

# Utjecaj vježbanja joga na kvalitetu života i pokazatelje upale u bolesnika s reumatoidnim artritismom

---

**Pukšić, Silva**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**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:105:487190>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-13**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Silva Pukšić**

**Utjecaj vježbanja joge na kvalitetu  
života i pokazatelje upale u bolesnika  
s reumatoidnim artritisom**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2021.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Silva Pukšić**

**Utjecaj vježbanja joge na kvalitetu  
života i pokazatelje upale u bolesnika  
s reumatoidnim artritisom**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2021.**

Doktorska disertacija je izrađena u Klinici za unutarnje bolesti, u Zavodu za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju, Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu.

**Voditeljica rada:**

Prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles

*Naham karta*

*Prabhu Dip karta*

*Mahaprabhu Dip karta hi kevalam*

*Om śantih, śantih, śantih*

*Nisam ja taj koji radi*

*Prabhu Dip (kozmička svjetlost –*

*Bog) je taj koji radi*

*Jedino je Mahaprabhu Dip taj koji*

*radi*

*Om mir, mir, mir*

## ZAHVALA

- Mentorici, prof. Jadranki Morović-Vergles za ideju i poticaj da se ovo istraživanje ostvari te profesionalnu pomoć i potporu u njegovoj realizaciji
- Autoru sustava Joga u svakodnevnom životu Višvaguruu Paramhansi Swamiju Mahešvaranandi, koji dugi niz godina nesebično radi na popularizaciji drevne mudrosti joge na svim kontinentima, na praktičnim i primjenjivim znanjima i vještinama joge koje sam usvajala kroz brojna predavanja, seminare, susrete i instruktorske tečajeve i koji su oblikovali ovaj rad kao i moj osobni razvoj
- Bolesnicima koji su pristali sudjelovati u ovom projektu i redovito i s povjerenjem dolazili na vježbanje i predavanja usprkos što im to ponekad zbog prirode bolesti nije bilo lako
- Liječnicima, medicinskim sestrama i administratorici Zavoda za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju koji su projektu rado pomogli na razne načine
- Doc. dr. sc. Dubravki Bobek i djelatnicima Zavoda za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju koji su nam ustupili svoju dvoranu za vježbanje i u čijim smo novouređenim prostorima s poticajnim zidnim porukama mogli vježbati na siguran i bolesnicima prilagođen način
- Mr. sc. Marceli Živković i ing. Biserki Orehovec iz Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku na svesrdnoj pomoći i savjetima oko laboratorijske dijagnostike
- dr. sc. Ani Livun, ing. Katarini Tupek i prof. dr. sc. Rajku Kušecu na pomoći u izradi i tumačenju genomskih analiza
- Tini, Vedrani, Ines T, Swamiju Vivek Puriu i ostalim instruktorima JUSŽ Hrvatska od kojih sam usvajala metode podučavanja joge i čiji satovi su mi i nadalje inspiracija
- Jasni Perić, fotografkinji i instruktorici JUSŽ-a, na predivnim fotografijama s naših satova joge
- mojoj obitelji (majci na osnažujućim i poticajnim porukama i sestri Maji na pomoći u tehničkoj obradi disertacije)
- i dragim kolegama i prijateljima (Joško, Melanie, Zinka, Marko L) na sudjelovanju u istraživanju, savjetima i podršci

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. Reumatoidni artritis .....	1
1.1.1. Rizični čimbenici .....	1
1.1.2. Patogeneza i patofiziologija .....	2
1.1.3. Klinička slika .....	3
1.1.4. Dijagnoza i procjena aktivnosti bolesti .....	3
1.1.4.1. Laboratorijski nalazi .....	3
1.1.4.2. Metode oslikavanja .....	4
1.1.4.3. Dijagnoza bolesti i klasifikacijski kriteriji .....	4
1.1.4.4. Procjena aktivnosti bolesti .....	5
1.1.5. Liječenje RA .....	6
1.1.5.1. Farmakološko liječenje .....	6
1.1.5.2. Fizička aktivnost kao dio terapijskog programa .....	7
1.2. Psihosocijalni aspekt RA .....	8
1.2.1. Poremećaji raspoloženja .....	9
1.2.1.1. Depresivni poremećaj .....	10
1.2.1.2. Anksiozni poremećaj .....	10
1.2.2. Umor .....	10
1.2.2.1. Liječenje umora .....	12
1.2.3. Bol .....	12
1.2.4. Utjecaj stresa na RA .....	14
1.2.5. Kvaliteta života u RA .....	15
1.2.6. Suočavanje s bolesti .....	16
1.3. Povezanost imunološkog i živčanog sustava .....	18
1.3.1. Neuroendokrinologija u patofiziologiji RA .....	20
1.4. Terapije uma i tijela (eng. mind-body) .....	22
1.4.1. Joga .....	22
1.4.2. Mehanizam djelovanja terapija uma i tijela .....	23
1.4.3. Funkcionalna genomika terapija uma i tijela .....	25
1.5. Uvod i znanstveni temelj za istraživanje .....	27
<b>2. HIPOTEZA</b> .....	<b>29</b>
<b>3. CILJEVI RADA</b> .....	<b>30</b>
<b>4. METODE I ISPITANICI</b> .....	<b>31</b>
4.1. Dizajn istraživanja .....	31

4.2.	Novačenje, randomizacija i plan istraživanja .....	31
4.2.1.	Intervencijska skupina .....	32
4.2.2.	Kontrolna skupina .....	32
4.3.	Ispitanici .....	33
4.4.	Mjerni instrumenti .....	33
4.4.1.	Klinička procjena ispitanika .....	33
4.4.2.	Laboratorijska i genomska analiza .....	35
4.5.	Metoda – „Joga u svakodnevnom životu“ .....	37
4.6.	Statistička analiza .....	54
<b>5.</b>	<b>REZULTATI.....</b>	<b>55</b>
5.1.	Novačenje i tijek ispitanika kroz istraživanje.....	55
5.2.	Karakteristike ispitanika.....	57
5.3.	Provedivost istraživanja .....	60
5.4.	Promjene u farmakoterapiji tijekom istraživanja.....	62
5.5.	Sigurnost.....	63
5.6.	Učestalost značajnog stresnog događanja tijekom istraživanja .....	63
5.7.	Primarni klinički cilj istraživanja .....	64
5.8.	Primarni biološki ishod – promjena izražaja proupalnih gena nakon 12 tjedana .....	72
5.9.	Sekundarni klinički ishodi.....	75
5.10.	Sekundarni biološki ishod - hsCRP nakon 12 tjedana.....	80
<b>6.</b>	<b>RASPRAVA .....</b>	<b>82</b>
<b>7.</b>	<b>ZAKLJUČCI.....</b>	<b>91</b>
<b>8.</b>	<b>SAŽETAK.....</b>	<b>92</b>
<b>9.</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>94</b>
<b>10.</b>	<b>POPIS LITERATURE.....</b>	<b>96</b>
<b>11.</b>	<b>ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>107</b>



## POPIS KRATICA

ABL	Abelsonova tirozin kinaza – fuzijski gen tipičan za kroničnu mijeloičnu leukemiju
ACR	(eng. American College of Rheumatology) – Američko reumatološko društvo
ACTH	(eng. Adrenocorticotropic hormone) – adrenokortikotropni hormon
Anti-CCP	protutijela na ciklički citrulinski peptid
AP-1	protein aktivator -1, transkripcijski čimbenik
ATP	adenozin-tri-fosfat
arb.jed	genski izražaj u arbitrarnim jedinicama
BMI	(eng. Body mass index) – indeks tjelesne mase ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )
CI	(eng. Confidence interval) – interval pouzdanosti
CRP	C-reaktivni protein
DAMP	(eng. Damage associated molecular pattern) – uzorak povezan s oštećenjem
DAS28CRP	(eng. Disease activity score with 28 joints and CRP) – skor aktivnosti bolesti s 28 zglobova i CRP-om
$\Delta$ CT	(eng. Difference in threshold cycles) – razlika između rednih brojeva ciklusa lančane reakcije polimeraze u kojima nastupa prag detekcije amplikona, relativna ekspresija određenog gena
DMARD	(eng. Disease-modifying anti-rheumatic drug) – bolest-modificirajući lijek
DNA	deoksiribonukleinska kiselina
EDTA	tip antikoagulantnog sredstva u epruveti za vađenje krvi
ES	(eng. Effect size) – veličina učinka
EQ-5D	(eng. EuroQOL-5 dimensional scale) – 5-dimenzionalna ljestvica kvalitete života EuroQOL grupe
EULAR	(eng. European League Against Rheumatism) – Europsko reumatološko društvo
FACIT-F	(eng. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-fatigue) – ljestvica za procjenu umora
GEE	(eng. Generalized estimating equations) – statistički model
GR	glukokortikoidni receptor
HADS	(eng. Hospital Anxiety and Depression Scale) – upitnik bolničke anksioznosti i depresivnosti
HAQ	(eng. Health assessment questionnaire) – upitnik procjene zdravstvenog statusa

HLA	(eng. Human leukocyte antigen) – humani leukocitni antigen
HPA	(eng. Hypothalamo-pituitary axis) – os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda
HRV	(eng. Heart-rate variability) – varijabilnost srčanog ritma
hsCRP	(eng. high-sensitivity C-reactive protein) - visoko-osjetljivi CRP
IL	interleukin
IRF	interferonski regulatorni čimbenik, transkripcijski čimbenik
IQR	(eng. Interquartile range) – interkvartilni raspon
ITT	(eng. Intention-to-treat) – statističko načelo namjere liječenja
JAK	Janus-kinaza
MHC	(engl. Major histocompatibility complex) – glavni kompleks tkivne podudarnosti
NSAR	nesteroidni antireumatik
NFκB	(eng. Nuclear factor κB) - nuklearni čimbenik κB, transkripcijski čimbenik
PAMP	(eng. Pathogen-associated molecular pattern) – uzorak povezan sa patogenom
PSS	(eng. Perceived stress scale) – ljestvica doživljenog stresa
RA	reumatoidni artritis
RAID	(eng. rheumatoid arthritis impact of disease) – samoprocjenski upitnik učinka RA
RELA	(eng. Reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A) – član NFκB obitelji transkripcijskih čimbenika
RNA	ribonukleinska kiselina
RF	reumatoidni faktor
qRT-PCR	(eng. Quantitative real-time polymerase chain reaction) – kvantitativna lančana reakcija polimeraze u stvarnom vremenu
SD	standardna devijacija
SE	sedimentacija eritrocita
SF-36	(eng. Short Form 36) – upitnik kvalitete života povezane sa zdravljem
SNS	(eng. Sympathicus nervous system) – simpatički živčani sustav
SŽS	središnji živčani sustav
T2T	(engl. Treat-to-target) – liječenje usmjereno prema zadanom cilju
TNFα	(eng. Tumor necrosis factor alfa) - čimbenik nekroze tumora alfa
VAS	vizualna analogna skala

WHOQOL-BREF (eng. The World health organization quality of life brief version) -  
upitnik kvalitete života Svjetske zdravstvene organizacije

# 1. UVOD

## 1.1. Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis (RA) je kronična sustavna upalna autoimuna bolest primarno karakterizirana zahvaćanjem zglobova. Prevalencija RA u europskoj i sjeverno-američkoj populaciji iznosi između 0,5 - 1% [1]. Najčešće se javlja u dobi 40 - 70 godina, a incidencija je trostruko viša u osoba ženskog spola [2]. Patogeneza bolesti uključuje nasljedne i okolišne čimbenike. Klinička prezentacija može biti raznolika, a bolest osim zglobova može zahvaćati i razne unutarnje organe. Oboljeli također često pate od kroničnog umora i poremećaja raspoloženja što doprinosi otežanom društvenom funkcioniranju [3]. Bolest je obilježena prisustvom specifičnih protutijela na imunoglobulin G (reumatoidni faktor – RF) i citrulinirane proteine (protutijela na ciklički citrulinski peptid, anti-CCP). Prema prisustvu/odsustvu protutijela specifičnih za bolest razlikujemo seropozitivni (~70 - 80%) odnosno seronegativni oblik bolesti [4]. Dugotrajna bolest dovodi do oštećenja zglobova i funkcionalnog ograničenja što uz negativan psihosocijalni aspekt konačno dovodi do značajno smanjene kvalitete života oboljelih.

### 1.1.1. Rizični čimbenici

U razvoj RA uključeni su genetski i okolišni čimbenici kao i ženski spol. Od genetskih čimbenika najviše je istražena poveznica s genima glavnog kompleksa tkivne podudarnosti klase II (eng. Major histocompatibility complex, MHC) [5]. Specifična klasa II humanog leukocitnog antigena – HLA, koja kodira MHC pokazuje vrlo snažnu poveznicu s RA, posebice alelima HLA-antigena D (DR povezan lokus) HLA-DRB1\* 01 i HLA-DRB1\* 04 što čini oko 30% u ukupnom genetskom riziku [1]. Novije studije su ukazale i na tipična epigenetska obilježja RA, odnosno tipične obrasce metilacije deoksiribonukleinske kiseline (DNA) [1]. Posebice je istražena uloga metilacije EXPSC1 proteina koji je ključan u degradaciji ribonukleinske kiseline (RNA) [4]. Metilacijski procesi na DNA osiguravaju mehanizam kroz koji mogu djelovati razni okolišni čimbenici i tako utjecati na pojavnost bolesti [4]. Pušenje i izloženost udisanju čestica silicijskog dioksida dva su do sada najpoznatija i najistraživanija okolišna čimbenika za razvoj RA [6,7]. Pušenje potiče citrulinaciju proteina što je potom poticaj za stvaranje anti-CCP koji imaju važnu patogenetsku ulogu u ovoj bolesti [8]. Periodontalna i crijevna mikrobiota se sve više

istražuju kao bitni okolišni rizični čimbenici [4,9]. Žene obolijevaju od RA 2 - 3 puta češće od muškaraca [2]. Smatra se da je ta povećana incidencija jednim dijelom posljedica proupalnog učinka estrogena [1]. Kod muškaraca bolest počinje u kasnijoj životnoj dobi i češće imaju bolest specifična protutijela (RF i anti-CCP) i to u visokom titru [1].

### **1.1.2. Patogeneza i patofiziologija**

Bolest tipično zahvaća male i srednje-velike zglobove, a primarna lezija je sinovitis (upala sinovijalne ovojnice zgloba). Kad stanice imunološkog sustava nasele sinoviju, u velikom broju dolazi do formacije hiperplastičnog sinovijalnog invazivnog tkiva tzv. panusa koje potom razara i oštećuje hrskavicu i kost u području zgloba uz razvoj koštanih erozija, a u konačnici dovodi do oštećenja odnosno gubitka funkcije zahvaćenog zgloba [1]. Zbog narušene ravnoteže membranskog transporta, povećane propusnosti kapilara, unutarzglobne sinteze upalnih proteina i time porasta osmotskog tlaka razvija se progresivno nakupljanje zglobne tekućine – zglobni izljev [5].

Prvotni čimbenik za razvoj RA danas još nije poznat, a pretpostavlja se da je mnogo rizičnih čimbenika uključeno u nastanak bolesti. Dolazi do aktivacije humoralne imunosti odnosno limfocita B s proizvodnjom specifičnih autoprotutijela, a aktiviraju se i limfociti T i antigen predočavajuće stanice koji pokušavaju zajednički eliminirati pretpostavljeni inicijalni uzročni čimbenik [5]. Smatra se da protutijela imaju ulogu u formiranju imunokompleksa koji putem aktivacije sustava komplementa dovodi potom do povišene vaskularne propusnosti i otpuštanja niza kemotaktičnih čimbenika koji aktiviraju druge stanice imunološkog sustava [1].

