanja i stavova tijela u svrhu optimalizacije biomehanike, i omogućavanja efikasnijeg korištenja energije (105). Za bolesnike sedentarnog načina života i sedentarnim radnim mjestom, trebalo bi poticati učestalije ustajanje i razgibavanje.

## **6.2. Razina tjelesne aktivnosti u spondiloartritisima**

Izvođenje tjelesne aktivnosti kod bolesnika s SpA otežano je zbog limitirajućih svojstava bolesti. Ipak, unatoč smanjenoj sposobnosti, za osobe oboljele od SpA iznimno je bitno biti adekvatno tjelesno aktivan u svrhu očuvanja pokretljivosti, kvalitete života i smanjenja simptoma. Različita istraživanja donose različite rezultate o razini tjelesne aktivnosti koju oboljeli izvode. Prema van Gendren i sur. (107), ljudi oboljeli od SpA susreću se s većim poteškoćama i imaju manju sposobnost izvođenja tjelesne aktivnosti od zdravih pojedinaca, no ne razlikuju se od njih prema samo-izvještenoj i objektivnoj razini tjelesne aktivnosti koju izvode. Druge studije donose slične zaključke ili čak ističu veću TA bolesnika s SpA od zdrave populacije (108, 109, 110), dok su druge izvještavaju o nižim razinama tjelesne aktivnosti kod oboljelih od SpA naspram zdravih pojedinaca, kao i

uglavnom sniženoj razini TA od preporučene (111, 112). Potrebno je naglasiti kako provođenje kineziterapije kao jednog od osnovnih terapijskih modaliteta kod SpA, vjerojatno utječe na usporedbu količine TA među zdravom populacijom i oboljelima od SpA (107). Prema istraživanju Haglund i sur. (109), žene u većem postotku zadovoljavaju preporuke SZO za TA od muškaraca (70% naprema 66%), ali u većoj mjeri od muškaraca preferiraju vježbe srednjeg intenziteta naspram onih visokog intenziteta. Također, rezultati istraživanja pokazali su kako je mlađa dob povezana s većom tjelesnom aktivnošću, a od subtipova SpA PsA se pokazao najnegativnije povezanim s TA, vjerojatno zbog ograničavajućeg perifernog artritisa (109). Istraživanje Fongen i sur. (113) proučavalo je korelaciju između aktivnosti bolesti i tjelesne aktivnosti. Zaključci studije pokazuju kako su osobe s visokom aktivnom bolesti manje fizički aktivne (niža ukupna tjedna potrošnja energije (MET)) i preferiraju tjelesne aktivnosti nižeg intenziteta od zdravih kontrola i od onih s niskom aktivnom bolesti (mjerenu ASDAS) (113). Proporcija bolesnika s niskom aktivnošću bolesti koja je zadovoljavala preporuke za tjelesnu aktivnost, bila je gotovo jednaka onoj u zdravim kontrolama, dok je u osoba s višom aktivnošću bolesti ta proporcija niža (113). Prema istoj studiji osobe s niskom i visokom aktivnošću bolesti imale su niže razine tjelesne aktivnosti u slobodno vrijeme i tjelesne aktivnosti visokog intenziteta od zdravih kontrola (113). Druge pak studije, poput onih Fabre i sur. i Willem Swinnen i sur. (108, 111) nisu pronašle povezanost između aktivnosti bolesti i razine tjelesne aktivnosti, ali su se složile u pogledu nedostatke tjelesne aktivnosti u slobodno vrijeme i nižeg intenziteta tjelesne aktivnosti kod oboljelih od SpA. Kao preferirani i uvjerljivo najčešći oblik tjelesne aktivnosti navodi se hodanje, kojeg prema učestalosti slijede planinarenje, plivanje, vježbe za leđa, bicikliranje i vrtlarstvo (113, 108, 110). Prema Fongen i sur. (113) bolesnici s visokom aktivnošću bolesti preferirali su hodanje i plivanje kao tjelesnu aktivnost i jedino u njima bili aktivniji od oboljelih s niskom aktivnošću bolesti. Pacijenti oboljeli od AS u globalu nisu preferirali vježbe snage i skijaško trčanje, ali izvodili su vježbe za leđa u puno većoj učestalosti od prosjeka zdrave populacije (113). Manning i sur. (110) pak povezuju preferenciju prema TA s dobi i spolom. Tako je prema njihovoj studiji sklonost hodanju povezana sa ženskim spolom, plivanju s mlađom dobi, vrtlarstvu sa starijom dobi. Prema istim autorima, TA se smanjuje s dobi, ali je neovisna o subtipu i trajanju bolesti. U istraživanju Fongen i sur.

(114) kao glavne barijere u postizanju optimalne TA navode se bol, ukočenost, umor, invaliditet, nedostatak vremena, smanjena kvaliteta sna i manjak motivacije. Autori navode kako su ljudi koji boluju od SpA znatno češće prijavljivali prepreke u izvođenju TA od kontrola (78% naprema 58%). Jednak postotak kontrola i pacijenata (96%) izvijestio je o pozitivnom učinku TA na zdravlje, od kojih bolesnici s SpA najčešće ističu bolju kondiciju i vitalnost, smanjenu aktivnost bolesti, povećanje mobilnosti i smanjenje boli (114). Zanimljivi su i rezultati studije Brophy i sur. (115) prema kojoj motivacija ima jednak učinak na poboljšanje funkcije kod ljudi s SpA kao i kineziterapija, i to indirektno, povećanjem razine TA, ali i direktno. Tek oko 50% oboljelih od SpA primilo je od liječnika savjet i uputu da postanu više tjelesni aktivni (116) što je znatno premalo. Boljom edukacijom o dobrobitima tjelesne aktivnosti mogli bi se postići bolji rezultati u njenoj primjeni i adherenciji, a time i u kvaliteti života, općem zdravlju i kontroli bolesti.

### **6.3. Učinci tjelesne aktivnosti kod bolesnika sa spondiloartritisima**

Brojna istraživanja pokazuju znatan pozitivan učinak TA kod bolesnika koji boluju od SpA. Ti se učinci protežu, ovisno o aktivnosti, od smanjena boli, ukočenosti, povećanja mobilnosti, preko poboljšanja mišićne snage, kardiorespiratornih funkcija i kapaciteta, do poboljšanja funkcionalnosti, kvalitete života i općeg zdravlja. Istraživanje Coulter i sur. (117) pokazalo je kako su veće razine TA povezane s boljom funkcionalnom sposobnošću, kondicijom i spinalnom mobilnošću, dok su sedentarna ponašanja povezana s smanjenom kondicijom i sniženom kvalitetom života.