Najbrojniji tip stanica u sinoviji su limfociti T (30 - 50%) koje stvaraju niz citokina koji potom stimuliraju stanice nespecifične imunosti koje čine makrofagi, eozinofili i neutrofilii [1]. Citokini su peptidne molekule koje otpuštaju stanice imunološkog sustava, a vežu se za specifične receptore na ciljnim stanicama. Pomoću citokina omogućena je koordinirana komunikacija unutar udaljenih dijelova imunološkog sustava. Neravnoteža citokinske mreže koja je obilježje RA obilježena je porastom razine proupalnih citokina [1].

Najznačajniji i najbolje poznati citokin u patofiziologiji RA je čimbenik nekroze tumora alfa (TNF $\alpha$ ) koji posreduje u lokalnoj aktivaciji sinovijalnih leukocita, endotelijalnih stanica, trombocita, sinovijalnih fibroblasta, hondrocita i osteoklasta [4]. Zajedno s interleukinom-6

(IL-6) odgovoran je za sistemske učinke upale, a zajedno potiču i proizvodnju reaktanata akutne faze upale [4]. IL-6 također inducira diferencijaciju limfocita B u plazma stanice i stvaranje protutijela te proliferaciju i diferencijaciju limfocita T [4]. Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) zajedno s TNF $\alpha$  i ostalim citokinima stimulira osteoklastogenezu i sintezu matriks metaloproteinaza što dovodi do destrukcije zglobne hrskavice [10]. Aktivacijom nespecifične imunosti dolazi do invazije neutrofila i mastocita i aktiviranih endotelnih stanica u sinoviju s razvojem neovaskularizacije [5]. Patološkom aktivacijom osteoklasta i oslobađanjem proteolitičkih enzima dolazi do oštećenja strukture zglobnih hrskavica, kosti i tetiva [5].

### **1.1.3. Klinička slika**

Bolest obično počinje jutarnjom ukočenosti i bolom u zglobovima, a potom se javljaju simetrične otekline malih zglobova šaka i stopala ali i tetivnih ovojnica i burzi [4]. Tipično su zahvaćeni metakarpo-falangealni, proksimalni interfalangealni, radio-karpalni te metatarzo-falangelani zglobovi [2]. Kronični sinovitis dovodi do strukturnih oštećenja zglobova s posljedičnim gubitkom funkcije [4]. Jutarnja ukočenost općenito traje duže od 30 minuta i djelomično se popravlja kretanjem i razgibavanjem [1]. Reumatoidni artritis je i sistemska bolest te se može prezentirati općom slabosti, umorom, gubitkom na tjelesnoj težini ili vrućicom ali i izvanzglobnim obilježjima [1]. RA također povisuje rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti [11].

### **1.1.4. Dijagnoza i procjena aktivnosti bolesti**

#### **1.1.4.1 Laboratorijski nalazi**

Od laboratorijskih nalaza vrlo često nalazimo povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP), ubranu sedimentaciju eritrocita (SE), leukocitozu i trombocitozu i anemiju kronične bolesti što je sve obilježje sistemskog upalnog zbivanja. U seropozitivnom obliku RA nalazimo specifična RF i/ili anti-CCP protutijela [5]. RF protutijela imaju senzitivnost 60 - 70% i specifičnost između 50 - 90% [4]. Senzitivnost anti-CCP protutijela je oko 60 - 70%, dok im je specifičnost vrlo visoka > 95% i stoga su važan dio klasifikacijskih kriterija za RA kao i pomoć u postavljanju dijagnoze u svakodnevnom kliničkom radu [1].

### **1.1.4.2 Metode oslikavanja**

Od slikovnih metoda od velike važnosti je ultrazvučno oslikavanje [12]. Pomoću ultrazvuka možemo razlikovati upalu u zglobovima od upale u okolnim strukturama (tetivnim ovojnicama, burzama, ligamentima, entezama) [13]. Primjenjujući B-mod tzv. sivu skalu odnosno obojeni doppler, razina upale se može i kvantificirati [14]. Ultrazvučni skorovi aktivnosti bolesti se koriste u svakodnevnoj praksi, a osobito su važni prilikom postavljanja rane dijagnoze dok klinička slika nije u potpunosti razvijena [15].

Klasičnom rendgenskom dijagnostikom prikazuje se suženje zglobnih prostora, periartikularna osteopenija i koštane erozije u području zgloba [16]. U kasnijoj fazi bolesti dominiraju deformirajuće lezije odnosno obilježja sekundarnog osteoartritisa [16]. Rendgenski nalaz je bio ključan kriterij u starijim ACR (eng. American College of Rheumatology) klasifikacijskim kriterijima za RA iz 1987. godine [17]. Danas znamo da rendgenskim oslikavanjem ne možemo postaviti dijagnozu rane bolesti, stoga je ovaj kriterij izostavljen u novim kriterijima za RA.

Metodom magnetske rezonancije možemo prikazati upalne promjene kao i koštane lezije što ovoj metodi daje posebnu vrijednost no zbog teže dostupnosti, duljine trajanja pretrage i skupoće nije prva metoda izbora u svakodnevnom radu [14].

### **1.1.4.3 Dijagnoza bolesti i klasifikacijski kriteriji**

Dijagnoza RA se postavlja klinički bazirajući se na znakovima i simptomima tipičnim za RA i na isključenju drugih bolesti. Novi zajednički klasifikacijski kriteriji za RA Europskog (eng. EULAR- European league against rheumatism) i Američkog (ACR) reumatološkog društva iz 2010. [18] osmišljeni su kako bi olakšali ranu dijagnozu reumatoidnog artritisa i omogućili ranije započinjanje liječenja. Za dijagnozu RA potrebno je zadovoljiti 6 bodova. Kriteriji su navedeni u tablici 1.

Tablica 1. ACR/EULAR-ovi klasifikacijski kriteriji za RA iz 2010. godine

<b>Zahvaćanje zglobova i distribucija: 0-5 bodova</b>
1 veliki zglob (rame, lakat, kuk, koljeno ili nožni zglob): 0 bodova
2 - 10 velikih zglobova: 1 bod
1 - 3 malih zglobova (metakarpofalangealni, proksimalni interfalangealni, 2.-5. metatarzofalangealni, interfalangealni zglob palca, ručni zglob): 2 boda
4 - 10 malih zglobova: 3 boda
≥10 zglobova (od kojih ≥ 1 mali zglob): 5 bodova
<b>Trajanje simptoma: 0-1 bod</b>
< 6 tjedana: 0 bodova
≥ 6 tjedana: 1 bod
<b>Serologija: 0 - 3 bodova</b>
Negativni RF, negativni anti-CCP: 0 bodova
Nisko-pozitivan RF ili nisko-pozitivan anti-CCP: 2 boda
Visoko-pozitivan RF ili visoko-pozitivan anti-CCP: 3 boda
<b>Reaktanti akutne faze upale: 0 - 1 bod</b>
Normalan CRP i SE: 0 bodova
Povišen CRP ili SE: 1 bod
Objašnjenje: Ukupan zbroj bodova ≥6 = zadovoljeni klasifikacijski kriteriji za RA
Kratice: anti-CCP, protutijela na ciklički citrulinski peptid; CRP, C-reaktivni protein; RF, reumatoidni faktor; SE, sedimentacija eritrocita

#### 1.1.4.4. Procjena aktivnosti bolesti

Za procjenu aktivnosti i težine bolesti u RA se najčešće koriste kompozitni indeksi koji uključuju nekoliko različitih čimbenika aktivnosti bolesti. Najčešće korišteni kompozitni indeks je DAS28CRP (eng. Disease activity score) [19]. Ovaj indeks uključuje procjenu broja



bolnih i otečenih zglobova od 28 ponuđenih, bolesnikovu globalnu procjenu aktivnosti bolesti GH (eng. Global health) na vizualnoj analognoj skali (VAS) od 0 do 10 kao i numeričku vrijednost upalnog biljega CRP. Aktivnost bolesti se prema DAS28CRP indeksu stupnjuje na sljedeći način: remisija  $\leq 2,6$ , niska aktivnosti bolesti  $> 2,6$  i  $\leq 3,2$ , umjerena aktivnost bolesti  $> 3,2$  i  $\leq 5,1$  te visoka aktivnost bolesti  $> 5,1$  [1]. Gubitak funkcije mišićno-koštanog sustava najčešće se procjenjuje Upitnikom procjene bolesnikova zdravstvenog statusa (engl. Health assessment questionnaire - HAQ) ili njegovom skraćenom verzijom mHAQ [20].

## **1.1.5. Liječenje RA**

### **1.1.5.1. Farmakološko liječenje**

Osnovu farmakološke terapije RA predstavljaju tzv. bolest-modificirajući lijekovi odnosno sintetski DMARD-ovi (engl. Disease-modifying antirheumatic drugs) [21]. Ovaj naziv znači da ovi lijekovi usporavaju radiološku progresiju bolesti (razvoj erozija i suženja zglobnih prostora) što se smatra konačnim zajedničkim putem različitih patogenetskih mehanizama u RA [21]. Ova skupina lijekova je heterogena i sadrži lijekove s različitim biokemijskim i farmakokinetičkim svojstvima. Prema novijoj nomenklaturi, u skupinu DMARD-ova ubrajaju se konvencionalni sintetski lijekovi, ciljani sintetski lijekovi i biološki lijekovi [22]. Najčešće primjenjivani lijek iz skupine konvencionalnih DMARD-ova, koji se često naziva i temeljni lijek, je metotreksat, a potom slijede leflunomid, sulfasalazin i hidroksiklorokin. Drugu noviju skupinu čine ciljani sintetski DMARD-ovi koji su razvijeni tako da ciljano djeluju na specifične molekule unutar stanice. Danas tu ubrajamo inhibitore intracelularne Janus kinaze (JAK) koja ima važnu ulogu u prijenosu signala posredovanih citokinima – tzv. JAK inhibitori (baricitinib, tofacitinib i upadacitinib) [4]. Glukokortikoidi predstavljaju jedinstvenu skupinu lijekova i imaju snažno protuupalno djelovanje i često se kombiniraju s DMARD-ovima kako bi se brzo utišala upala i smanjila patnja bolesnika dok DMARD-ovi ne postignu svoj puni terapijski učinak [21]. Mogu se koristiti i u obliku intraartikularnih injekcija kad je bolest ograničena na jedan ili nekoliko zglobova. Zbog njihovih mnogostrukih nuspojava izbjegava se njihova upotreba u kroničnoj primjeni u dozi  $> 7,5$  mg ukoliko je moguće [21].

Razumijevanje patogeneze RA se posljednjih 10-ak godina značajno produbilo te uz napredak sofisticirane molekularne tehnologije dovelo do razvoja novih učinkovitih lijekova – tzv.

biološke terapije. Biološki lijekovi ciljaju upalne citokine i imunološke stanice u sinoviji te blokiraju njihovu funkciju [4]. U lijekove koji blokiraju upalne citokine svrstavamo blokatore TNF $\alpha$  (adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab, infliximab), IL-6 (tocilizumab, sarilumab) i IL-1 $\beta$  (anakinra, canakinumab). U skupinu inhibitora aktivnosti ciljanih imunoloških stanica svrstavamo inhibitor CD20 receptora na B-limfocitima – rituksimab i blokator CD80/CD86 receptora na limfocitima T – abatacept.

Osnovni suvremeni koncept u liječenju RA se naziva liječenje usmjereno prema zadanom cilju (eng. Treat-to-target, T2T) [23]. Ovaj princip liječenja se temelji na učestalom monitoriranju aktivnosti bolesti i promjeni terapije ukoliko terapijski cilj nije dostignut. Cilj liječenja je remisija bolesti ili alternativno niska aktivnost bolesti. Nakon uvođenja novog lijeka potrebno je polučiti barem 50% poboljšanje unutar prvih 3 mjeseca i dostići cilj liječenja u narednih 3 mjeseca [4].

### **1.1.5.2. Fizička aktivnost kao dio terapijskog programa**

Još samo prije par desetljeća smatralo se da je izbjegavanje fizičke aktivnosti ključno u liječenju upalne zglobne bolesti. Danas znanstvena istraživanja podupiru održavanje fizičke aktivnosti i vježbanje kao ključne čimbenike pomoći u smanjenju razine simptoma u upalnim zglobnim bolestima, poticanju mentalnog zdravlja i smanjenju rizika od kardiovaskularnih bolesti [24]. Vježbanje u RA se preporučuje uz iznimku bolesnika koji imaju visoku aktivnost bolesti ili značajno oštećenje zglobova kada je potrebna određena prilagodba u vježbanju [25]. Fizička aktivnost uključuje vježbanje, sport i fizičku aktivnost kao dio svakodnevnog života [25]. Vježbanje je potkategorija fizičke aktivnosti i predstavlja planiranu, strukturiranu i repetitivnu radnju kojoj je cilj poboljšanje ili održavanje fizičkog fitnesa [24]. EULAR-ove smjernice o fizičkoj aktivnosti o RA preporučuju fizičku aktivnost kao integralni dio liječenja RA, a svi zdravstveni djelatnici koji su uključeni u liječenje bolesnika imaju odgovornost za promociju fizičke aktivnosti [25]. Psihoterapijske tehnike koje imaju za cilj promjenu ponašanja bi trebale biti integralna sastojnica svih intervencija za promociju fizičke aktivnosti [25]. Upravo kod joge i ostalih terapija uma i tijela (engl. mind-body) uočljiva je ova poveznica vježbanja i psihološko-bihevioralnih metoda. Unatoč ovim jasnim preporukama većina bolesnika s RA i dalje živi sjedilačkim načinom života i navodi niz prepreka vježbanju [26].

Prepreke vježbanju koje bolesnici najčešće doživljavaju su manjak znanja o dobrobitima vježbanja u bolesti te nedostatak znanja o sigurnom načinu vježbanja [26]. Ostale česte prepreke su bol, umor, ograničena pokretljivost i smanjena funkcionalna sposobnost kao i nedostatak programa vježbanja koji su usmjereni na oboljele s RA s njihovim funkcionalnim specifičnostima i potrebama [26]. Ovi čimbenici su također povezani sa strahom od pogoršanja bolesti ili oštećenja zglobova kod vježbanja. Bolesnici također smatraju da zdravstveni radnici nisu dovoljno educirani o prikladnostima različitih vrsta programa vježbanja za oboljele [25,26].

Kao važne podupiratelji vježbanja bolesnici navode doživljen pozitivan učinak vježbanja na kontrolu simptoma ili bolesti (veća snaga, smanjenje ukočenosti i boli uz psihološku dobrobit - dobro osjećanje, smanjenje stresa), dobivene detaljne informacije o pravilnom načinu vježbanja u bolesti, korištenje analgetika prije vježbanja koja smanji eventualnu bol kod vježbanja, potpora obitelji i prijatelja [25,26].

Bolesnici koji usprkos preprekama započinju i nastavljaju vježbanje počnu tada mijenjati svoj odnos prema boli i znaju potom prilagoditi svoju fizičku aktivnost aktivnosti bolesti ili razini umora koje su prije doživljavali kao prepreku vježbanju [26].

## **1.2. Psihosocijalni aspekt RA**

Povijesno je primarni fokus liječnika i drugog zdravstvenog osoblja uključenih u liječenje oboljelih od RA bio usmjeren na smirivanje upalne komponente bolesti odnosno liječenje i rehabilitaciju bolesti zglobova i zahvaćenih unutarnjih organa. Uvođenjem vrlo učinkovitih bioloških lijekova u liječenje upalnih reumatskih bolesti nastao je veliki pozitivni pomak u mogućnosti kontrole upalnog zbivanja u RA i efikasnog smanjenja aktivnosti bolesti. Oboljeli od RA međutim kao svoje prioritete u liječenju navode bol, umor, poremećaj spavanja i smanjenu kvalitetu života [27] što upućuje na važnost psihosocijalnog aspekta kojeg ova bolest nosi. U RA postoji također veća prevalencija psihičkih poremećaja, primarno poremećaja raspoloženja [3]. Psihički poremećaji mogu pojačati osjećaj boli, umora i drugih simptoma RA te tako vode u začarani krug u kojem se bolest potencira i tako otežava njezino liječenje. Istraživanja i klinička praksa ukazuju da se podjednako dobar učinak koji suvremenim terapijama postizemo u kontroli upalne bolesti ne uspijeva prenijeti i na smanjenje boli, umora, poboljšanje raspoloženja i funkcionalne sposobnosti bolesnika [28].

U istraživanju koje je uključivalo 169 bolesnika s RA, Lee i suradnici su razlikovali 3 različita klastera oboljelih od RA s obzirom na karakter bolesti [29]. Prvi klaster (89 bolesnika) uključivao je bolesnike s niskom razinom upale, boli, umora i psihosocijalnog distresa. U drugom klasteru (57 bolesnika) oboljeli su imali minimalnu upalnu aktivnost, ali visoku razinu boli, umora i psihološkog stresa. Treći klaster (23 bolesnika) bio je karakteriziran visokom razinom upalne bolesti s velikim brojem otečenih i bolnih zglobova, visokom razinom CRP-a, i visokom razinom boli i umora. Iako je većina bolesnika u istraživanju imala nisku razinu upale, 47,3% njih su i nadalje javljali umjerenu do visoku razinu boli i umora, katastrofičnog doživljaja boli i poremećaja spavanja. Ovo i slična istraživanja vrlo jasno pokazuju da reumatoidni artritis nema isključivo homogenu prezentaciju već postoje određene specifične podgrupe koje se razlikuju u kliničkoj prezentaciji, ishodima, a vjerojatno i u inherentnim patogenetskim mehanizmima. Liječenjem upale ne postiže se dakle automatski izlječenje umora i ostalih simptoma i pridruženih smetnji u RA [28].

Psihološki procesi uključeni u odgovor na bolest uključuju kogniciju, emocionalni odgovor i ponašajne (bihevioralne) elemente [30]. Neprilagođeni kognitivni odgovor uključuju npr. pesimistične misli, a vrlo čest fenomen kod oboljelih od RA je i katastrofičan doživljaj boli [30]. Katastrofiziranje predstavlja uveličavanje negativnih posljedica boli [31]. Neprilagođeni emocionalni odgovor može se prikazati u vidu depresije i anksioznosti, dok poremećaj u bihevioralnom odgovoru može značiti povlačenje iz društvenog života, izbjegavanje socijalnih kontakata i društvenih aktivnosti kao što je naprimjer vježbanje [30].

Biopsihosocijalni model koji zdravlje i bolest promatra kroz međudjelovanje bioloških, psiholoških i socijalnih čimbenika je osobito važno primijeniti u svakodnevnom radu s oboljelima od RA kako bi im se pružila sveobuhvatna skrb [30]. Odnos pacijent-lijječnik koji se gradi na povjerenju i aktivno ohrabruje pacijenta na odlučivanje u liječenju i odlukama vezanima uz zdravlje pomaže bolesnicima u suočavanju sa psihosocijalnim teretom ove bolesti [3].

### **1.2.1. Poremećaji raspoloženja**

Bolesnici od RA imaju veću prevalenciju psihičkih poremećaja i veći psihijatrijski komorbiditet [3]. Ono što je osobito bitno je da su mentalni poremećaju udruženi s lošim čimbenicima povezanim sa zdravljem kao što su bol, invalidnost i ograničena kvaliteta života

[3]. Kronična upala u RA može također promijeniti dopaminergičku transmisiju u mozgu što rezultira nižim bazalnim razinama presinaptičkog dopamina [3]. Te promjene povisuju procesiranje boli i potiskuju pozitivni afektivni odgovor. Smanjena mogućnost izražavanja pozitivnih emocionalnih stanja se može manifestirati kao povećana depresivnost i smanjena motivacija i tako ograničavati zdrave mehanizme suočavanja s bolesti kao što su vježbanje, adherencija na liječenje, sudjelovanje u društvenim aktivnostima i slično [3].

### **1.2.1.1. Depresivni poremećaj**

Depresija je najčešći psihički poremećaj udružen s RA [3]. Meta-analiza 72 studije utvrdila je 16,5% prevalenciju za veliki depresivni poremećaj u RA, no ipak su najčešći blaži depresivni poremećaji čija se prevalencija procjenjuje na oko 14 - 48% [32]. Postoji poveznica između razine boli i depresivnosti, no ona nije jednosmjerna. Dok je velika razina boli povezana s depresivnim stanjem, i anamneza kliničke depresije je prediktor doživljavanja viših razina boli [3,33].

### **1.2.1.2. Anksiozni poremećaj**

Anksioznost, strepnja ili tjeskoba je negativno emocionalno stanje s osjećajem nervoze, brige i lošim predosjećajima povezano s tjelesnim osjećajem nelagode [34]. Anksioznost može biti različitog intenziteta i učestalosti, a nastaje kao reakcija kod očekivanja opasnosti različitog tipa ili izvora [30]. Osjećaji anksioznosti i brige su česti u ljudi koji kronično žive sa reumatskom bolesti čiji tijek je nepredvidljiv i tako doprinosi osjećaju nesigurnosti [30]. Prema istraživanjima, oko 30% bolesnika pokazuje povišenu razinu anksioznosti na početku bolesti, dok su prevalencije u praćenju varirale između 23 - 25% [30]. Anksioznost je češća u osoba koje već imaju udruženi depresivni poremećaj [3]. Simptomi anksioznosti negativno koreliraju s adherencijom kao i odgovorom na liječenje u RA [3].

## **1.2.2. Umor**

Većina oboljelih od RA pati od umora, a najmanje svaki šesti bolesnik trpi teški oblik umora [35]. Umor ima značajno negativan učinak na funkcionalnu i radnu sposobnost, socijalne odnose, raspoloženje i dnevne aktivnosti kao i na sveukupnu kvalitetu života oboljelih [36]. Kronična bol i depresija su često povezani s osjećajem umora [35]. Standardna farmakološka terapija za RA ima tek skroman učinak na poboljšanje umora, stoga se danas u njegovom

liječenju često koriste alternativne terapijske metode kao što su programi vježbanja i različite psihoterapijske metode od kojih su najkorištenije kognitivno-bihevioralna psihoterapija i mindfulness tehnike [35,37,38].

Uzroci pojačanog osjećaja umora su mnogostruki i međusobno povezani. Možemo ih podijeliti na biološke, psihološke i socijalne čimbenike [30]. Jedan od ključnih bioloških uzroka umora je pojačana upalna aktivnost, i stoga razina umora često korelira s aktivnosti bolesti i razinom upalnih biljega. Aktivna upalna bolest utječe na razinu umora kroz promijenjen citokinski profil, ali i kroz poremećaj u spavanju i kroničnu bol koji prate ovu bolest [35]. Smanjenje fizičke aktivnosti i povećana razina stresa zbog kronične bolesti također snažno utječe na doživljaj umora [35]. Određeni lijekovi koji se koriste u liječenju reumatoidnog artritisa kao što su metotreksat i salazopirin mogu također povisivati razinu umora kod bolesnika [35].

Umor se smatra jednim od simptoma tzv. bolesničkog ponašanja koje se viđa kod infektivnih bolesti [39]. Ostali simptomi uključuju febrilitet, gubitak na tjelesnoj težini, poremećaj spavanja i gubitak apetita [39]. Bolesničko ponašanje je zapravo fiziološka reakcija organizma koja mu omogućuje bolje podnošenje akutne ugroze koju nosi infektivna bolest [39]. Kod kroničnih upalnih bolesti bolesničko ponašanje postaje također kroničnog karaktera i na taj način se može objasniti i postojanje kroničnog umora i depresivnosti koje prate upalne reumatske bolesti.

Umor je vrlo često povezan i s poremećajem sna, ali i komorbiditetima te socijalnim čimbenicima kao što je npr. zaposlenost [30]. Iz istraživanja je poznato da razina umora pozitivno korelira i s HAQ-om, dakle razinom fizičke onesposobljenosti/invalidnosti (korelacijski koeficijent oko 0,48), kao i domenama fizičko funkcioniranje (koef. kor oko 0,49) i ograničenjem zbog fizičkih teškoća (koef. kor 0,51) iz upitnika kvalitete života SF-36 [30]. Povećana fizička aktivnost je s druge strane udružena s nižom razinom umora [24].

Umor je često prisutan u RA i kad je upalna aktivnost bolest niska što se često povezuje s kroničnom boli [35]. Bol dovodi do slabijeg sna, depresivnog raspoloženja i potom umora, a ti čimbenici su i međusobno značajno povezani. Više od 10% oboljelih od RA ima dijagnozu fibromijalgije čiji je značajna komponenta i kronični umor [40]. Osim s boli umor korelira i s poremećajem raspoloženja, karakteristikama osobnosti, poremećajem sna, pretilosti i

prisustvom komorbiditeta [35]. Komorbiditeti koji se najčešće povezuje s umorom su anemija, hipotireoza i slabo kontrolirana šećerna bolest [35].

Kognitivno-bihevioralni aspekti same osobnosti oboljelog odnosno njihove psihološke karakteristike mogu utjecati na razvoj i održavanje kroničnog umora [30].

Dokazano je da briga, katastrofiziranje i neke osobine ličnosti kao što su bespomoćnost ili katastrofičan doživljaj boli povisuju razinu stresnog doživljavanja i mogu negativno utjecati na umor [35]. U akutnoj fazi bolesti umor je snažno povezan s akutnom upalnom aktivnosti, no kad umor prijeđe u kroničnu fazu, onda upala više nije ključan čimbenik za poticanje osjećaja umora [41].

### **1.2.2.1. Liječenje umora**

Danas ne postoji dovoljno djelotvorno medikamentozno liječenje za umor u RA. Lijekovi koji se primjenjuju u liječenju zglobne bolesti imaju određen učinak na umor no prema podacima iz studija on je slab do umjeren [35]. Razlog tome je što umor može imati više različitih uzroka, a kad postane kroničan onda se smanjuju šanse za veće poboljšanje isto kao i kod kroničnog bolnog sindroma.

Kako bismo učinkovito djelovali na razinu umora vezanu isključivo uz visoku upalnu aktivnost, ključno je rano započeti farmakološko liječenje RA s ciljem postizanja čim brže remisije odnosno niske aktivnosti bolesti [35]. Na taj način može se spriječiti razvoj kroničnog umora koji onda postaje rezistentan na terapiju. Farmakološku terapiju je dobro kombinirati s fizičkom aktivnosti odnosno terapijskim vježbanjem te bihevioralnim psihoterapijskim metodama koje postaju temelj terapije kad umor već postane kroničan [37] [38] [35]. Od presudne je važnosti također i liječenje komorbiditeta.

### **1.2.3. Bol**

Bol je jedan od osnovnih simptoma RA [42]. Bol je u osnovi adaptacijski mehanizam koji štiti organizam od ozlijede i potiče cijeljenje, no kronična bol je rezultat maladaptacijskih mehanizama, postaje patološka i uzrokuje dugotrajnu patnju bolesnika [43]. Kronična bol uzrokuje fizičku onesposobljenost, no vrlo često potiče i negativne psihičke promjene u smislu anksioznosti, depresije, nesаницe i na taj način značajno smanjuje kvalitetu života [43].

Bolesnici od RA identificiraju bol kao svoj najvažniji simptom koji često može i perzistirati unatoč optimalnoj kontroli upalne bolesti [42]. Percepcija boli je osim biološkim mehanizmima uvjetovana i stavovima i odgojem pojedinca, kulturološkim okruženjem, kao i obiteljskim i društvenim prilikama [43].

U RA možemo izdvojiti podgrupe bolesnika kod kojih bez obzira što su postigli remisiju prema DAS28CRP-u i dalje imaju kronično visoku razinu boli što sugerira da uz upalu postoje i drugi mehanizmi koji potiču održavanje kronične boli [28].

Osjet boli započinje u tzv. nociceptorima odnosno slobodnim perifernim završecima aferentnih mijeliniziranih A-delta i nemijeliziranih C-živčanih vlakana [43]. Nociceptori registriraju štetne mehaničke, termalne ili kemijske podražaje (npr. upalne molekule). Bolni se podražaj potom širi putem spino-talamičkog trakta do talamusa, a iz talamusa projicira u somatosenzornu regiju velikog mozga [43]. Ostali dijelovi mozga također sudjeluju u stvaranju ukupne percepcije boli. Na taj način objašnjavamo povezanost boli sa stresom, osjećajima i pamćenjem, a često ju prate i brojne tjelesne i psihičke reakcije [42]. Endogeni opiodi potiskuju osjet boli na svim razinama perifernog i središnjeg živčanog sustava, a imaju i protuupalnu ulogu [43]. U kroničnim upalnim bolestima, uslijed upale, dolazi do funkcionalnih, a potom i strukturnih promjena sastavnica sustava za bol u obliku tzv. rane periferne i centralne senzitivacije [42]. Taj mehanizam predstavlja pojačanje osjeta boli, što je korisno u akutnoj fazi upale jer omogućuje organizmu da se odmakne od bolnog podražaja, no ukoliko upala postane kronična tada su ovi mehanizmi odgovorni za nastanak kroničnog bolnog sindroma [42]. Percepcija boli može biti modulirana različitim ekscitacijskim i inhibicijskim mehanizmima. Tako naprimjer osjet boli može biti potisnut drugim neškodljivim podražajima kao što su osjet dodira i istezanja čime se objašnjava analgetičko raznih vrsta masaža ali i različitih oblika vježbanja [43].

Patofiziologija boli u RA se objašnjava utjecajem proupalnih citokina na modulaciju funkcije neurotransmitera na više razina procesuiranja boli, između ostalog i na dopaminergički sustav [3]. Kronična bol je udružena s nižom razinom i manjim otpuštanjem dopamina iz bazalnih ganglija u odgovoru na bolni podražaj. Dopamin je uključen u regulaciju pozitivnih emocija i motivaciju stoga njegova poremećena neurotransmisija utječe i na afektivnu komponentu boli [3]. Poremećaj u mezolimbickom dopaminergičkom sustavu nagrade može rezultirati obrascima ponašajnog odgovora na bol koji su neadekvatni i smanjuju pozitivne resurse bolesnika u suočavanju s bolesti [3].



## 1.2.4. Utjecaj stresa na RA

Stres je bitan fiziološki adaptivni odgovor koji priprema organizam za nadolazeći izazov iz vanjskog ili unutarnjeg okoliša, no kronični psihološki stres se često povezuje s nepovoljnim učincima na zdravlje i predstavlja rizični čimbenik za razvoj i progresiju mnogih imunoloških bolesti [44,45]. Podaci iz epidemioloških i genomskih studija pokazuju da izlaganje stresnim životnim situacijama korelira s povišenim izražajem proupalnih gena i smanjenim izražajem gena koji kodiraju tip 1 interferone koji su bitni za obranu organizma od virusa [46].