Sve je više dokaza kako kod AS i PsA postoji veći rizik kardiovaskularnih poremećaja u odnosu na opću populaciju (118). Povećan rizik je dijelom pripisiv tradicionalnim rizičnim faktorima, poput hipertenzije, dislipidemije i pretilosti, a dijelom kroničnoj sistemske upali koja vjerojatno pridonosi ubrzanom aterosklerozi (118). Zbog tih razloga, iznimno je bitan pozitivan učinak TA na kardiovaskularno zdravlje u SpA, koja je prepoznata kao iznimno bitan čimbenik prevencije tih stanja. Tjelesna aktivnost, posebno aerobna aktivnost i vježbe s opterećenjem, mogu djelovati na smanjenje rizičnih čimbenika, povećanjem nemasne mase tijela (119), smanjenjem sistemske upale posrednim djelovanjem

miokina, poboljšanjem funkcije endotela, smanjenjem tlaka i poboljšanjem lipidnog profila (120). Respiratorna funkcija je također pokazala pozitivnu korelaciju sa duljom linijom hoda tijekom 6 minuta, što ukazuje na važan učinak aerobnih vježbi (121). Studija Sveaas i sur. (122) pokazalo je kako TA koja uključuje kardiorespiratorni trening i vježbe snaženja može smanjiti upalu, aktivnost bolesti, radiografsko oštećenje zglobova i ublažiti simptome poput boli i umora. Roger-Silva i sur. (123) u studiji o učinku vježbi s opterećenjem na funkcionalni kapacitet bolesnika s PsA, zaključili su kako te vježbe dovode do povećanja snage i smanjenja aktivnosti bolesti (BASDAI) u odnosu na bolesnike koji ne vježbaju. Druga dva istraživanja Sveaas i sur. (124, 125) pokazala su kako visokointenzivna tjelesna aktivnost i vježbanje, uz pozitivne kardiovaskularne učinke, također smanjuju aktivnost bolesti, bol u vratu, leđima, kukovima i na periferiji, jutarnju zakočenost i umor, ali i san i raspoloženje. Tjelesna aktivnost može biti korisna u očuvanju mineralne gustoće kosti i prevenciji osteoporoze kod bolesnika koji boluju od SpA, budući da istraživanja pokazuju prevalenciju smanjene gustoće kosti nakon 10 godina trajanja AS u iznosu od 54% (126). Često se ističe i moguće štetno djelovanje prekomjerne tjelesne aktivnosti zbog biomehaničkog stresa i njegove uloge u patofiziologiji SpA. Ipak dokazi koji postoje ne govore u prilog štetnog djelovanja tjelesne aktivnosti u slobodno vrijeme i terapijskih vježbi, već upravo suprotno. Štetno djelovanje biomehaničkog stresa najizraženije je kod nekih zanimanja kod kojih dolazi do učestalog saginjanja, okretanja, vibracija cijelog tijela, što je povezano s razvojem aksijalnog spondiloartritisa i zanimanja kod kojih dolazi do repetitivnih pokreta rukama, brzih kontinuiranih kretnji prstima i ozljeda, što je povezano s razvojem perifernog spondiloartritisa (127). Trudnoća, iz istih razloga moguće negativno djeluje na oba podtipa SpA (127).

#### **6.4. Fizikalna terapija u liječenju spondiloartritisa**

Primjena fizikalne terapije u liječenju SpA opće je prihvaćen i dokazano koristan modalitet liječenja, kako za rani, tako i za kasni stadij SpA (128, 129). Ipak zbog nedovoljne količine i kvalitete studija, dokazi za njenu primjenu znatno su slabiji od onih za farmakološku terapiju. Studije iz kojih se dokazi pokušavaju objediniti često pokazuju značajnu



heterogenost, kako u primjeni mjera, tako i u metodici i određivanju pozitivnih ishoda, a često uključuju i premalen broj ispitanika. Stoga je čvrste dokaze, jasne protokole i preporuke vrlo teško predstaviti. Također, većina postojećih istraživanja usmjerena je na fizikalnu terapiju kod AS, dok za ostale bolesti iz skupine postoji vrlo malo izvora te se stoga i ovaj pregled odnosi prije svega na AS, s potencijalnom primjenom na ostale SpA.

Na početku fizikalne terapije, prije svega bi trebalo odrediti vrstu, frekvenciju, trajanje i intenzitet terapije, imajući na umu stadij i težinu bolesti, kao i osnovne poteškoće s kojima se bolesnik susreće, te prema tome individualno prilagoditi terapiju ovisno o aktivnosti bolesti i pacijentovu funkcionalnom statusu (129). Važno je obratiti pažnju na potencijale kontraindikacije i komplikacije, kako ne bismo naštetili bolesniku (105, 130). Tijekom cijelog trajanja primjene terapijskih vježbi, bolesnika bi trebalo monitorirati i tražiti povratne informacije o subjektivnom doživljaju vježbe (131). Važno je, u svrhu osiguranja adherencije i suradljivosti, upozoriti bolesnika da se nakon prvih primjena fizikalne terapije bol može pojačati (132), ali će taj fenomen s vremenom nestati, te će ukupni rezultat biti smanjenje boli i poboljšanje općeg stanja. U liječenju SpA primjenjuju se svi tipovi terapijskih vježbi, a njihova primjena može biti individualna, grupna, a može uključivati i primjenu vode, topline i farmakoloških pripravaka.

Vježbe opsega pokreta, naročito one za mobilizaciju kralježnice od presudnog su značaja za liječenje SpA (133). Vježbe mobilnosti za periferne zglobove i prsni koš također su prioritet (105). Bitan dio optimalnog i balansirano programa vježbanja i rehabilitacije su i vježbe istezanja, snaženja i aerobne vježbe. U svim modalitetima vježbanja bitno je usmjeriti se na strukture najčešće zahvaćene bolešću. Tako je u vježbama opsega pokreta najvažnije mobilizirati kralježnicu, povećavajući time tonus i snagu ekstenzora trupa (m. erector spinae), te istežući fleksore trupa. Ne smije se zaboraviti uključiti vježbe pokretljivosti prsnoga koša, korijenskih i perifernih zglobova. Kao vježbe disanja mogu se upotrijebiti i aktivnosti poput pjevanja ili sviranja puhačkih instrumenata (105). Tijekom vježba istezanja pozornost se usmjerava na skraćene mišiće, od kojih su najčešći sternokleidomastoidni, trapeziusi, aduktori i fleksori ramenog obruča i kuka, mišići stražnje lože natkoljenice i gastroknemiusi (105), pokušavajući povećati opseg pokreta i ispraviti držanje. U cilju poboljšanja vježbi istezanja, često se prije ili za vrijeme izvođenja

primjenjuje i toplina. U provedbi vježbi snaženja najbitnije je usmjeriti se na jačanje antigravitacijskih mišićnih grupa, ekstenzore vratne, prsne i slabinske kralježnice te gluteuse (105). Novija istraživanja Sveaas i sur. ističu važnost visokointenzivnog treninga izdržljivosti i snage, zbog pozitivnog učinka na kardiovaskularne rizike, koji čine bitan faktor u prognozi SpA, ali i zbog pozitivnog učinka na aktivnost bolesti mjerenu BASDAI i ASDAS (124, 134). Aerobne vježbe vrlo su korisne na početku bolesti kada mogu dovesti do smanjenja boli i ukočenosti, ali i u razvijenoj bolesti, kada pretjerano istezanje i visokointenzivni treninzi mogu biti štetni (129). Osim toga, imaju pozitivan učinak na kardiovaskularni sustav, mobiliziraju zglobove, pomažu u regulaciji težine, pomažu u prevenciji nekih kroničnih bolesti. Aerobne vježbe dobro je isplanirati kao dio rekreativnih aktivnosti plivanja, šetnji, trčanja kao način poticanja izvan-terapijske tjelesne aktivnosti. Terapijske vježbe u vodi popularan su način liječenja raznih muskuloskeletnih stanja, a uključuju hidrokineziterapiju i balneoterapiju. Neka od pozitivnih svojstava vezanih uz vježbe u vodi su: pokreti u vodi su manje bolni od istih pokreta na kopnu, prirodan otpor koji voda pruža pomaže u snaženju mišića može povećati energetske potrošnje i smanjiti mehanički stres na zglobove (135). Također, primjena vode u terapiji može blokirati bolne podražaje na razini kralježničke moždine, djelujući preko mehanoreceptora i termoreceptora (135). Vježbe u vodi koriste se stoga u svrhu poboljšanja cirkulacije, mišićne snage, fleksibilnosti i opsega pokreta, koordinacije, kardiovaskularnog i respiratornog kondicioniranja te za smanjenje boli i mišićnog spazma (105). GPR (Global Postural Reeducation) poseban je oblik terapijskih vježbi koji pretpostavlja postojanje mišićnih lanaca, tj. kontinuuma međusobno povezanih mišića koji čine funkcionalne cjeline (136). Glavni od tih lanaca su stražnji statički lanac i prednji dijafragmatski lanac (136). Prema GPR pretpostavci, patologija nastaje zbog skraćivanja u mišićnim lancima i stoga istezanje skraćenih mišića i kontrakcija antagonista mogu dovesti do posturalne simetrije i smanjiti bol i nesposobnost (136). Ipak djelotvornost te terapijske metode još nije službeno potvrđena, jer istraživanja zasad pokazuju oprečne rezultate (136). Pilates se prema istraživanju Altan i sur. (137) pokazao korisnim u poboljšanju funkcionalnog kapaciteta mjenog BASFI skalom, prije svega pozitivnim učinkom na fleksibilnost i povećanjem opsega pokreta. Druga studija koja je istraživala učinak multimodalnog treninga koji je uključivao pilates, McKenzie i Heckscher vježbe, pronašla je znatna

poboljšanja u domeni boli, pokretljivosti lumbalne kralježnice, BASFI, BASDAI i BASMI indeksa te poboljšanje plućne funkcije kod sudionika koji su pohađali spomenuti program, naspram kontrole grupe (138). Prema nekim novijim istraživanjima, TNF- $\alpha$  inhibitori imaju značajan učinak na poboljšanje funkcije, mobilnosti i kvalitete života (139, 140). Posebno su u ovom slučaju zanimljivi učinci na poboljšanje funkcionalnog kapaciteta, pokretljivosti zglobova, povećanju izdržljivosti i pozitivnog učinka na kardiopulmonalno zdravlje (139, 140). Meta-analiza iz 2015. pokazala je veću korist od istovremene kombinirane primjene TNF- $\alpha$  inhibitorima i terapijskih vježbi, naspram izolirane primjene TNF- $\alpha$  inhibitora, u redukciji BASDAI i BASMAI indeksa (141).

## **6.5. Preporuke i zaključci studija o kineziterapiji kod spondiloartritisa**

Objavljeno je više preglednih članaka, meta-analiza i preporuka o koristi, načinu primjene i usporedbi različitih terapijskih opcija u SpA (129, 131, 133, 142-145).

EULAR-ove opće preporuke iz 2018. za tjelesnu aktivnost kod upalnih artritisa i osteoartritisa (145) ističu četiri glavna načela: tjelesna aktivnost je dio općeg koncepta optimizacije kvalitete života vezane uz zdravlje, tjelesna aktivnost ima zdravstvene koristi u SpA (među ostalima), glavne preporuke tjelesne aktivnosti koje uključuju četiri domene (kardiorespiratorna kondicija, mišićna snaga, fleksibilnost i neuromotorna svojstva) su primjenjive za ljude sa SpA (među ostalima), planiranje tjelesne aktivnosti zahtjeva suradnju između davatelja zdravstvenih usluga i bolesnika. Također ističu deset glavnih preporuka o tjelesnoj aktivnosti kod ljudi sa upalnim artritisa i osteoartritisom.

Cochrane pregled fizioterapeutskih intervencija za AS iz 2008. (133) i programa vježbanja iz 2019. (144) donose slične zaključke. U pogledu usporedbe terapijskih vježbi s izostankom intervencije, terapijske vježbe blago popravljaju funkciju (mjereno BASFI skalom, 13% apsolutno smanjenje), blago smanjuju aktivnost bolesti (mjereno BASDAI skalom, 9% apsolutno smanjenje) i mogu smanjiti bol (mjereno VAS skalom, 21% apsolutno smanjenje) (144). Učinak na spinalnu pokretljivost (mjereno BASMI skalom,

apsolutno smanjenje 7%) i umor (mjereno VAS skalom, apsolutno smanjenje 14%) nisu do kraja jasni i razina dokaza je vrlo niska (144). U usporedbi sa uobičajenom njegovom (fizioterapija, lijekovi ili samo-liječenje), terapijske vježbe imaju malen ili nikakav učinak na tjelesnu funkciju, bol i aktivnost bolesti, dok učinci na spinalnu pokretljivost nisu jasni (144). Ukupno, zaključeno je da su individualni programi vježbanja kod kuće bolji od izostanka intervencije (133). Zaključeno je kako je nadzirana grupna terapija bolja od individualne kućne i kako je kombinirana bolnička fizioterapija praćena grupnom fizioterapijom bolja od same grupne fizioterapije (133). U pogledu usporedbe terapijskih vježba u vodi i fizioterapije, nije pronađena značajna razlika, ali se preporuča uključivanje terapijskih vježba u vodi u program liječenja (133).