Posljedično izlaganju životnim stresorima os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (eng. hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) otpušta kortizol u cirkulaciju koji se potom veže za glukokortikoidne receptore (GR) na leukocitima. Ovaj kompleks potom u jezgri inhibira aktivnost više imunoregulatornih transkripcijskih puteva uključujući i signalni put nuklearnog čimbenika -  $\kappa$ B (eng. nuclear factor  $\kappa$ B, NF $\kappa$ B) koji je najodgovorniji za promicanje upale [47]. Dugi niz godina nije se mogao riješiti paradoks prema kojem kronični stresori povećavaju ranjivost za upalne bolesti dok simultano povećavaju sekreciju imuno-supresivnih glukokortikoidnih hormona. No danas se zna da kronično povišena razina kortizola zapravo potiče stanice imunološkog sustava da kompenzatorno negativno reguliraju aktivnost GR receptora [47]. Rezultat te adaptacije stanica je kronična blaga upala niske aktivnosti koju vidamo u tim bolestima [47]. Također kortizol i kateholamini, krajnji produkti HPA osi i simpatičkog živčanog sustava (SNS) koji se aktiviraju kod stresnog odgovora pokazuju naime imunosupresivne i imunostimulirajuće učinke ovisno o njihovoj koncentraciji i sposobnosti receptora na ciljnim stanicama da ih vežu [45].

Smanjenje suradničkog djelovanja HPA osi i SNS-a koje je posljedica kroničnog stresnog podražaja dovodi do kronične aktivacije simpatikusa u mirovanju, ali i poremećene smanjene funkcije simpatikusa u regulaciji akutnog fiziološkog odgovora na stres pa su pacijenti s RA koji doživljavaju stres posebice osjetljivi [3].

Poznato je također i da oboljeli od RA koji su izloženi stresu imaju češće i teže atake artritisa [44]. No upalna bolest sama po sebi je također stresor za oboljele [3]. Kronična bol i razina funkcionalne onesposobljenosti zbog boli ili invalidnosti pozitivno korelira s razinom depresivnosti i anksioznosti i dugoročno smanjuje kvalitetu života [3].

Istraživanja su međutim također pokazala da način na koji ljudi doživljavaju stresne događaje može utjecati na razinu i oblik fiziološke stresne reakcije [48]. Stres mogu pratiti različite vrste kognitivne interpretacije i emocionalnih stanja koje onda same po sebi mogu imati različiti utjecaj na imunološki sustav. Naime ako osoba stres doživljava kao nešto opasno i loše, manje će se efikasno suočiti s njime što dovodi do loših kroničnih ishoda u vidu depresije, anksioznosti i većeg porasta razine stresnih hormona odnosno posljedičnog poticanja kronične upalne aktivnosti [48]. Ukoliko pak osoba stresnu situaciju doživljava kao izazov i mogućnost osobnog rasta kroz rješavanje takvih situacija, tada taj pozitivan osjećaj samo-efikasnosti dovodi do boljih ukupnih mentalnih i fizioloških ishoda stresa što uključuje poboljšane odnose s ljudima, veći osjećaj zahvalnosti za život, pronalazak smisla te povećanu percepciju vlastite snage – fenomen poznat kao „post-traumatski rast“ [48,49]. Učenje ovog načina kognitivne interpretacije negativnih i stresnih događaja u životu sastavni je dio raznih terapija uma i tijela, a posebice je naglašen u tehnikama joge.

### **1.2.5. Kvaliteta života u RA**

Kvaliteta života povezana sa zdravljem (engl. health-related quality of life, HRQOL) postala je važna mjera za procjenu zdravstvenog stanja u RA. Danas naime kronične bolesti (u koje se ubrajaju i kronične reumatske bolesti), nisu više glavni izvor mortaliteta već onesposobljenosti i smanjene kvalitete života [4]. Najpoznatija i najutjecajnije definicija zdravlja, ona Svjetske zdravstvene organizacije koju je 1926. godine dao Andrija Štampar definira zdravlje kao „stanje potpunog fizičkog, psihičkog i društvenog blagostanja, a ne samo odsustvo bolesti i iznemoglosti“ [50]. Ta definicija zdravlja je imala veliki utjecaj na razvoj prvih upitnika koji su procjenjivali kvalitetu života povezanu sa zdravljem. Većina definicija kvalitete života uključuje vrednovanje više različitih sastavnica života koje uključuju fizičko funkcioniranje, psihološki status, socijalno funkcioniranje kao i simptome bolesti odnosno uspjeh liječenja [30]. Kvaliteta života označava kako dobro osoba funkcionira u svom životu i kakva je njezina percepcija vlastitog blagostanja u fizičkoj, mentalnoj i socijalnoj domeni života ili pak u užem smislu kao aspekt doživljenog blagostanja koji je povezan ili uvjetovan prisustvom bolesti i/ili njezinog liječenja [51].

Domene poput tjelesnog funkcioniranja, ograničenja obavljanja određenih aktivnosti i procjena tjelesne boli najčešće su pogođene kod raznih mišićno-koštanih bolesti u koje

ubrajamo i RA [4]. Bol, umor i smanjena snaga mišića i izdržljivost kao posljedice reumatske bolesti mogu negativno utjecati na radnu sposobnost, međuljudske odnose, slobodne aktivnosti i društvenu interakciju [30]. Kronične upalne reumatske bolesti povezane su sa smanjenjem tjelesnog, emocionalnog i društvenog blagostanja [52]. Većina životnih uloga je stoga na određeni način poremećena uslijed upalne reumatske bolesti. Kad se usporede s bolesnicima oboljelima od drugih kroničnih bolesti, onda oboljeli od RA izvješćuju nižu kvalitetu života u odnosu na oboljele od tipa 2 šećerne bolesti, srčanog infarkta i hipertenzije, a podjednako sniženu kvalitetu života kao osobe s kroničnim zatajenjem srca [4].

U mjerenju kvalitete života koriste se objektivni i validirani mjerni instrumenti i to ili generički upitnici koji se primjenjuju kod različitih grupa bolesnika neovisno o dijagnozi bolesti ili bolest specifični upitnici koji su usmjereni na probleme povezane sa određenom bolesti [53]. SF-36 (eng.Short-Form 36) je primjer multidimenzionalnog generičkog upitnika koji mjeri osam dimenzija kvalitete života povezanih sa zdravljem i najčešće je primjenjivani upitnik u istraživanjima [54].

### **1.2.6. Suočavanje s bolesti**

Vjerovanja vezana uz bolest predstavljaju načine na koji ljudi razmišljaju o svojoj bolesti [30]. Ova vjerovanja potom utječu na to kako će se oboljeli suočiti s bolesti (eng. coping) tj. na njegov emocionalni i ponašajni odgovor na bolest. Suočavanje s bolesti je kognitivan, ponašajni i emocionalni proces kojim oboljeli nastoji procesuirati stresor u vidu reumatske bolesti [30]. Ono uključuje s jedne strane priznavanje razine psihičkog opterećenja koju bolest donosi ali i postojanje vlastitih resursa za nošenje s tim opterećenjem [30]. Istraživanja su pokazala [55] da su vjerovanja o bolesti i različite strategije suočavanja s njome korelirali sa zdravstvenim ishodima u RA. Procjena sveukupnog zdravstvenog stanja od strane bolesnika odnosno doživljaj poteškoća vezanih uz bolest ima implikacije na raspoloženje tako da bolesnici koji doživljavaju svoje zdravlje lošim i vide se kao onesposobljeni imaju više razine depresije i smanjenu kvalitetu života udruženu sa zdravljem [3]. Nasuprot tome osobe koje su optimistične ili prihvaćaju bol i imaju povećanu otpornost prema njoj, bit će manje sklone fizičkoj disfunkciji [3].

Ukoliko osoba osjeća da nema dovoljno resursa da bi se suočila s bolesti, aktivira se stresni odgovor koji se sastoji od osjećaja anksioznosti ali sa sobom nosi i tjelesnu razinu nelagode

koja se može manifestirati na različite načine (lupanje srca, probavne teškoće, pojačanje boli i zglobnih tegoba) [30]. Kako je bol najčešći i najneugodniji simptom RA, često upravo kronična bol predstavlja jedan od većih stresora za oboljelog. Oboljeli mogu bol doživljavati katastrofično što je jedan od najčešćih oblika neadekvatnog suočavanja. Katastrofični doživljaj boli je obrazac negativne kognitivne procjene obilježen osjećajem bespomoćnosti, negativnim mislima i uvećavanja negativnih posljedica boli [31]. Bolesnici koji bolest doživljavaju katastrofično mogu posljedično tome imati nisku razinu strategije suočavanja s bolešću pa npr. budu neadherentni na medicinske preporuke ili su neskloni aktivno se suočiti s bolesti metodama samopomoći kao što je naprimjer vježbanje [31]. U nizu istraživanja koje su uključivala oboljele od RA ali i fibromijalgije i osteoartritisu razina katastrofičnog doživljaja je povezana s težinom boli ali i funkcionalnom onesposobljenosti povezanom s boli [56].

Neadekvatno suočavanje s bolesti uključuje i pasivno ponašanje kao što je izolacija iz društva ili izbjegavanje osjećaja boli nije korisno jer povećava mogućnost razvoja težih funkcionalnih ograničenja u budućnosti [31]. Socijalni faktori mogu značajno utjecati na psihološke i fiziološke procese u RA [31]. Interpersonalni stresori s kojima se oboljeli susreću negativno djeluju na razinu upale, a s druge strane česti i pozitivni međuljudski kontakti su prediktori smanjene razine upale i umora [3]. Oboljeli od RA međutim pokazuju smanjenu razinu socijalne aktivnosti u čemu ih onemogućava njihova bolesti što ponovno vodi u začaran krug pogoršanja i održavanja lošeg doživljaja bolesti.

Pozitivno suočavanje s bolesti kao što je osjećaj samoučinkovitosti (eng. self-efficacy) odnosno pouzdanje u vlastite sposobnosti ovladavanja fizičkim simptomima bolesti je s druge strane povezano s povećanom kvalitetom života i boljim ishodima liječenja [57].

Vježbanje kao jedan od aktivnih stilova suočavanja, poglavito ukoliko je povezano i s vježbama koje uključuju kognitivno-bihevioralne elemente, uz tjelesnu nosi i dodatnu psihološku zdravstvenu dobrobit. Upravo joga kao primjer takvog oblika vježbanja se pokazala posebice korisna u poboljšanju psihosocijalnog zdravlja bolesnika. Učenje o zdravim strategijama suočavanja, odnosno ponovna procjena nerealističnih ili stresogenih negativnih misli dio je meditativnih tehnika koje se koriste na satu joga.

U svakodnevnoj reumatološkoj praksi je uz pridržavanje smjernica za liječenje prema zadanom cilju, što je osnovni zadatak reumatologa, potrebno također težiti i ka postizanju

sveobuhvatne skrbi za bolesnike što podrazumijeva i razumijevanje i pomoć u suočavanju sa psihosocijalnim aspektima bolesti. U određenim situacijama je dovoljna edukacija o bolesti odnosno strukturirani razgovor s bolesnikom, no također je bitno bolesniku preporučiti fizičko vježbanje koje je prema smjernicama Europskog reumatološkog društva neizostavan dio skrbi za bolesnika [25].

### **1.3. Povezanost imunološkog i živčanog sustava**

Dugi niz godina smatralo se da imunološki i živčani sustav djeluju neovisno no suvremene znanstvene spoznaje su ukazale na vrlo aktivne, višedimenzionalne interakcije između ova dva organska sustava [58]. Ova saznanja doprinijela su također i našem boljem poimanju bolesti u širem psihosocijalnom aspektu.

Mozak konstantno nadzire vanjski i unutarnji okoliš organizma te potom integrirajući te informacije stvara detaljnu sliku organizma i njegovih potencijalnih iskušenja [58]. Na taj način može pripremiti organizam na predviđenu nadolazeću prijetnju mijenjajući obrazac ponašanja odnosno putem preraspodijele fizioloških resursa kao i resursa imunološkog sustava [58]. Prijetnje koje organizmu dolaze nisu samo mikrobi ili fizička trauma nego i psihičke i socijalne prirode [58]. Različiti društveno-okolišni uvjeti izlažu organizam različitim imunološkim izazovima i stoga je imunološki sustav u suglasju sa sveukupnim životnim okolnostima u kojima osoba živi, odnosno sa svim ostalim fiziološkim procesima [46].

Prvi način putem kojeg središnji živčani sustav (SŽS) nadzire imunološki sustav je putem endokrinološkog sustava odnosno utjecaja na **HPA os** [45]. HPA os otpušta niz hormona koji potom koordiniraju osnovne fiziološke i razvojne procese koji zahtijevaju prilagodbu imunološke aktivnosti [45]. Hormoni koji se otpuštaju u krvotok mogu brzo stići i udaljene dijelove tijela i omogućuju brzu i interaktivnu komunikaciju između mozga i periferije.

Glukokortikoidi imaju primarno imunosupresivni učinak no ispoljavanje tog učinka ovisit će njihovoj koncentraciji i receptorima na ciljnim stanicama tako da povišena razina kortizola u krvotoku ne znači nužno automatski i imunosupresiju na periferiji [45]. Testosteron uglavnom ima imunosupresivni efekt, dok estrogeni pojačavaju imunološki odgovor [45]. Upravo zbog te spolne razlike žene imaju povišenu proizvodnju protutijela i manju se sklone obolijevanju od virusnih infekcija no s druge su strane manje otporne na autoimune bolesti

[58]. Tiroidni hormoni stimuliraju proliferaciju limfocita, pa su bolesnici s hipotireozom skloniji infekcijama [58].

Drugi način kojim mozak može djelovati na imunološke procese jest pomoću perifernog živčanog sustava koji se sastoji od autonomnog (simpatikus i parasimpatikus) i osjetnog (senzoričkog) dijela.

**Simpatički živčani sustav** se tradicionalno povezuje sa stresnim odgovorom i odgovoran je za otpuštanje adrenalina iz nadbubrežne žlijezde [45]. Osim ovog adrenalinom posredovanog sistemskog učinka, simpatikus djeluje i lokalno gdje se simpatička vlakna u jednom tkivu mogu aktivirati neovisno od nekog drugog [45]. Na taj način je osigurano isključivo lokalno otpuštanje drugog ključnog simpatičkog neurotransmitera noradrenalina ( $\alpha$ - i  $\beta$ -adrenergički receptori). Simpatička vlakna otpuštaju i neuropepid Y i vazoaktivan intestinalni peptid koji također sudjeluju u regulaciji imunološkog sustava [58]. Putem adrenergičkih receptora može se utjecati na aktivnost stanica imunološkog sustava, njihovu migraciju, aktivaciju kao i produkciju citokina [58]. Simpatikus nema isključivo imunosupresivno odnosno imunostimulatorno funkciju. Različiti imunološki učinci simpatikusa ovise o duljini ekspozicije adrenergičkog signala, njegovom intenzitetu i interakciji s ostalim čimbenicima kao što su neuropeptidi [45,58]. Različiti tipovi pak imunoloških stanica, odnosno stanice u različitim funkcionalnim fazama imunološkog odgovora mogu mijenjati odgovor svojih adrenergičkih receptora [58]. Stanice imunološkog sustava posjeduju  $\alpha$  i  $\beta$  adrenergičke receptore, a razina njihove ekspresije varira ovisno o stanju stanice, njezinoj maturaciji ili aktivaciji [45].