Unatoč velikoj heterogenosti i različitoj kvaliteti članaka, dokazi za korisne učinke kineziterapije kod SpA su konzistentne. Ipak, trebalo bi provesti daljnja i kvalitetnija istraživanja kako bi se mogli donijeti čvrsti dokazi, jasne preporuke i smjernice specifičnih terapijskih vježbi.

## **7. ZAHVALE**

Zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc. Porinu Periću na mentorstvu, iskazanom povjerenju i pruženoj prilici za suradnju na izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem dragom Bogu što me pratio tijekom cijelog mog života i vodio svojim stazama.

Velika zahvala i mojoj supruzi Marti, mojim roditeljima Denisu i Mirjani, bratu Luki i sestri Dori i ostaloj obitelji koji su bili moja potpora, motivacija i utjeha za vrijeme cijelog studija.

Topla zahvala i svim prijateljima s kojima sam dijelio radost studija i profesorima koji su se trudili prenijeti mi potrebno znanje.

## 8. LITERATURA

1. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ*. 2006 Mar 14;174(6):801-9. doi: 10.1503/cmaj.051351.
2. Warburton DE, Bredin SS. Reflections on Physical Activity and Health: What Should We Recommend? *Can J Cardiol*. 2016 Apr;32(4):495-504. doi: 10.1016/j.cjca.2016.01.024. Epub 2016 Mar 17.
3. World Health Organization. *Global Recommendations on Physical Activity for Health*. Geneva: World Health Organization, 2010.
4. van Tubergen A, Weber U. Diagnosis and classification in spondyloarthritis: identifying a chameleon. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Mar 27;8(5):253-61. doi: 10.1038/nrrheum.2012.33.
5. Firestein, Gary S., Sherine E. Gabriel, Iain B. McInnes, and James R. O'Dell i sur., ur. *Kelley and Firestein's textbook of rheumatology*. 10. izd., Philadelphia; ELSEVIER; 2017.
6. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011 Jun 18;377(9783):2127-37. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60071-8.
7. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J i sur. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233. Epub 2009 Mar 17. Erratum in: *Ann Rheum Dis*. 2019 Jun;78(6):e59.
8. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT i sur. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):25-31. doi: 10.1136/ard.2010.133645. Epub 2010 Nov 24.
9. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 1985 Mar-Apr;100(2):126-31.

10. Campbell N., De Jesus S., Prapavessis H. (2013) Physical Fitness. In: Gellman M.D., Turner J.R. (eds) Encyclopedia of Behavioral Medicine. Springer, New York, NY. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9\\_1167](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9_1167)
11. Kellgren JH, Jeffrey MR, Ball J. The Epidemiology of Chronic Rheumatism. Oxford, England: Blackwell Scientific Publications 1963.; str. 326– 27 .
12. Bennett PH, Burch TA. Population studies of the rheumatic diseases. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation; 1968. str. 305.
13. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1974 Sep;53(5):343-64. doi: 10.1097/00005792-197409000-00002.
14. Wright V. Seronegative polyarthritis: a unified concept. *Arthritis Rheum*. 1978 Jul-Aug;21(6):619-33. doi: 10.1002/art.1780210603.
15. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA*. 1977 Jun 13;237(24):2613-4.
16. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361-8. doi: 10.1002/art.1780270401.
17. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critères de classification des spondylarthropathies [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1990 Feb;57(2):85-9.
18. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, Cats A, Dijkmans B, Olivieri I, Pasero G, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991 Oct;34(10):1218-27. doi: 10.1002/art.1780341003. PMID: 1930310.
19. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55-78. doi: 10.1016/0049-0172(73)90035-8.
20. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665-73. doi: 10.1002/art.21972.

21. François RJ, Eulderink F, Bywaters EG. Commented glossary for rheumatic spinal diseases, based on pathology. *Ann Rheum Dis*. 1995 Aug;54(8):615-25. doi: 10.1136/ard.54.8.615.
22. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Aug;38(3):441-76. doi: 10.1016/j.rdc.2012.09.003.
23. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet*. 1973 Apr 28;1(7809):904-7. doi: 10.1016/s0140-6736(73)91360-3.
24. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med*. 1973 Apr 5;288(14):704-6. doi: 10.1056/NEJM197304052881403.
25. Bhatia K, Prasad ML, Barnish G, Koki G. Antigen and haplotype frequencies at three human leucocyte antigen loci (HLA-A, -B, -C) in the Pawaia of Papua New Guinea. *Am J Phys Anthropol*. 1988 Mar;75(3):329-40. doi: 10.1002/ajpa.1330750304.
26. Gofton JP, Chalmers A, Price GE, Reeve CE. HL-A 27 and ankylosing spondylitis in B.C. Indians. *J Rheumatol*. 1984 Oct;11(5):572-3.
27. Reveille JD, Hirsch R, Dillon CF, Carroll MD, Weisman MH. The prevalence of HLA-B27 in the US: data from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009. *Arthritis Rheum*. 2012 May;64(5):1407-11. doi: 10.1002/art.33503.
28. Hukuda S, Minami M, Saito T, Mitsui H, Matsui N, Komatsubara Y i sur. Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. *J Rheumatol*. 2001 Mar;28(3):554-9.
29. Mustafa KN, Hammoudeh M, Khan MA. HLA-B27 Prevalence in Arab Populations and Among Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol*. 2012 Aug;39(8):1675-7. doi: 10.3899/jrheum.120403. Epub 2012 Jul 1.
30. Glasnović M. Epidemiologija spondiloartritisa [Epidemiology of spondylarthritides]. *Reumatizam*. 2011;58(2):24-35. Croatian.
31. Mathieu A, Paladini F, Vacca A, Cauli A, Fiorillo MT, Sorrentino R. The interplay between the geographic distribution of HLA-B27 alleles and their role in infectious



- and autoimmune diseases: a unifying hypothesis. *Autoimmun Rev.* 2009 Mar;8(5):420-5. doi: 10.1016/j.autrev.2009.01.003. Epub 2009 Feb 26.
32. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Apr;53(4):650-7. doi: 10.1093/rheumatology/ket387. Epub 2013 Dec 9.
33. Bakland G, Nossent HC. Epidemiology of spondyloarthritis: a review. *Curr Rheumatol Rep.* 2013 Sep;15(9):351. doi: 10.1007/s11926-013-0351-1.
34. Hmamouchi I, Bahiri R, Hajjaj-Hassouni N. Clinical and radiological presentations of late-onset spondyloarthritis. *ISRN Rheumatol.* 2011;2011:840475. doi: 10.5402/2011/840475. Epub 2011 Mar 20.
35. Baumberger H, Khan M. Gradual progressive change to equal prevalence of ankylosing spondylitis among males and females in Switzerland: data from the swiss ankylosing spondylitis society (SVMB) [abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2017.
36. Sieper J, van der Heijde D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum.* 2013 Mar;65(3):543-51. doi: 10.1002/art.37803.
37. Rusman T, van Vollenhoven RF, van der Horst-Bruinsma IE. Gender Differences in Axial Spondyloarthritis: Women Are Not So Lucky. *Curr Rheumatol Rep.* 2018 May 12;20(6):35. doi: 10.1007/s11926-018-0744-2.
38. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL i sur. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum.* 1997 Oct;40(10):1823-8. doi: 10.1002/art.1780401015.
39. Brown MA, Pile KD, Kennedy LG, Calin A, Darke C, Bell J i sur. HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom. *Ann Rheum Dis.* 1996 Apr;55(4):268-70. doi: 10.1136/ard.55.4.268.
40. Ronneberger M, Schett G. Pathophysiology of spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2011 Oct;13(5):416-20. doi: 10.1007/s11926-011-0202-x.
41. Reveille JD. Genetics of spondyloarthritis--beyond the MHC. *Nat Rev Rheumatol.* 2012 Apr 10;8(5):296-304. doi: 10.1038/nrrheum.2012.41.

42. Robinson WP, van der Linden SM, Khan MA, Rentsch HU, Cats A, Russell A, Thomson G. HLA-Bw60 increases susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27+ patients. *Arthritis Rheum.* 1989 Sep;32(9):1135-41. doi: 10.1002/anr.1780320912.
43. Wellcome Trust Case Control Consortium; Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC), Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, Deloukas P, Duncanson A, et al.; Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet.* 2007 Nov;39(11):1329-37. doi: 10.1038/ng.2007.17. Epub 2007 Oct 21.
44. Evans DM, Spencer CC, Pointon JJ, Su Z, Harvey D, Kochan G, Oppermann U, et al.; Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC); Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2). Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet.* 2011 Jul 10;43(8):761-7. doi: 10.1038/ng.873.
45. Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC), Reveille JD, Sims AM, Danoy P, Evans DM, Leo P, Pointon JJ, Jin R, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010 Feb;42(2):123-7. doi: 10.1038/ng.513. Epub 2010 Jan 10.
46. Pointon JJ, Harvey D, Karaderi T, Appleton LH, Farrar C, Stone MA, et al. The chromosome 16q region associated with ankylosing spondylitis includes the candidate gene tumour necrosis factor receptor type 1-associated death domain (TRADD). *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):1243-6. doi: 10.1136/ard.2009.115147. Epub 2009 Oct 22.
47. Zinovieva E, Bourgain C, Kadi A, Letourneur F, Izac B, Said-Nahal R, et al. Comprehensive linkage and association analyses identify haplotype, near to the TNFSF15 gene, significantly associated with spondyloarthritis. *PLoS Genet.* 2009 Jun;5(6):e1000528. doi: 10.1371/journal.pgen.1000528. Epub 2009 Jun 19.
48. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017 Mar 9;376(10):957-970. doi: 10.1056/NEJMra1505557. Erratum in: *N Engl J Med.* 2017 May 25;376(21):2097.

49. Thorarensen SM, Lu N, Ogdie A, Gelfand JM, Choi HK, Love TJ. Physical trauma recorded in primary care is associated with the onset of psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Mar;76(3):521-525. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209334. Epub 2016 Jul 25.
50. Said-Nahal R, Miceli-Richard C, D'Agostino MA, Dernis-Labous E, Berthelot JM, Duché A i sur.; Groupe Français d'Etude Génétique des Spondylarthropathies. Phenotypic diversity is not determined by independent genetic factors in familial spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 2001 Dec;45(6):478-84. doi: 10.1002/1529-0131(200112)45:6<478::aid-art372>3.0.co;2-i.
51. Taurog JD, Dorris ML, Satumtira N, Tran TM, Sharma R, Dressel R i sur. Spondylarthritis in HLA-B27/human beta2-microglobulin-transgenic rats is not prevented by lack of CD8. *Arthritis Rheum.* 2009 Jul;60(7):1977-84. doi: 10.1002/art.24599.
52. Kollnberger S, Bird LA, Roddis M, Hacquard-Bouder C, Kubagawa H, Bodmer HC i sur. HLA-B27 heavy chain homodimers are expressed in HLA-B27 transgenic rodent models of spondyloarthritis and are ligands for paired Ig-like receptors. *J Immunol.* 2004 Aug 1;173(3):1699-710. doi: 10.4049/jimmunol.173.3.1699.
53. Mear JP, Schreiber KL, Münz C, Zhu X, Stevanović S, Rammensee HG i sur. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *J Immunol.* 1999 Dec 15;163(12):6665-70.
54. Smith JA, Colbert RA. Review: The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Feb;66(2):231-41. doi: 10.1002/art.38291.
55. Baeten D, Baraliakos X, Braun J, Sieper J, Emery P, van der Heijde D i sur. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013 Nov 23;382(9906):1705-13. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61134-4. Epub 2013 Sep 13. Erratum in: *Lancet.* 2014 May 3;383(9928):1548.
56. Poddubnyy D, Hermann KG, Callhoff J, Listing J, Sieper J. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week,

- prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis.* 2014 May;73(5):817-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204248.
57. Breban M, Beaufrère M, Glatigny S. The microbiome in spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019 Dec;33(6):101495. doi: 10.1016/j.berh.2020.101495.
58. Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 Jul 9;1:15013. doi: 10.1038/nrdp.2015.13.
59. Renson T, Carron P, De Craemer AS, Deroo L, de Hooge M, Krabbe S i sur. Axial involvement in patients with early peripheral spondyloarthritis: a prospective MRI study of sacroiliac joints and spine. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jan;80(1):103-108. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218480.
60. Vlaeyen JWS, Maher CG, Wiech K, Van Zundert J, Meloto CB, Diatchenko L, Battié MC, Goossens M, Koes B, Linton SJ. Low back pain. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Dec 13;4(1):52. doi: 10.1038/s41572-018-0052-1.
61. Braun J, Inman R. Clinical significance of inflammatory back pain for diagnosis and screening of patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jul;69(7):1264-8. doi: 10.1136/ard.2010.130559.
62. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E i sur. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):784-8. doi: 10.1136/ard.2008.101501. Epub 2009 Jan 15.
63. Dougados M, Etcheto A, Molto A, Alonso S, Bouvet S, Daurès JP i sur.; DESIR cohort. Clinical presentation of patients suffering from recent onset chronic inflammatory back pain suggestive of spondyloarthritis: The DESIR cohort. *Joint Bone Spine.* 2015 Oct;82(5):345-51. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.02.006. Epub 2015 Jul 16.
64. Gladman DD, Helliwell P, Mease PJ, Nash P, Ritchlin C, Taylor W. Assessment of patients with psoriatic arthritis: a review of currently available measures. *Arthritis Rheum.* 2004 Jan;50(1):24-35. doi: 10.1002/art.11417.