**Parasimpatički živčani sustav** kroz vagusni živac, koji je njegov ključni dio, kontrolira rad unutarnjih organa. Vagusnim živcem je posredovan tzv. upalni refleks [59]. Aferentna vagusna vlakna budu stimulirana lokalno na mjestu odvijanja upale putem citokina, dok eferentna vlakna otpuštaju potom otpuštaju acetilkolin na periferiji za koji se smatra da vjerojatno ima važnu ulogu u inhibiciji upale [59]. Taj regulatorni put ima i medicinske implikacije. Naime vagusna stimulacija se primjenjuje u liječenju upalnih bolesti, a primijenjena je i u liječenju reumatoidnog artritisa [60].

Senzorička vlakna **osjetnog živčanog sustava** mogu utjecati na imunološki sustav i kroz slanje senzoričkih podataka o stanju upale iz lokalnog okoliša u središnji živčani sustav koji onda eferentnim vlaknima regulira imunološki odgovor lokalno otpuštajući neuropeptide

izravno u ciljno tkivo [58]. U slučaju kemijskih, fizičkih, imunoloških (citokini) ili upalnih (prostaglandini i sl.) stimulacija nociceptivni završeci otpuštaju supstancu P, a s druge strane aferentnim vlaknima prenose osjet boli do SŽS-a [45]. Supstanca P djeluju kemotaktično za leukocite, snažan je vazodilatator i ima jasnu proupalnu ulogu [45]. Živčani završeci također posjeduju vezikule s endogenim opioidima koji mogu inhibirati otpuštanje proupalne supstance P iz aferentnih senzoričkih vlakana [58].

Signali iz perifernog imunološkog sustava dolaze do SŽS-a putem nekoliko različitih signalnih puteva. To se može ostvariti kroz izravnu neuralnu aktivaciju putem aferentnih vlakana vagusnog živca, prijenos na periferiji otpuštenih citokina kroz krvno-moždanu barijeru uz pomoć prijenosničkih molekula i interakciju cirkulirajućih citokina s moždanim citokinskim receptorima u područjima mozga gdje ne postoji funkcionalna krvno-moždana barijera [39].

Citokinski signali dovode do promjena u fiziološkim procesima (npr. razvoj vrućice) ili kompleksne moždane aktivnosti kao što je osjećaj gladi, san ili ponašanje. Ponašanje koje vidamo za vrijeme upalnog procesa tzv. bolesničko ponašanje evolucijski služi da organizmu olakša oporavak i da se s druge strane spriječi širenje infekcije u populaciji [39]. Bolesničko ponašanje uključuje osjećaj slabosti, malaksalosti, nesposobnosti koncentracije, depresivnog raspoloženja, letargije, smanjenog interesa za okolinu i smanjeni apetit [39,45]. Stanice imunološkog sustava i njihovi produkti mogu utjecati i na kompleksne kognitivne procese kao što su učenje i pamćenje, socijalno ponašanje, razvoj psihičkih i nerodegenerativnih bolesti [39].

### **1.3.1. Neuroendokrinologija u patofiziologiji RA**

Teorija o nastanku RA pretpostavlja inicijalni triger koji potiče razvoj bolesti aktivacijom imunološkog sustava [5]. U sklopu tih događanja aktiviraju se i endokrini i živčani sustav koji sudjeluju u patofiziologiji RA. Posrednici endokrinog sustava (hormoni) i perifernog živčanog sustava (neurotransmiteri) dosižu ciljne stanice u sinoviji i vežući se na specifične receptori imaju potencijal modulirati lokalni upalni proces u RA [45].

U inicijalnoj fazi upale postoji snažan protuupalni povratni mehanizam posredovan djelovanjem SNS-a. Aktivira se HPA os koja otpuštajući adrenokortikotropni hormon (ACTH) stimulira otpuštanje glukokortikoidnih hormona i adrenalnih steroida. Simpatički

pak živčani sustav otpušta noradrenalin, adenzin i endogene opioide. Svi ovi procesi dovode do imunosupresivnog djelovanja na periferiji [61].

Kada je međutim upala kronično poticana na periferiji, trajno povišena razina IL-6 i drugih citokini dovodi do otupljenja odgovora HPA osi i počinje se gubiti sposobnost protuupalnog djelovanja SŽS-a na periferiji [61]. Oboljeli od RA imaju neprilagođeno niske razine adrenalnih i gonadalnih steroida u odnosu na razinu sistemske upale, dok razina estrogena ostaje relativno nepromijenjena [61].

Drugi pretpostavljeni mehanizam jest da proupalni citokini induciraju rezistenciju glukokortikoidnih receptora što znači da stanice više ne reagiraju u istoj mjeri na glukokortikoidni protuupalni podražaj [46]. Dolazi također i do centralne autonomne disfunkcije odnosno nekoordiniranog međudjelovanja HPA i SNS osi [45].

Simpatički sustav igra dvostruku ulogu jer njegovi neurotransmiteri mogu poticati ili suprimirati upalu ovisno o receptorima za koje se vežu, odnosno o njihovoj koncentraciji u ciljnom tkivu [45]. Noradrenalin se pri niskoj koncentraciji veže primarno za alfa adrenoceptore dok se kod viših veže za alfa i beta receptore. Prijenos signala kroz alfa-2 adrenoceptor stimulira upalu kao i otpuštanje TNF $\alpha$  iz makrofaga dok prijenos putem beta-2 adrenoceptora inhibira upalu [45]. Ti učinci su potpomognuti neuropeptidom Y koji je klasični noradrenalinški kotransmiter, dok je drugi vrlo bitan kotransmiter adenzin-tri-fosfat (ATP) koji se nakon izlučivanja brzo konvertira u adenzin [44]. Adenzin se veže za A1 receptore u niskim koncentracijama dok se u višima veže primarno za A2 receptore [44]. Prijenos signala kroz A1 receptor dovodi do protuupalnih učinaka, dok je prijenos kroz A2 receptore povezan s dobro poznatim snažnim imunosupresivnim djelovanjem [45]. U akutnoj fazi upale NA ima proupalni učinak te potpomaže mobilizaciju imunoloških stanica, ekstravazaciju plazme, akumulira leukocite u akutno upaljeno tkivo i osigurava energiju za aktivirani imunološki sustav [44].

U ranoj fazi bolesti živčane niti senzoričkog i simpatičkog sustava se retrahiraju iz sinovijalnog tkiva, a potom senzorički ponovo reinerviraju sinoviju što se ne dogodi sa simpatičkim vlaknima [45]. Taj disbalans senzoričkog (primarno proupalnog) i simpatičkih (protuupalnih) vlakana doprinosi lokalno proupalnoj situaciji. Neurotransmiteri simpatičkog sustava su proupalni samo u visokim koncentracijama pa se sada luče u neadekvatno niskim razinama u lokalni okoliš. Svi ovi procesi dovode do kontinuirane neravnoteže u sinovijalnom



mikrookolišu i neprekidne i opetovanog poticanja bolesti makar više nema inicijalnog trigera [45]. Opioidi imaju analgetski i protuupalni učinak, no ekspresija opioidnih receptora u kroničnom artritisu također postaje snižena što doprinosi proupalnom stanju [62].

#### **1.4. Terapije uma i tijela (eng. mind-body)**

Terapije uma i tijela predstavljaju skup metoda/tehnika koje imaju fokus na interakciju između mozga/uma, tijela i ponašanja [63]. Za razliku od samog vježbanja kojemu je jedini cilj dostizanje fizičkog fitnessa i tjelesnog zdravlja, terapije uma i tijela uključuju i trening uma odnosno psihološke metode uzimajući u obzir suštinsku neodvojivost psihe/uma od tijela [63]. Mnoge od ovih tehnika u koje ubrajamo jogu, tai-chi, qi-gong, meditaciju, i ostale se temelje na drevnim duhovnih tradicijama, no tu svrstavamo i neke suvremene tehnike kao što su npr. hipnoza ili progresivna mišićna relaksacija [64]. Ove tehnike predstavljaju dobar primjer na koji način emocionalni, mentalni, socijalni, duhovni i ponašajni čimbenici mogu imati izravan utjecaj na naše zdravlje [63]. Između mozga i perifernih organa postoji naime vrlo aktivna dvosmjerna interakcija, a tehnike i terapije koje mogu utjecati na tu funkcionalnu poveznicu između uma (mozga) i tijela mogu biti učinkovite u liječenju i olakšavanju raznih simptoma kroničnih bolesti [65].

Istraživanja upućuju da su terapije uma i tijela učinkovite u poboljšanju mentalnog i fizičkog zdravlja, posebice u smanjenju depresije, anksioznosti, nesаницe, boli ali i u poboljšanoj kontroli šećerne bolesti i hipertenzije [64]. Ove tehnike povišuju srčani vagalni tonus i imaju pozitivan učinak na imunološki sustav smanjujući razinu upale [64,66,67].

##### **1.4.1. Joga**

Joga je najstarija i najpoznatija iz skupine terapija uma i tijela. Joga izvorno predstavlja jednu od šest grana (šashtra) indijske filozofije koja se razvila iz Veda i Upanišada, najstarijih duhovnih zapisa Indije i svijeta [68]. Joga šashtra sastoji se od praktičnih načela i tehnika joge ali je izravno povezana i s Vedanta šastrom koja sadrži filozofsko učenje joge i Sankhya šastrom u kojoj su opisana prirodno-znanstvena načela na kojima počiva filozofija joge [68]. Sustav Joga šashtra je utemeljio Patanjali (otprilike 200 g. prije Krista) [69]. U njegovom najpoznatijem djelu Joga sutre su u 194 sutri (rečenica) podijeljenih u četiri poglavlja opisane tehnike joge kojima se mogu postići koncentracija i umirenje uma, kao i prepreke koje se pri tome mogu pojaviti [69]. Patanjali daje točne upute za postizanje nadzora uma pomoću

reguliranja daha, ispravnog življenja i tehnika meditacije [69]. Od 6. stoljeća i nadalje nastalo je još nekoliko ključnih praktičnih tekstova o jogi. Jedna od najpoznatijih je Hatha joga pradipika [70]. Tu su po prvi puta opisane i različiti tjelesni položaji i vježbe – jogijske asane koje i danas koristimo u vježbanju joga.

Joga se danas smatra znanošću o tijelu, umu i duši [71]. Osnovne tehnike su asane - tjelesne vježbe, vježbe disanja - pranajama te vježbe opuštanja i meditacije. Joga također uči metode ispravnog življenja, daje skup moralnih, etičkih i praktičnih smjernica koje pomažu da se živi zdravim uravnoteženim životom te stekne tjelesno, mentalno, duhovno i socijalno blagostanje [71]. Meditacija označava širok opseg vježbi kojima se povećava svjesnost o osjetnim, emocionalnim i kognitivnim događanjima u sadašnjem trenutku, odnosno treniranje uma u fokusiranoj pažnji [72]. Meditacijom učimo promatrati iskustva sadašnjeg trenutka s otvorenošću, radoznalošću i bez osude. Pranajama je skupina tehnika disanja kojima je cilj izravno i svjesno regulirati jedan ili više parametara respiracije – npr. frekvenciju disanja, dubinu disanja, omjer udah /izdah [73]. Najčešće se pak koriste tehnike disanja koje usporavaju frekvenciju disanja i na taj način su povezane s opuštanjem. Nadhi sodhana pranajama je posebna vrsta pranajame kod koje se koristi naizmjenično disanje kroz nosnice [71]. Danas se zna da je disanje blisko povezano s mentalnim funkcijama no fiziološki mehanizmi koji dovode do povoljnih učinaka pranajame još nam nisu dovoljno poznati. Istraživanja ukazuju da vježbanje pranajame izravno utječe na kardio-respiratorni sustav kroz djelovanje na regulaciju varijabilnosti srčanog ritma (engl. heart-rate variability, HRV) i respiratornu sinusnu aritmiju koji su pokazatelji aktivnosti parasimpatičkog živčanog sustava [73]. Nosno disanje može stimulirati i uravnotežiti autonomni živčani sustav mehaničkom stimulacijom olfaktornog epitela koji je osjetljiv na mehanički i kemijski stimulans [73].

#### **1.4.2. Mehanizam djelovanja terapija uma i tijela**

Dobro je poznato da psihološki stres i depresija smanjuju antivirusni imunološki odgovor organizma i aktiviraju kronično upalno stanje kroz poticanje aktivnosti HPA osi i SNS-a [67]. Terapije uma i tijela, čiji je primarni cilj ublažavanje stresa, promocija stanja opuštenosti i podupiranje umjerene fizičke aktivnosti s druge strane dokazano potiču antivirusni upalni odgovor, smanjuju razinu kronične upale, a posebice su se pokazale učinkovite kod osoba koje doživljavaju velike količine psihološkog stresa [67].

Danas je najbolje proučena veza između mozga i imunološkog i kardiovaskularnog sustava. Upalni biljezi i varijabilnost srčanog ritma su stoga najbolje poznati pokazatelji te centralno-periferne integracije odnosno homeostaze [64]. Taylor Gill i suradnici su identificirali 2 načina na koji se odvija interakcija mozga – tijela u terapijama uma i tijela i nazvali ih „top-down“ i „bottom-up“ mehanizmima [64]. „Top-down“ mehanizmi uključuju namjernu ciljanu mentalnu aktivnost odnosno vježbanje svjesnosti [64]. Tu spadaju meditacija, mindfulness meditacija, hipnoza, dakle sve tehnike koje djeluju na razini cerebralnog korteksa mijenjajući način razmišljanja. U jogi su najčešće tehnike vježbanja fokusirane pažnje. Takve promjene u mentalnom procesiranju koje se generiraju u korteksu mozga se brzo prenose na tijelo putem tzv. descendente modulacije autonomnog, neuroimunološkog i neuroendokrinog sustava [64]. Aktivacija specifičnih kortikalnih struktura velikog mozga rezultira funkcionalnom kortikalnom i subkortikalnom reorganizacijom, a time se postiže i efikasnija modulacija nižih centara dakle limbičkih struktura i moždanog debla i na taj način poboljšava i potiče periferno-centralna integracija informacija [64]. Posljedica ove ravnoteže se vidi potom i u somato-vagalnoj (autonomnoj) ravnoteži kroz varijabilnost srčanog ritma kao i u razini proupalnih citokina [65].

Nasuprot toga „bottom-up“ tehnike stimulacijom različitih somato-viscero- i kemosenzoričkih receptora na periferiji utječu na SŽS i mentalne aktivnosti kroz ascendentne putove koji kroz moždano deblo završavaju u cerebralnom korteksu [64]. U ovu skupinu spadaju tjelesne vježbe, vježbe disanja, pranajama, masaža i druge tjelesne tehnike.

Dijelovi živčanog sustava koji su uključeni u ovaj sustav uključuju specifične regije moždanog korteksa (poglavito fronto-temporalni korteks) koji integriraju informacije ključne za kogniciju, emocije, osobnost, socijalnu funkciju, psihološki stres [64]. Potom je tu limbička regija i centralne autonomne i viscerosenzoričke regije moždanog debla koje integriraju informacije o tjelesnom stanju kao i psihološkim izazovima organizma [58]. One monitoriraju visceralne funkcije i koordiniraju ih kompleksnim fiziološkim i samo-regulirajućim mehanizmima. Senzorički živci prenose taktilne, propioceptivne i bolne informacije iz kože mišića i zglobova, a vagalni i viscerosenzorički živci vode signale koji su povezani sa stanjem unutarnjih tkiva kao što je npr. metabolička funkcija ili infekcija odnosno upala [58].

### 1.4.3. Funkcionalna genomika terapija uma i tijela

Šira primjena metoda funkcionalne genomike u istraživanju je značajno doprinijela boljem razumijevanju mehanizama terapija uma i tijela i njihovog učinka na ljudsku fiziologiju [67,74]. DNA sekvenca ostaje suštinski nepromijenjena kroz naš životni vijek ali način i vrijeme izražaja pojedinih gena predstavlja jedan dinamičan proces koji je pod kontrolom niza različitih mehanizama [74]. Ti mehanizmi mogu aktivirati ili deaktivirati dijelove genoma omogućavajući ili ograničavajući njihovu transkripciju u RNA i potom translaciju u proteine. Transkriptomika proučava izražaj gena kroz mjerenje glasničke RNA. Transkriptom, odnosno proteini koji nastaju kao posljedica translacije, je konstantno u procesu promjene i odgovara na vanjske i unutarnje uvjete i dobar je indikator genske aktivacije i regulacije [74].

Imunološki odgovori su posredovani aktivacijom gena koji kodiraju regulatorne i efektorske molekule – citokine, antimikrobne peptide, antitijela i citolitičke molekule [46]. Aktivacija transkripcije gena u stanicama nespecifične imunosti je potaknuta s 2 vrste dobro poznatih signala iz unutrašnjeg okoliša tijela: molekularni uzorak povezan sa patogenom (PAMP) i signali opasnosti koji nastaju iz mrtvih ili stresom uništenih stanica – uzorak povezan sa oštećenjem (DAMP) dok treći tip signala dolazi iz endokrinološkog i živčanog sustava potaknuto procjenom stanja u makrookolišu od strane SŽS-a [46].

NF- $\kappa$ B predstavlja obitelj inducibilnih transkripcijskih čimbenika koji reguliraju široki opseg gena uključenih u razne procese imunološkog i upalnog odgovora [75]. Ova obitelj se sastoji od 5 strukturno povezanih članova koje uključuju NF- $\kappa$ B1, NF- $\kappa$ B2, RelA, RelB and c-Rel, koji posreduju transkripciju ciljnih gena kroz vezanje na specifični DNA element tzv.  $\kappa$ B pojačivač [75].

Cole i suradnici su proučavajući utjecaj terapija uma i tijela na gensku ekspresiju utvrdili da one djeluju prvenstveno regulirajući NF- $\kappa$ B transkripcijske putove koji igraju ključnu ulogu u kontroli ekspresije proupalnih gena [46].

Koristeći metodu funkcionalne genomike identificirali su 2 tipa proupalne genske ekspresije koji se induciraju u stanicama mijeloide loze. Prvi tip ekspresije induciraju ekstracelularni patogeni, bakterije, dovodeći do aktivacije transkripcijskih čimbenika NF- $\kappa$ B i protein aktivatora 1 (AP-1) [46]. Njihova aktivacija dovodi potom do povišene ekspresije gena za IL-1, IL-6 i TNF $\alpha$ , odnosno transkripcije odgovarajućih proupalnih citokina i upalnog biljega

CRP [76]. Intracelularni patogeni, kao što su virusi, aktiviraju pak drugi tip ekspresije tzv. antivirusni genski program koji uključuje indukciju tipa 1 interferonskih gena pomoću transkripcijskog čimbenika IRF (interferonski regulatorni čimbenik) [46]. Terapije uma i tijela djeluju na način da smanjuju proupalnu aktivnost (prvi tip genske ekspresije), a povisuju antivirusnu aktivnost (drugi tip genske ekspresije) kao i antivirusnu imunost u odgovoru na cijepljenje [76]. Stresni životni događaji, psihološki stres i depresija smanjuju otpornost organizma na viruse odnosno otpornost na infektivne bolesti dok su biljezi upale i rizik za razvoj kroničnih upalnih bolesti povišeni [77]. Funkcionalna genomika je uspjela razriješiti ovaj očigledni paradoks. Naime aktivacija HPA osi i posljedična GK aktivnost uzrokuje supresiju imunološkog sustava u oba tipa genske ekspresije, dakle i antivirusni i općenito upalni odgovor [46]. S druge strane beta- adrenerički signalni put SNS-a dovodi do povišene transkripcije proupalnih citokina, dok istovremeno također smanjuje antivirusni ili adaptivni imunološki odgovor suprimirajući TH1 gensku ekspresiju [46]. Na taj način se može objasniti kako kronični stres djeluje dugoročno na taj način da uzrokuje pojačanu ekspresiju proupalnog odgovora bez obzira na prisutnu stabilnu ili povišenu razinu glukokortikoida.

Glukokortikoidni hormoni suprimiraju imunološki sustav, no kod kroničnog stresa dolazi također i do postupne funkcionalne desenzitizacije glukokortikoidnih receptora na stanicama imunološkog sustava [77]. Također je zamijećeno da se u kroničnom stresu genska transkripcija preusmjerava prema aktivaciji NF- $\kappa$ B i AP1 - posredovanoj proupalnoj genskoj ekspresiji bazalno ali i nakon odgovora na stimulaciju PAMP-om [47]. Dakle desenzitizacija GR receptora vodi sa sobom povećanu aktivnost transkripcijskog čimbenika NF $\kappa$ B. Zbog toga osobe koje pate od kroničnog stresnog podražaja pokazuju pretjeranu ekspresiju proupalnih gena unatoč stabilnim ili povišenim razinama glukokortikoida [39].

Primjena terapija uma i tijela može ublažiti te imunološke promjene kroz opuštanje, smanjenje stresa, poboljšanje raspoloženja i kroz pozitivne učinke umjerene fizičke aktivnosti koja je sastavni dio ovih tehnika [65].

## 1.5. Uvod i znanstveni temelj za istraživanje

Bolesnici s reumatoidnim artritismom imaju sniženu kvalitetu života povezanu sa zdravljem zbog kronične boli, ukočenosti i funkcionalnih ograničenja prouzrokovanih upalom i/ili oštećenjem perifernih zglobova [3]. Uz oštećenje fizičkog zdravlja bolesnici pate i od kroničnog umora i poremećaja raspoloženja što sve zajedno značajno doprinosi njihovoj sniženoj kvaliteti života [3]. Posljednjih nekoliko desetljeća na bolje je izmijenjen klinički pristup i liječenje bolesnika s RA. Razumijevanja patofizioloških procesa i napredak biotehnologije doveo je do razvoja bioloških lijekova čijom je primjenom značajno unaprijeđeno i olakšano liječenje ove bolesti. No iako se uz pomoć novih terapijskih mogućnosti sada upalno zbivanje može vrlo dobro kontrolirati, i dalje nije postignuto značajno poboljšanje u liječenju umora, poremećaja raspoloženja i kronične boli koji prate ovu bolest [28,35,78,79,80]. Kvaliteta života povezana sa zdravljem bolesnika s RA se nije poboljšala u onolikoj mjeri koliko se očekivalo uvođenjem suvremenih terapija. Jedan od mogućih razloga tog rascjepa jest da RA sačinjavaju različiti patofiziološki putevi koji zahtijevaju zasebne terapijske intervencije.

Posljednjih godina u ovom kontekstu se istražuju razne nefarmakološke intervencije koje bi bile komplementarne farmakološkom liječenju RA kako bi se ova bolest mogla terapijski obuhvatiti u svim svojim aspektima. Najistraživanija nefarmakološka intervencija je fizička aktivnost/vježbanje za čiju zdravstvenu dobrobit postoji i najviše znanstvenih dokaza [24,81]. EULAR, krovno europsko reumatološko udruženje, u preporukama iz 2018. godine preporučuje uključivanje fizičke aktivnosti u svakodnevnu skrb oboljelih od artritisa [25]. No i dalje nije do kraja jasno koji tipovi vježbi su najbolji za ove bolesnike, odnosno koji intenzitet i učestalost vježbanja je najprikladniji za njih. Zaključak preporuka je da su nužna daljnja istraživanja u području izvedivosti fizičkih intervencija, adherenciji na vježbanje i sigurnosti vježbanja kod ovih bolesnika [25]. Bihevioralne intervencije koje uključuju kognitivno-bihevioralnu psihoterapiju odnosno različite tehnike bazirane na usredotočenoj svjesnosti (engl. mindfulness) mogu pozitivno utjecati na mentalno zdravlje oboljelih od RA [37,38].

Joga je holistična praksa podrijetlom iz Indije koja uključuje fizičke vježbe ali i psihosocijalne i bihevioralne elemente [71]. Jogijske fizičke vježbe/položaji (asane) i vježbe disanja (pranajama) utječu na autonomni živčani sustav i HPA os i potiču tzv. „bottom-up“ učinak na um što dovodi do opuštanja i poboljšanog raspoloženja [64]. S druge strane jogijske

vježbe usredotočene svjesnosti i meditacija imaju sličan pozitivan „top-down“ učinak na fiziologiju tijela [64]. Ta dva međusobno povezana sustava imaju između ostalog i značajan pozitivan učinak i na funkcioniranje imunološkog sustava. Poglavitito je istražen pozitivan učinak vježbi na smanjenu ekspresiju proupalnih gena kontroliranih od strane transkripcijskog čimbenika NFκB koji se smatra ključnim regulatorom upalne aktivnosti [65].

Joga se stoga naziva i terapijom uma i tijela jer u proces iscjeljenja uključuje fizičke vježbe ali i kognitivne, psihološke i bihevioralne elemente koje pozitivno mijenjaju kognitivnu percepciju pojedinca. Cilj joge je potaknuti fizičko, mentalno ali i duhovno i socijalno zdravlje i blagostanje [71].

Pregled recentne literature ukazuje da je joga prihvatljiva i sigurna intervencija u kroničnim bolestima mišićno-koštanog sustava [82,83]. Istraživanja o učinkovitosti joge u reumatoidnom artritisu nema mnogo no ona upućuju da joga poboljšava kvalitetu života oboljelih od RA [84,85], smanjuje aktivnost bolesti [86], bol [87], poboljšava psihološko blagostanje [82], a također može smanjiti razinu različitih plazmatskih i genomskih čimbenika upale [88]. No veći broj ovih istraživanja ima ograničenja u smislu malog broja uključenih ispitanika i manja reprezentativnosti. U nekim od njih su RA bolesnici proučavani zajedno s oboljelima od degenerativnih zglobnih bolesti [85], ili su pak uključene samo mlađe dobne skupine [84]. Jedan od razloga manjka reprezentabilnosti i usporedivosti je i raznolikost jogijskih intervencija koja su korištene u istraživanju. Upravo stoga šira interpretacija učinkovitosti ove intervencije u RA još uvijek nedostaje.

Nedavno objavljena studija Ward i suradnika je stoga Delphi metodom predstavila referentnu listu ključnih komponenti koje trebaju biti sastavni dio jogijskih intervencija kao i način prikaza metoda i rezultata takvih istraživanja u znanstvenim publikacijama [89]. Na ovaj način će se omogućiti daljnja standardizacija jogijskih intervencija u mišićno-koštanim bolestima i omogućiti reproducibilnost u budućim istraživanjima.

„Joga u svakodnevnom životu“ je sveobuhvatan sustav joge koji sadrži fizičke vježbe, vježbe disanja, opuštanja i meditacije [71]. U istraživanju na onkološkim bolesnicama nakon operacije raka dojke ovaj joga program se pokazao učinkovitim u poboljšanju samopoštovanja, smanjenju anksioznosti i doživljenog stresa [90,91,92].

## **2. HIPOTEZA**

Vježbanje joge po sustavu „Joga u svakodnevnom životu“ ima pozitivan učinak na kliničke i biološke ishode u bolesnika s reumatoidnim artritismom.



### **3. CILJEVI RADA**

#### **Glavni cilj**

Istražiti učinak 12-tjednog programa vježbi joga po sustavu „Joga u svakodnevnom životu“ na:

Kliničke ishode (kvalitetu života povezanu sa zdravljem, psihološki distres, umor, bol, aktivnost bolesti)

Biološke ishode (ekspresiju seta proupalnih gena i razinu cirkulirajućih biljega upale)

#### **Specifični ciljevi**

##### **Klinički ciljevi**

###### **Primarni cilj**

istražiti učinak vježbi joga na kvalitetu života povezanu sa zdravljem

###### **Sekundarni ciljevi**

istražiti učinak vježbi joga na razinu umora

istražiti učinak vježbi joga na bolesnikovu subjektivnu procjenu utjecaja reumatoidnog artritisa na život

istražiti učinak vježbi joga na razinu depresivnih i anksioznih simptoma

istražiti učinak vježbi joga na razinu doživljenog stresa

istražiti učinak vježbi joga na razinu boli

istražiti učinak vježbi joga na aktivnost bolesti

istražiti provedivost i sigurnost programa vježbanja joga u RA

##### **Biološki ciljevi**

###### **Primarni cilj**

istražiti učinak vježbi joga na promjenu izražaja 5 proupalnih gena: gen za IL-1 $\beta$ , gen za IL-6, gen za TNF $\alpha$ , NF $\kappa$ B1 gen, RELA gen.

###### **Sekundarni cilj**

istražiti učinak vježbi joga na promjenu razine visoko osjetljivog CRP-a (hs-CRP)

## **4. METODE I ISPITANICI**

### **4.1. Dizajn istraživanja**

Radi se o kliničkom prospektivnom randomiziranom kontroliranom istraživanju koje je uključilo bolesnike liječene od RA u jednom kliničkom centru. Istraživanje je dizajnirano kako bi usporedilo učinkovitost vježbanja joga po sustavu „Joga u svakodnevnom životu“ u odnosu na kontrolnu skupinu zdravstvene edukacije. Istraživanje je provedeno od ožujka 2018. do travnja 2020. u Kliničkoj bolnici Dubrava u Zagrebu. Provođenje istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice Dubrava i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te je registrirano u međunarodnom indeksu ClinicalTrials.gov (broj NCT03500276). Ispitanici su pismeno potvrdili suglasnost za sudjelovanje u istraživanju.

### **4.2. Novačenje, randomizacija i plan istraživanja**

Bolesnici su novačeni sa Zavoda za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju, Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu. Inicijalni probir je učinjen kroz uvid u elektronski dostupnu medicinsku dokumentaciju bolesnika Zavoda. Bolesnici su pozvani da sudjeluju u istraživanju telefonskim pozivom ili pismenim pozivom poslanim poštom na kućnu adresu. Bolesnici koji su zadovoljavali kriterije i izrazili interes za sudjelovanje su pozvani na probirnu vizitu u prostorije Zavoda.

Nakon probira 57 bolesnika je uključeno u istraživanje i randomizirano u intervencijsku skupinu (skupinu joga) ( $n = 30$ ) ili kontrolnu skupinu (skupina zdravstvene edukacije) ( $n = 27$ ).

Randomizacijski postupak je proveden u blokovima od 14 do 16 bolesnika pomoću računalnog programa dostupnog na internetu. Ispitanici su raspoređeni u omjeru 1:1 u ispitivanu odnosno kontrolnu skupinu. Sam postupak je proveden prikriveno pomoću zatvorenih omotnica. Istraživanje se sastojalo od 4 uzastopne kohorte bolesnika.

Ishodi su procijenjeni u 3 vremenska trenutka: na početku istraživanja, nakon provedene intervencije (nakon 12 tjedana) te u praćenju (24. tjedan). Na svakoj procjeni bolesnici su ispunili upitnike te im je izvađena krv za laboratorijske pretrage. Iskusan reumatolog je potom kliničkim pregledom primjenom metode palpacije odredio broj otečenih i bolnih zglobova.