65. Queiro R, Tejón P, Coto P, Alonso S, Alperi M, Sarasqueta C i sur. Clinical differences between men and women with psoriatic arthritis: relevance of the analysis of genes and polymorphisms in the major histocompatibility complex region and of the age at onset of psoriasis. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:482691. doi: 10.1155/2013/482691. Epub 2013 Apr 16.
66. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2(Suppl 2):ii14-7. doi: 10.1136/ard.2004.032482.
67. Perić P. Novosti u medikamentoznom liječenju spondiloartritisa. *Fizikalna i rehabilitacijska medicina* [Internet]. 2007; 21(1-2):104-110. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/129212>
68. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Jun;42(6):778-83. doi: 10.1093/rheumatology/keg217. Epub 2003 Mar 14.
69. Rodríguez-Reyna TS, Martínez-Reyes C, Yamamoto-Furusho JK. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2009 Nov 28;15(44):5517-24. doi: 10.3748/wjg.15.5517.
70. Rodríguez-Reyna TS, Martínez-Reyes C, Yamamoto-Furusho JK. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2009 Nov 28;15(44):5517-24. doi: 10.3748/wjg.15.5517.
71. Gravallesse EM, Kantrowitz FG. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1988 Jul;83(7):703-9.
72. Salvarani C, Fries W. Clinical features and epidemiology of spondyloarthritides associated with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2009 May 28;15(20):2449-55. doi: 10.3748/wjg.15.2449.
73. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2006 Aug 14;12(30):4819-31. doi: 10.3748/wjg.v12.i30.4819.
74. Lambert RG, Bakker PA, van der Heijde D, Weber U, Rudwaleit M, Hermann KG i sur. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis:

- update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis.* 2016 Nov;75(11):1958-1963. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208642. Epub 2016 Jan 14.
75. Zeidler H, Amor B. The Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general: the spondyloarthritis concept in progress. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan;70(1):1-3. doi: 10.1136/ard.2010.135889.
76. Akkoc N, Khan MA. ASAS classification criteria for axial spondyloarthritis: time to modify. *Clin Rheumatol.* 2016 Jun;35(6):1415-23. doi: 10.1007/s10067-016-3261-6. Epub 2016 Apr 19.
77. van der Linden S, Akkoc N, Brown MA, Robinson PC, Khan MA. The ASAS Criteria for Axial Spondyloarthritis: Strengths, Weaknesses, and Proposals for a Way Forward. *Curr Rheumatol Rep.* 2015 Sep;17(9):62. doi: 10.1007/s11926-015-0535-y.
78. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994 Dec;21(12):2286-91.
79. Machado P, van der Heijde D. How to measure disease activity in axial spondyloarthritis? *Curr Opin Rheumatol.* 2011 Jul;23(4):339-45. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283470f23.
80. Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé R, Dougados M, van der Linden S, Mielants H i sur. Measuring disease activity in ankylosing spondylitis: patient and physician have different perspectives. *Rheumatology (Oxford).* 2005 Jun;44(6):789-95. doi: 10.1093/rheumatology/keh595. Epub 2005 Mar 9.
81. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J i sur.; Assessment of SpondyloArthritis international Society. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jan;68(1):18-24. doi: 10.1136/ard.2008.094870. Epub 2008 Jul 14.
82. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, van der Heijde D; Assessment of SpondyloArthritis international Society. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states

- and improvement scores. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan;70(1):47-53. doi: 10.1136/ard.2010.138594. Epub 2010 Nov 10.
83. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J i sur.; Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Dec;68(12):1811-8. doi: 10.1136/ard.2008.100826. Epub 2008 Dec 5.
84. Bobek D, Žagar I, Kovač Durmiš K, Perić P, Ćurković B, Babić-Naglić Đ. Ocjena aktivnosti ankilozantnog spondilitisa primjenom BASDAI i ASDAS instrumenta. *Reumatizam [Internet].* 2012;59(1):5-10. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/124377>
85. McAllister K, Goodson N, Warburton L, Rogers G. Spondyloarthritis: diagnosis and management: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2017 Mar 1;356:j839. doi: 10.1136/bmj.j839.
86. McVeigh CM, Cairns AP. Diagnosis and management of ankylosing spondylitis. *BMJ.* 2006 Sep 16;333(7568):581-5. doi: 10.1136/bmj.38954.689583.DE.
87. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar;48-49:128-33. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.015. Epub 2014 Feb 16.
88. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA i sur.; European League Against Rheumatism (EULAR). EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jul;74(7):1327-39. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206971. Epub 2015 Apr 2.
89. Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J, Spiller I, Song IH, Rudwaleit M, Sieper J. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis.* 2012 Dec;71(12):1998-2001. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201945. Epub 2012 Aug 21.
90. van Tubergen A, Heuft-Dorenbosch L, Schulpen G, Landewé R, Wijers R, van der Heijde D, van Engelsehoven J, van der Linden S. Radiographic assessment of

- sacroiliitis by radiologists and rheumatologists: does training improve quality? *Ann Rheum Dis.* 2003 Jun;62(6):519-25. doi: 10.1136/ard.62.6.519.
91. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet.* 2017 Jul 1;390(10089):73-84. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4. Epub 2017 Jan 20.
  92. Molto A, Sieper J. Peripheral spondyloarthritis: Concept, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018 Jun;32(3):357-368. doi: 10.1016/j.berh.2019.02.010. Epub 2019 Mar 2.
  93. Carron P, De Craemer AS, Van den Bosch F. Peripheral spondyloarthritis: a neglected entity-state of the art. *RMD Open.* 2020 May;6(1):e001136. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001136.
  94. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A i sur. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):978-991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. Epub 2017 Jan 13.
  95. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA i sur. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019 Oct;71(10):1285-1299. doi: 10.1002/acr.24025. Epub 2019 Aug 21.
  96. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD i sur. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018 Jan;77(1):3-17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734. Epub 2017 Jul 6. Erratum in: *Ann Rheum Dis.* 2018 Mar;77(3):472.
  97. Song IH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 2008 Apr;58(4):929-38. doi: 10.1002/art.23275.
  98. Grazio S, Novak S, Laktašić-Žerjavić N, Anić B, Babić-Naglić Đ, Grubišić F i sur. Prijedlog preporuka Hrvatskog reumatološkog društva za liječenje odraslih bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom i psorijatičnim artritisom biološkim



- lijekovima i ciljanim sintetskim molekulama, 2017.. Reumatizam [Internet]. 2017; 64(2):0-0. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/198810>
99. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, Clark M, Calderon C, Wang Y i sur. Three Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Feb;71(2):258-270. doi: 10.1002/art.40728. Epub 2018 Dec 29.
100. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M i sur. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6): 700-712. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.
101. Rosenbaum JT, Pisenti L, Park Y, Howard RA. Insight into the Quality of Life of Patients with Ankylosing Spondylitis: Real-World Data from a US-Based Life Impact Survey. *Rheumatol Ther*. 2019 Sep;6(3):353-367. doi: 10.1007/s40744-019-0160-8. Epub 2019 May 20.
102. Paluska SA, Schwenk TL. Physical activity and mental health: current concepts. *Sports Med*. 2000 Mar;29(3):167-80. doi: 10.2165/00007256-200029030-00003.
103. Grazio S, Grubišić F, Nemčić T, Matijević V, Skala H. Pouzdanost i valjanost hrvatske inačice Bath funkcijskog indeksa za ankilozantni spondilitis (BASFI) i Bath indeksa aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis (BASDAI) u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. *Reumatizam [Internet]*. 2009; 56(2):63-76. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/125207>
104. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. The Cochrane review of physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2005 Oct;32(10):1899-906.
105. Grazio S. Nefarmakološko liječenje bolesnika sa spondiloartropatijama. *Reumatizam [Internet]*. 2011.;58(2):69-84. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/124410>
106. Martins NA, Furtado GE, Campos MJ, Leitão JC, Filaire E, Ferreira JP. Exercise and ankylosing spondylitis with New York modified criteria: a systematic review of controlled trials with meta-analysis. *Acta Reumatol Port*. 2014 Oct-Dec;39(4):298-308.

107. van Genderen S, van den Borne C, Geusens P, van der Linden S, Boonen A, Plasqui G. Physical functioning in patients with ankylosing spondylitis: comparing approaches of experienced ability with self-reported and objectively measured physical activity. *J Clin Rheumatol*. 2014 Apr;20(3):133-7. doi: 10.1097/RHU.0000000000000086.
108. Fabre S, Molto A, Dadoun S, Rein C, Hudry C, Kreis S i sur. Physical activity in patients with axial spondyloarthritis: a cross-sectional study of 203 patients. *Rheumatol Int*. 2016 Dec;36(12):1711-1718. doi: 10.1007/s00296-016-3565-5.
109. Haglund E, Bergman S, Petersson IF, Jacobsson LT, Strömbeck B, Bremander A. Differences in physical activity patterns in patients with spondylarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Dec;64(12):1886-94. doi: 10.1002/acr.21780. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Mar;65(3):492.
110. Manning VL, Hurley MV, Scott DL, Bearne LM. Are patients meeting the updated physical activity guidelines? Physical activity participation, recommendation, and preferences among inner-city adults with rheumatic diseases. *J Clin Rheumatol*. 2012 Dec;18(8):399-404. doi: 10.1097/RHU.0b013e3182779cb6.
111. Swinnen TW, Scheers T, Lefevre J, Dankaerts W, Westhovens R, de Vlam K. Physical activity assessment in patients with axial spondyloarthritis compared to healthy controls: a technology-based approach. *PLoS One*. 2014 Feb 28;9(2):e85309. doi: 10.1371/journal.pone.0085309.
112. O'Dwyer T, Rafferty T, O'Shea F, Gissane C, Wilson F. Physical activity guidelines: is the message getting through to adults with rheumatic conditions? *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Oct;53(10):1812-7. doi: 10.1093/rheumatology/keu177. Epub 2014 May 14.
113. Fongen C, Halvorsen S, Dagfinrud H. High disease activity is related to low levels of physical activity in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2013 Dec;32(12):1719-25. doi: 10.1007/s10067-013-2320-5.
114. Fongen C, Sveaas SH, Dagfinrud H. Barriers and Facilitators for Being Physically Active in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Cross-sectional Comparative Study. *Musculoskeletal Care*. 2015 Jun;13(2):76-83. doi: 10.1002/msc.1088.

115. Brophy S, Cooksey R, Davies H, Dennis MS, Zhou SM, Siebert S. The effect of physical activity and motivation on function in ankylosing spondylitis: a cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Jun;42(6):619-26. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.09.007.
116. Fontaine KR, Bartlett SJ, Heo M. Are health care professionals advising adults with arthritis to become more physically active? *Arthritis Rheum.* 2005 Apr 15;53(2):279-83. doi: 10.1002/art.21073.
117. Coulter EH, McDonald MT, Cameron S, Siebert S, Paul L. Physical activity and sedentary behaviour and their associations with clinical measures in axial spondyloarthritis. *Rheumatol Int.* 2020 Mar;40(3):375-381. doi: 10.1007/s00296-019-04494-3.
118. Liew JW, Ramiro S, Gensler LS. Cardiovascular morbidity and mortality in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018 Jun;32(3):369-389. doi: 10.1016/j.berh.2019.01.002.
119. Plasqui G, Boonen A, Geusens P, Kroot EJ, Starmans M, van der Linden S. Physical activity and body composition in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Jan;64(1):101-7. doi: 10.1002/acr.20566.
120. Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 Feb;11(2):86-97. doi: 10.1038/nrrheum.2014.193.
121. Brambila-Tapia AJ, Rocha-Muñoz AD, Gonzalez-Lopez L, Vázquez-Del-Mercado M, Salazar-Páramo M, Dávalos-Rodríguez IP i sur. Pulmonary function in ankylosing spondylitis: association with clinical variables. *Rheumatol Int.* 2013 Sep;33(9):2351-8. doi: 10.1007/s00296-013-2723-2.
122. Sveaas SH, Smedslund G, Hagen KB, Dagfinrud H. Effect of cardiorespiratory and strength exercises on disease activity in patients with inflammatory rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2017 Jul;51(14):1065-1072. doi: 10.1136/bjsports-2016-097149.
123. Roger-Silva D, Natour J, Moreira E, Jennings F. A resistance exercise program improves functional capacity of patients with psoriatic arthritis: a randomized