### **4.2.1. Intervencijska skupina**

Program joga se održavao dva puta tjedno po 90 minuta kroz 12 tjedana u Dvorani Zavoda za fizikalnu medicinu, KB Dubrava. Broj sudionika po grupi je bio od 6 do 8. Program je uključivao vježbe joga po sustavu „Joga u svakodnevnom životu“ [71,93,94,95] (1. Stupanj – Sarva hita asane). Ovo je holistički sustav vježbanja joga temeljen na tradicionalnom načinu vježbanja kojeg je osnovao indijski učitelj joga Višvaguru Paramhans Sri Svami Mahešvaranda. Vježbe joga je vodila pristupnica S.P. (kvalificirani instruktor joga s diplomom sustava „Joga u svakodnevnom životu“ i Ministarstva znanosti i obrazovanja Republike Hrvatske). Sat joga je počinjao vođenim opuštanjem (5 - 10 minuta) u ležećem položaju (Anadasana) nakon čega su uslijedile fizičke vježbe i položaji (asane) i vježbe disanja (50 - 60 min). Na kraju vježbanja uslijedila bi završno kratko opuštanje (5 min) te potom specijalna tehnika naizmjeničnog disanja kroz nosnice (Nadi shodhana pranajama) (10 min) i meditacija samoanalize (5 - 10 min). Sat je završavao intoniranjem matre OM 3 puta.

Vježbe su se uvodile postupno, nakon što bi ispitanici savladali laganije vježbe uslijedili bi sve kompliciraniji i teži položaju. Vježbe su modificirane prema individualnim mogućnostima i funkcionalnim ograničenjima ispitanika. Naglašavano je ispravno poravnanje tijela u položajima, izbjegavalo se prekomjerno klečanje i drugi položaji koji predstavljaju preveliko opterećenje za zglobove bolesnika s RA. Pranajama i vježbe meditacije su provedene u sjedećem položaju (na pilates lopti) kako bi se izbjeglo opterećenje koljenskih i nožnih zglobova u tradicionalnom lotos položaju. Sudionicima je savjetovano da naučene vježbe rade i kod kuće no taj dio nije formalno monitoriran.

### **4.2.2. Kontrolna skupina**

Grupa zdravstvene edukacije je imala jedno zdravstveno-edukacijsko predavanje tjedno u trajanju od 90 minuta koje je vodio reumatolog uz grupnu diskusiju. Teme predavanja su bile: Upalni proces i zglobovi 1 i 2, Simptomi i znakovi RA, Komorbiditeti, Liječenje i dostizanje cilja liječenja, Vježbanje u RA, Prehrana u RA 1 i 2, Samopomoć u RA, Likovna radionica 1 i 2, Otvorena diskusija o temama od interesa. Aktivna kontrolna skupina je odabrana kako bi se smanjila pristranost zbog grupne socijalne interakcije i pažnje instruktora/predavača. Nakon provedenog istraživanja ispitanicima iz kontrolne skupine je ponuđena mogućnost vježbanja joga u trajanju od 1 mjesec.

### 4.3. Ispitanici

**Uključni kriteriji:** 1) postavljena dijagnoza RA prema zajedničkim klasifikacijskim kriterijima Američkog (ACR) i Europskog (EULAR) reumatološkog društva iz 2010. godine [18], 2) dob 18 - 75 godina 3) niska do umjerena aktivnost bolesti (DAS28CRP < 5,1.) 4) stabilna standardna farmakoterapija koja uključuje bolest-modificirajući lijek, biološki lijek, nesteroidni antireumatik i nisku dozu glukokortikoida ( $\leq 10$  mg/dan) barem 3 mjeseca prije uključanja u studiju.

**Isključni kriteriji:** 1) značajan komorbiditet (aktivna maligna bolest, zatajenje srca ili simptomatska ishemična srčana bolest, teška bolest pluća, neurološka bolest koja ograničava pokretljivost, nekontrolirana hipertireoza), 2) abuzus droga ili alkohola 3) nedavna ozljeda ili operacija (zadnjih 6 mjeseci) odnosno planirana operacija na zglobovima, 4) redovito vježbanje joge ili slične tehnike ili aktivna uključenost u neki drugi strukturirani program vježbanja (> 2x tjedno), aktualno pohađanje fizikalne rehabilitacije, 5) trudnoća, 6) teška psihička bolest.

Svim bolesnicima je savjetovano da nastave uzimati svoju dosadašnju propisanu farmakološku terapiju i ostali su u standardnom nadzoru nadležnog reumatologa kroz cijelo vrijeme trajanja istraživanja. Eventualne promjene u farmakoterapiji tijekom istraživanja su bilježene.

### 4.4. Mjerni instrumenti

#### 4.4.1. Klinička procjena ispitanika

Standardizirani samoprocjenski upitnici korišteni za kliničku procjenu su bili sljedeći: SF-36, FACIT, HADS, RAID, PSS, DAS28CRP i VAS boli.

**SF-36** [54,96] je generički (opća ocjena zdravstvenog stanja) upitnik kojim se ocjenjuje tjelesna i mentalna komponenta kvalitete života pojedinca povezana sa zdravljem bez obzira na vrstu bolesti (SF-36, raspon 0 - 100; 0 = najlošija moguća vrijednost). Minimalna klinički značajna razlika u domenama ovog upitnika iznosi između 3-5 bodova [54]. Ovaj upitnik nije specifičan za RA ali je najprimjenjiviji upitnik kvalitete života u istraživanjima u RA kao i u kliničkoj praksi. U ovom upitniku se kroz 36 pitanja procjenjuje bolesnikova procjena

utjecaja zdravlja kroz 8 životnih domena: fizičko funkcioniranje (PF, eng. physical functioning), ograničenje zbog fizičkih teškoća (RP, eng. role limitation due to physical problems), tjelesna bol (BP, eng. bodily pain), percepcija općeg zdravlja (GH, eng. general health perception), vitalnost (VT, eng. vitality), društveno funkcioniranje (SF, eng. social functioning), ograničenje zbog emocionalnih teškoća (RE, eng. role limitation due to emotional problems) i psihičko zdravlje (MH, eng. mental health). U profil fizičkog zdravlja (PCS, engl. Physical component summary measure) ulaze sljedeće od spomenutih domena: fizičko funkcioniranje, ograničenje zbog fizičkih teškoća, tjelesna bol i percepcija općeg zdravlja. U profil psihičkog zdravlja (MCS, engl. Mental component summary measure) ubrajaju se: vitalnost, socijalno funkcioniranje, ograničenje zbog emocionalnih teškoća i psihičko zdravlje.

Za procjenu umora korišten je **FACIT-F** indeks (engl. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-fatigue) [97] koji je primarno razvijen za procjenu umora i njegovog učinka na dnevne aktivnosti i funkcioniranje u bolesnika s malignim bolestima. Sastoji se od 13 tvrdnji, a bolesnik procjenjuje istinitost tvrdnji u odnosu na razdoblje od prethodnih tjedan dana. Ocjenjuje se petostupanjskom Likertovom skalom (0 - 4). Raspon rezultata je od 0 do 52, gdje veća vrijednost predstavlja manju razinu umora. Minimalna klinički značajna razlika iznosi 3-4 boda [113].

**Upitnik bolničke anksioznosti i depresivnosti HADS** (eng. Hospital anxiety and depression scale) [98] je samoprocjenska ljestvica koja se koristi kao metoda probira za otkrivanje simptoma te ocjenu stupnja depresivnosti i anksioznosti u medicinskim ustanovama, primarnoj praksi i općoj populaciji. Sastoji se od 14 pitanja od kojih se sedam odnosi na anksiozne (HADS-A), a sedam na depresivne simptome (HADS-D) te se od osobe zahtijeva da označi izraženost simptoma na Likertovoj skali od 0 do 3, gdje 3 upućuje na veću izraženost simptoma, a 0 na (gotovo) potpuni izostanak simptoma. Rezultati mogu varirati 0 - 21 za depresivnost/anksioznost. Ispitanici s rezultatom 0 - 7 nisu depresivni/anksiozni, 8 - 10 ukazuje na granično stanje, a 11 - 21 predstavlja depresivnost odnosno anksioznost. Nije poznata minimalna klinički značajna razlika ovog upitnika u RA no u drugim kroničnim bolestima ona iznosi između -1.8 do -1.4 za HADS-D i -2.0 do -1.1. za HADS-A [99,100].

**RAID** (eng. RA impact of disease) [101] je samoprocjenski upitnik koji iz bolesnikove perspektive reflektira aktivnost RA i utjecaj bolesti kroz evaluaciju 7 domena: bol, funkcionalna onesposobljenost, umor, poremećaj spavanja, fizičko blagostanje, emocionalno blagostanje, suočavanje s bolesti. Bolesnik ocjenjuje svaku od tih domena na numeričkoj skali (0 - 10) gdje veći broj predstavlja lošiji status. Ukupni skor se potom izračunava kroz posebnu

formulu te potom dobivaju vrijednosti od 0 – 10 gdje veći broj predstavlja lošiji status. Minimalna klinički značajna razlika iznosi 3 boda.

**Ljestvica doživljenog stresa PSS** (eng. Perceived Stress Scale) [102] se koristi za procjenu doživljaja stresa. Upitnik mjeri stupanj subjektivnog stresa preko procjene manjka kontrole, osjećaja zasićenosti i nepredvidljivosti života što su tri osnovne komponente doživljaja stresa. Sadrži 10 čestica za čije vrednovanje se koristi Likertova skala od 5 stupnjeva (0 - nikad do 4 - vrlo često). Ukupan rezultat dobiva se kao suma odgovora gdje veći rezultat upućuje na veću razinu percipiranog stresa. Procijenjena minimalna klinički značajna razlika na ovoj skali iznosi 11 bodova [103] .

Aktivnost RA se ocjenjivala prema indeksu aktivnosti bolesti **DAS28CRP** [19] koji uključuje podatke o broju bolnih i otečenih zglobova (procjenjuje se 28 zglobova gornjih ekstremiteta i koljena), podatke o vrijednosti C-reaktivnog proteina te vrijednost bolesnikove globalne procjene aktivnosti bolesti (GH) (VAS 0 - 100 mm; 0 = nema aktivnosti bolesti). DAS28CRP se izračunava pomoću kompleksne logaritamske formule. Dobivena vrijednost u obliku decimalnog broja označava aktivnost bolesti, gdje veći broj označava višu aktivnost. Minimalna klinički značajna razlika na ovoj skali iznosi -1.0 [104].

Za procjenu **boli se VAS skala (0 - 10 cm, 0 = bez boli)** [105], na kojoj su ispitanici ocjenjivali intenzitet boli. Minimalna klinički značajna razlika na ovoj skali iznosi 2 boda [104].

**Provedivost istraživanja** je procijenjena kroz stopu regrutacije, retenciju, slijedenje protokola i pojavnost neželjenih događaja.

#### **4.4.2. Laboratorijska i genomska analiza**

##### **Laboratorijska analiza**

Koncentracija serumskog CRP-a i hsCRP-a (mg/L) je analizirana metodom imunoturbidimetrije na AU 2700 plus analizatoru (Beckman Coulter, Tokyo, Japan) u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku, Kliničke bolnice Dubrava.

##### **Genomska analiza**

Genomska analiza je učinjena primjenom tehnike kvantitativne lančane reakcije polimerazom u stvarnom vremenu qRT-PCR (eng. quantitative real time polymerase chain reaction).

Ispitanicima se prvo uzelo ukupno 5 ml venske krvi u EDTA epruvetu. Svi uzorci su izvađeni u jutarnjim satima (između 7,30 i 11 sati) te odmah nakon vađenja dostavljeni u Jedinicu za molekularnu dijagnostiku i genetiku, Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku, KB Dubrava gdje se pristupilo izolaciji RNA. RNA se izolirala klasičnom metodom koristeći TRI Reagent tvrtke ThermoFisher Scientific. Po izolaciji se provjerila koncentracija i čistoća dobivene RNA spektrofotometrijski (uređaj Shimadzu BioSpec Nano). Nakon toga uzelo se 2 µg RNA te podvrgnulo reakciji reverzne transkripcije, odnosno konstrukciji komplementarne deoksiribonukleinske kiseline (cDNA prema eng. complementary deoxyribonucleic acid) (reagenski set: High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit, Thermo Fisher SCIENTIFIC, Waltham, MA). Ovom reakcijom se dobila dvolančana molekula cDNA. 2 µl cDNA se potom uzelo po reakciji qRT-PCR za ispitivani gen od interesa. Uzorci ispitanika su umnoženi u lančanoj reakciji polimeraze u realnom vremenu u uređaju ABI Prism 7300 Sequence Detection system (Thermo Fisher SCIENTIFIC) i koristeći sljedeće eseje za ispitivane gene:

TNF: TNF Hs00174128\_m1 Thermo Fischer Scientific

IL-6: IL6 Hs00174131\_m1 Thermo Fischer Scientific

IL-1β: IL1β Hs01555411\_m1 Thermo Fischer Scientific

NFκB1: NFκB1 Hs00765730\_m1 Thermo Fischer Scientific

RELA: RELA Hs01042014\_m1 Thermo Fischer Scientific

ABL: ABL Hs01104728\_m1 Thermo Fischer Scientific

Za amplifikaciju se koristio uređaj Applied Biosystems PCR 7300. Za normalizaciju izraženosti ciljnog gena koristili su se umnošci Abl transkripta iz istog uzorka.

qRT-PCR analiza je učinjena u duplikatu za svaki uzorak. Relativna ekspresija je izračunata i prikazana kao razlika u ciklusima praga detekcije ( $\Delta$ CT prema eng. difference in threshold cycles) između ciljnog gena i referentnog gena ABL ( $CT_{\text{ciljni gen}} - CT_{\text{ABL}}$ ). Niža vrijednost ukazuje na višu ekspresiju ciljnog gena (niža  $\Delta$ CT vrijednost za ciljni gen sugerira da je prisutna veća početna količina RNA ciljnog gena te njenim umnažanjem ranije dolazi do oslobađanja kritične količine fluorofora kojeg detektira uređaj).

## **4.5. Metoda – „Joga u svakodnevnom životu“**

Utemeljitelj sustava „Joga u svakodnevnom životu“ je indijski učitelj joge Višvaguru Paramhans Svami Mahešvaranada. Sustav uključuje postupnu i sustavnu metodu joge [71]. Način vježbanja je ustrojen na takav način da se tijelo postupno priprema za vježbe počevši od jednostavnijih prema sve težim i izazovnijim, a poseban se naglasak postavlja na njihovo pravilno izvođenje, stabilizaciju kralješnice i zglobova u vježbama te usklađenost pokreta i disanja. Upravo stoga ovaj sustav se lako može primijeniti i prilagoditi i osobama sa zdravstvenim teškoćama kao što su oboljenja mišićno-koštanog sustava u koje se svrstava i reumatoidni artritis [94][95].

U ovo sustavu joge se vježbaju klasične fizičke joga vježbe (asane) i vježbe disanja (pranajama) podijeljene u 8. progresivnih stupnjeva od kojih se svaki vježba tijekom otprilike 12 tjedana. U ovom istraživanju vježbao se samo 1. stupanj sustava koji se još naziva i „Sarva hita asane“ (vježbe koje su dobre za svakoga) [93], a koji se sastoji od jednostavnih asana kao i niza pripremnih vježbi za naprednije asane iz slijedećih stupnjeva.