- controlled trial. *Clin Rheumatol*. 2018 Feb;37(2):389-395. doi: 10.1007/s10067-017-3917-x.
124. Sveaas SH, Bilberg A, Berg IJ, Provan SA, Rollefstad S, Semb AG i sur. High intensity exercise for 3 months reduces disease activity in axial spondyloarthritis (axSpA): a multicentre randomised trial of 100 patients. *Br J Sports Med*. 2020 Mar;54(5):292-297. doi: 10.1136/bjsports-2018-099943.
125. Sveaas SH, Dagfinrud H, Berg IJ, Provan SA, Johansen MW i sur. High-Intensity Exercise Improves Fatigue, Sleep, and Mood in Patients With Axial Spondyloarthritis: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Phys Ther*. 2020 Aug 12;100(8):1323-1332. doi: 10.1093/ptj/pzaa086.
126. van der Weijden MA, Claushuis TA, Nazari T, Lems WF, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2012 Nov;31(11):1529-35. doi: 10.1007/s10067-012-2018-0.
127. Van Mechelen M, Lories R. Spondyloarthritis on the Move: Biomechanical Benefits or Harm. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 Jun 19;22(8):35. doi: 10.1007/s11926-020-00913-8.
128. Mihai B, van der Linden S, de Bie R, Stucki G. Experts' beliefs on physiotherapy for patients with ankylosing spondylitis and assessment of their knowledge on published evidence in the field. Results of a questionnaire among international ASAS members. *Eura Medicophys*. 2005 Jun;41(2):149-53.
129. Flórez García MT, Carmona L, Almodóvar R, Fernández de Las Peñas C, García Pérez F, Pérez Manzanero MÁ i sur. Recommendations for the prescription of physical exercise for patients with spondyloarthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019 Mar-Apr;15(2):77-83. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2017.06.014. Epub 2017 Aug 12.
130. Mundwiler ML, Siddique K, Dym JM, Perri B, Johnson JP, Weisman MH. Complications of the spine in ankylosing spondylitis with a focus on deformity correction. *Neurosurg Focus*. 2008;24(1):E6. doi: 10.3171/FOC/2008/24/1/E6.
131. Millner JR, Barron JS, Beinke KM, Butterworth RH, Chasle BE, Dutton LJ i sur. Exercise for ankylosing spondylitis: An evidence-based consensus statement.

- Semin Arthritis Rheum. 2016 Feb;45(4):411-27. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.08.003. Epub 2015 Aug 18.
132. Vliet Vlieland TP, Li LC. Rehabilitation in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: differences and similarities. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Jul-Aug;27(4 Suppl 55):S171-8.
133. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD002822. doi: 10.1002/14651858.CD002822.pub3.
134. Sveaas SH, Berg IJ, Provan SA, Semb AG, Hagen KB, Vøllestad N i sur. Efficacy of high intensity exercise on disease activity and cardiovascular risk in active axial spondyloarthritis: a randomized controlled pilot study. *PLoS One*. 2014 Sep 30;9(9):e108688. doi: 10.1371/journal.pone.0108688.
135. Bender T, Karagülle Z, Bálint GP, Gutenbrunner C, Bálint PV, Sukenik S. Hydrotherapy, balneotherapy, and spa treatment in pain management. *Rheumatol Int*. 2005 Apr;25(3):220-4. doi: 10.1007/s00296-004-0487-4. Epub 2004 Jul 15.
136. Ferreira GE, Barreto RG, Robinson CC, Plentz RD, Silva MF. Global Postural Reeducation for patients with musculoskeletal conditions: a systematic review of randomized controlled trials. *Braz J Phys Ther*. 2016 Apr 1;20(3):194-205. doi: 10.1590/bjpt-rbf.2014.0153.
137. Altan L, Korkmaz N, Dizdar M, Yurtkuran M. Effect of Pilates training on people with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2012 Jul;32(7):2093-9. doi: 10.1007/s00296-011-1932-9.
138. Roşu MO, Țopa I, Chirieac R, Ancuta C. Effects of Pilates, McKenzie and Heckscher training on disease activity, spinal motility and pulmonary function in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Rheumatol Int*. 2014 Mar;34(3):367-72. doi: 10.1007/s00296-013-2869-y.
139. Çapkın E, Keskin SB, Karkucak M, Ayar A. A prospective clinical investigation of the effects of anti-TNF alpha therapy on exercise capacity in patients with ankylosing spondylitis. *Turk J Med Sci*. 2019 Feb 11;49(1):27-32. doi: 10.3906/sag-1805-291.

140. Yigit S, Sahin Z, Demir SE, Aytac DH. Home-based exercise therapy in ankylosing spondylitis: short-term prospective study in patients receiving tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Rheumatol Int.* 2013 Jan;33(1):71-7. doi: 10.1007/s00296-011-2344-6. Epub 2012 Jan 5.
141. Liang H, Li WR, Zhang H, Tian X, Wei W, Wang CM. Concurrent Intervention With Exercises and Stabilized Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy Reduced the Disease Activity in Patients With Ankylosing Spondylitis: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015 Dec;94(50):e2254. doi: 10.1097/MD.0000000000002254.
142. Pécourneau V, Degboé Y, Barnetche T, Cantagrel A, Constantin A, Ruysse-Witrand A. Effectiveness of Exercise Programs in Ankylosing Spondylitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018 Feb;99(2):383-389.e1. doi: 10.1016/j.apmr.2017.07.015. Epub 2017 Aug 30.
143. Sharan D, Rajkumar JS. Physiotherapy for Ankylosing Spondylitis: Systematic Review and a Proposed Rehabilitation Protocol. *Curr Rheumatol Rev.* 2017;13(2):121-125. doi: 10.2174/1573397112666161025112750.
144. Regnaud JP, Davergne T, Palazzo C, Roren A, Rannou F, Boutron I, Lefevre-Colau MM. Exercise programmes for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Oct 2;10(10):CD011321. doi: 10.1002/14651858.CD011321.pub2.
145. Rausch Osthoff AK, Niedermann K, Braun J, Adams J, Brodin N, Dagfinrud H i sur. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018 Sep;77(9):1251-1260. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213585. Epub 2018 Jul 11.

## 9. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Zagrebu 18.11.1995. Završio sam Osnovnu školu Vugrovec-Kašina 2010. godine. Iste godine upisao sam XV. gimnaziju u Zagrebu, koju sam završio 2014. s odličnim uspjehom. 2014. upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu. Aktivno se služim engleskim jezikom. Tijekom osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja aktivno sam igrao košarku u „KK Cedevita“ i nekoliko drugih klubova, a tijekom studija sam igrao i za fakultetsku košarkašku ekipu. Tijekom studija sam također bio član HKLD-a i studentskog pjevačkog zbora „Lege Artis“.