### **Asane (tjelesne vježbe)**

Asana je sanskrska riječ koja označava položaj tijela. Asane međutim danas uključuju i statičko zadržavanje u određenom položaju, kao i dinamičko vježbanje. Za razliku od ostalih oblika tjelovježbe, asane se izvode polako uz svjesnost o pokretu i disanju tijekom izvođenja. Određenu asanu se prvo radi jednom ili dva puta bez duljeg zadržavanja uz usklađenost pokreta i disanja. Na taj način vježbač prepoznaje uz koji se pokret udiše, a uz koji izdiše. Nakon ovakve pripreme faze, u asani se može zadržati dulje vrijeme uz normalno disanje. Pozornost i svjesno disanje tada se usmjerava na onaj dio tijela na koji vježba osobito utječe.

### **Opuštanje**

Na početku i na kraju svakog vježbanja uključena je i faza opuštanja jer uvježbavajući sposobnost opuštanja se produbljuje osjećaj za vlastito tijelo i na taj način djelovanje asane može doći do punog izražaja. Opušta se kratko i između pojedinih vježbi kako bi tijelo dobilo dovoljno vremena da na njih reagira i da vježbač istovremeno svjesno osjeti njihov uravnotežujući učinak. Tjelesna opuštenost vodi istovremeno i ka mentalnom opuštanju. Opuštanje se najčešće izvodi u ležećem položaju u početku programa, a kada vježbači savladavaju osnove, može se raditi i u sjedećem položaju. Svaki sat vježbi započinje i završava kratkim opuštanjem, a opušta se i između pojedinih vježbi.



Vježba počinje tako da se smjesti u ugodan ležeći položaj i pokuša mentalno i emotivno odvojiti od svega čime smo bili zaokupljeni cijeli dan. Najčešći oblik opuštanja je da se usmjeri pažnja u svaki pojedini dio tijela te ga se potom svjesno opusti. Druga mogućnost je da se prvo mišići nekog dijela tijela čvrsto napnu, a nakon toga se napetost svjesno opušta. Vježbajući na taj način može se naučiti fino razlikovanje napetosti tijela te kako utjecati na njih.

### **Vježbe disanja**

Pri vježbanju disanje ima iznimno važnu ulogu. Kad su dah i pokret povezani, vježbanje postaje skladno, a disanje se produbljuje i tako se pospješuje bolja ventilacija pluća. Odgovarajućim načinom disanja može se također poboljšati opuštenost mišića i to na taj način da se pažnja svjesno usmjeri na dijelove tijela koji su napeti ili bolni te ih se potom uz pomoć sve dubljih i dužih izdaha postepeno opušta. Pokreti koji šire prsni i trbušni dio uvijek su povezani s udahom, a pokreti koji skupljaju prsni i trbušni dio su povezani s izdahom.

Kod vježbi je potrebno osvijestiti tri tipa disanja. Trbušno disanje (disanje ošitom) – za vrijeme udaha ošit se pomiče prema dolje potiskujući trbušnu stijenku prema van. Pri izdahu ošit se vraća prema gore, a trbušna stijenka spušta prema dolje.

Prsno disanje - pri udahu se podižu rebra, dok se pri izdahu vraćaju u početni položaj. U stresnim situacijama, prevladava ovakav način disanja.

Klavikularno disanje - pri udahu zrak dolazi u vrhove pluća pri čemu se podižu samo gornji dio prsnog koša i područje oko ključnih kostiju. Disanje samo vrhovima pluća je vrlo površno i ubrzano, a javlja se kod izrazito stresnih situacija.

Zdravo i prirodno disanje u jednom dahu sadrži sve tri navedene vrste disanja. One se sjedinjuju u jedan neprekinuti val koji se pri udahu podiže odozdo prema gore, a pri izdahu spušta odozgo prema dolje. Disanje na ovaj način koji koristi zapreminu cijelih pluća se naziva potpunim jogijskim disanjem.

### **Pranajama**

Pranajama je skupina posebnih tehnika disanja u kojima se svjesno i voljno upravlja dahom (sanskrit. prana = energija, dah; ajam = upravljati, regulirati). Na taj način dah postaje alat pomoću kojeg je moguće regulirati tjelesno i emotivno stanje. U ovom istraživanju korištena je tehnika nadi shodhana pranajama (sanskrit. nadi = kanal kroz koji protječe prana; shodhan = pročišćavanje) koja uključuje naizmjenično disanje kroz lijevu te potom kroz desnu nosnicu.

### **Meditacija**

Uključuje praktične tehnike koje pomažu usredotočenju uma. U početku se uvježbava potpuno opuštanje tijela i umirivanje uma, a potom poboljšava koncentracija i vizualizacija.

Ovim vježbama osvještava se sadržaj vlastite svijesti, vlastite osobine, predodžbe i način razmišljanja. Pritom je važno zauzeti nepristano stajalište promatrača. Na taj način se upoznajemo sa samim sobom i počinjemo razumijevati sebe i druge. Tada možemo i djelovati pravodobno i spriječiti da nam misli krenu tijekom koji bi nam mogao uzrokovati teškoće i patnju.

Vježba se najčešće radi u sjedećem položaju lotosa (sjed na podu prekrivenih nogu). U ovom istraživanju radi izbjegavanja prekomjernog opterećenja koljena i nožnih zglobova bolesnica izabran je za njihovo stanje prikladniji sjedeći položaj na pilates lopti.

### **Mantra OM**

Intoniranje mantre (zvuka) OM tri puta na kraju vježbanja djeluje opuštajuće i osvježavajuće i možemo ga smatrati jogijskim oblikom terapije zvukom. Mantra je riječ ili niz riječi koje kao cjelina tvore zvuk s pozitivnom vibracijom. Intoniranje jogijskih mantri kao i molitva iz drugih tradicija mogu povoljno djelovati na razne fiziološke i psihičke funkcije tijela [106].

### **Opis vježbi**

Slijedi slikovni prikaz nekih pojedinačnih asana koje su primijenjene u ovom istraživanju kroz 4 kategorije: Vježbe opuštanja i disanja; Vježbe u ležećem položaju; Vježbe u sjedećem položaju; Vježbe u stojećem položaju; Pranajama; Vježbe meditacije.

Osim ovih opisanih i slikovno prikazanih vježbi primijenjene su i Vježbe u potrbušnom položaju i Vježbe u bočnom položaju. Detaljniji opis svih primijenjenih Sarva hita asana naveden je u 3 priručnika „Joga u svakodnevnom životu“ [71][95][94]. Slike su prikazane uz pismenu suglasnost ispitanica.

## **Vježbe opuštanja i disanja**

### **Vježba opuštanja (položaj = Anandasana)**

Varijanta A. Vježba se izvodi u položaju Anandasana. To je položaj u kojem se leži na leđima, stopala su malo razmaknuta i okrenuta u stranu. Ruke su ispružene malo odmaknute od tijela, dlanova okrenutih prema gore. Oči su zatvorene, kapci opuštani. Pažnja se usmjerava na svaki dio tijela od nožnih prstiju do vrha glave te ga se svjesno, korak po korak, potpuno opušta. Anandasana se radi na početku i kraju svakog sata vježbi kao i povremeno između vježbi.



Slika 1. Vježba opuštanja u položaju Anandasana

Varijanta B. Ispružena desna ruka se podigne nekoliko centimetara od poda i nakratko zadrži u ovom položaju. Potom se pusti da pasivno, lagano padne na pod. Usporedi se stanje napetosti na početku s opuštenošću ruke nakon vježbe. Vježba se ponovi 3 - 5 puta svakom rukom te potom svakom nogom. Na kraju se nekoliko puta duboko udahne i izdahne.

Varijanta C. Vježba opuštanja i svjesnog promatranja disanja. Pažnja se usmjerava na područje trbuha i osvijesti da se trbušna stijenka kod udaha podiže, a prilikom izdaha spušta. Potom se pažnja usmjeri na prsni koš i primijeti da se on kod udaha širi i podiže, a kod izdaha spušta i skuplja. Opuštenost tijela se produbljuje sa svakim izdahom.

### **Vježbe disanja**

#### Vježba trbušnog disanja

U ležećem položaju jedna ruka se stavi na trbuh u visinu pupka. Potrebno je primijetiti pokrete trbuha prilikom udaha i izdaha te spontano zadržavanje daha. Svjesno se prate ti pokreti tijekom 10 udaha i izdaha. Potrebno je ostati u ulozi promatrača te pustiti da se disanje odvija samo kao i njime uzrokovani pokreti trbuha.



Slika 2. Vježba trbušnog disanja

### Vježba potpunog jogijskog disanja

Dlan jedne ruke se stavi na trbuh, a drugi na prsni koš. Potrebno je primijetiti kako se kod udisaja najprije polako podiže trbuh te potom prsni koš, a u izdisaju pokreti su suprotni. Pratimo kako disanje postaje sve sporije kako se tijelo opušta.



Slika 3. Vježba potpunog jogijskog disanja

### Vježba disanja sa ispružanjem ruku

Udišući podižu se ruke iznad glave, izdišući se vraćaju uz tijelo. Vježba djeluje opuštajuće i omogućuje dublje disanje. Razvija svijest o disanju ovisno o pokretima ruku, svjesno se prate sva tri dijela disanja (trbušno, prsno i klavikularno). Varijanta vježbe je kad rukama kružimo oko tijela, također promatrajući disanje.

## **Sarva hita asane – Asane dobre za sve**

### **Vježbe u ležećem položaju**

#### Istezanje tijela

Udišući se podignu ruke iznad glave te istegne cijelo tijelo povlačeći pete i prste ruku u suprotnim smjerovima.

#### Kotrljanje tijela (ispruženih ruku)

Uzdišući se ruke ispruže iznad glave dok ne dodirnu pod. Normalno dišući ispruženo tijelo se potom kotrlja u lijevu i desnu stranu.

#### Uvrtnanje savijenih nogu

Noge su savijene u koljenima. Prvo se duboko udahne, a potom izdišući spušta koljena prvo u jednu, a potom u drugu stranu, dok se glava istodobno okreće u suprotnu stranu.

#### Uvrtnanje ležeći na leđima – varijanta

Savije se koljeno te se stopalo iste noge stavi na suprotnu natkoljenicu. Suprotnom rukom se koljeno uhvati s vanjske strane te potom izdišući pritisne do poda. Glava se istodobno okreće u suprotnu stranu.



Slika 4. Uvrtnanje u ležećem položaju

#### Podizanje glave ležeći na leđima

Ruke se isprepletenih prstiju stave pod glavu, izdišući podiže se glava i gornji dio trupa prema gore, a laktovi spoje ispred glave. Udišući se vraća u početni položaj.

### Pavanmuktasana – varijanta (privlačenje koljena tijelu)

Udišući se savije koljeno, obuhvati ga se objema rukama i privuče što bliže tijelu. Suprotna noga ostaje ispružena na podu. Izdišući se podigne glava i nosom dotakne koljeno. Udišući se spušta glava, a izdišući ispruža noga. Vježba se ponavlja na drugu stranu.



Slika 5. Pavanmuktasana

### Istezanje prekrštenih ruku

Ruke su prekržene na prsima tako da svaka ruka obuhvaća lakat druge ruke. Udišući ruke se podignu iznad glave do poda, izdišući vrte se natrag na prsni koš. Varijanta vježbe uključuje izvođenje polukružnih pokreta rukama iznad glave.

### Skandharasana (položaj na ramenima)

Noge su savijene u koljenima i razmaknute za širinu kukova. Udišući se počinje podizati kralješnica, kralješak po kralješak, počevši od trtice pa prema prsnom dijelu, potom se zadrži neko vrijeme u položaju normalno dišući, a potom se izdišući spuštaju leđa na tlo.



Slika 6. Skandharasana

### Bočno kotrljanje privučenih koljena

Noge se saviju, rukama se obuhvate koljena i privuku tijelu. Izdišući se kotrlja u jednu, pa potom u drugu stranu.



Slika 7. Bočno kotrljanje

### Vožnja bicikla

Noge su savijene u koljenima. Jedna noga se podigne te se njome rade pokreti vožnje bicikla. Pokreće se i stopalo u skočnom zglobu. Vježba se napravi nekoliko puta prema naprijed, a potom prema natrag. Vježba se potom ponovi drugom nogom.

Nakon dubokog udaha podignu se oba stopala od poda, potkoljenice su usporedne s podom. Kratko se zadrži u početnom položaju. Potom se normalno dišući podignutim nogama naizmjenice rade pokreti vožnje bicikla. Napravi se prvo nekoliko krugova prema naprijed, a potom prema natrag.



Slika 8. Vožnja bicikla

## Vježbe u sjedećem položaju

### Pavan muktasan - varijanta

Vježba počinje iz položaja ispruženih nogu. Isprepletu se prsti ispod koljena jedne noge i ta noga izdišući savija i privlači prema tijelu. Vrat se savije prema naprijed dok glava ne dotakne koljeno. Udišući se glava podiže i ispruža noga, a izdišući se noga spušta na pod. Vježba se ponovi sa drugom nogom.



Slika 9. Pavanmuktasan

### Mljevenje

Ruke se ispruže prema naprijed isprepletenih prstiju. Gornjim dijelom tijela i rukama se rade široki krugovi usporedni s podom. Kod savijanja trupa prema naprijed se izdiše, kod naginjanja prema natrag se udiše.



Slika 10. Mljevenje



### Opuštanje vrata u sjedećem položaju

Sjedi se ispruženih nogu. Dlanovi su na natkoljenicama ili oslonjeni na pod iza tijela. Glava se pomiče u smjeru naprijed-natrag, desno-lijevo i rotira u stranu te se naposljetku radi pokret kruženja glavom.

### Vježbe za ruke i šake

Sjedi se ispruženih nogu. Leđa su uspravna i opuštena. Ispružene ruke se podignu ispred trupa te potom radi niz vježbi za jačanje i razgibavanje šaka i ručnih zglobova.



Slika 11. Vježbe za ruke i šake

### Veslanje

Ruke se stave uz koljena dlanova okrenutih prema dolje. Udišući ruke se povlače prema natrag, palac se zatvori u šaku, a istodobno se gornji dio tijela nagne što više prema natrag. Ruke se potom ispruže prema gore, otvore se prsti na šakama i uspravi gornji dio tijela. Potom se izdišući gornji dio tijela ispruženih ruku nagne što više prema naprijed. Pokreti se nastavljaju poput pokreta veslanja. Nakon nekoliko ponavljanja pokreti se ponavljaju u suprotnom smjeru (veslanje prema natrag).

### Križanje ruku u sjedećem položaju

Leđa su uspravna. Udišući ruke se ispružene podignu u stranu u visinu ramena, a potom prekriže iznad glave. Izdišući se ispružene ruke ponovo spuštaju na pod sa strane tijela.



Slika 12. Križanje ruku

### Meru Vakrasan – jednostavno uvrtnje

Ruke su na podu iza tijela. Udišući stavi se lijevi dlan na pod s desne strane zdjelice. Izdišući savije se lijeva noga u koljenu i stopalo spusti s vanjske strane desne natkoljenice. Udahom se gornji dio tijela i glava ispruže prema gore, a potom sa izdahom rotiraju u desno. Zadrži se u položaju normalno dišući nekoliko trenutaka, a potom izdišući vrati u početni položaj. Vježba se potom ponovi i na drugu stranu.



Slika 13. Meru Vakrasana

### **Vježbe u stojećem položaju**

#### Savijanje i ispružanje ruku u stojećem položaju.

Udišući se stave vrhovi prstiju na ramena, a potom izdišući ruke ispruže ravno prema naprijed.

### Prebacivanje težine tijela

Ruke su savijene u laktovima, šake na bokovima. Udišući se savije koljeno desne noge te se težina tijela prebaci na tu nogu i lagano pritisne u pod, dok lijeva noga bude potpuno rasterećena. Udišući se vraća u početni položaj i ponovi vježba na drugu stranu.



Slika 14. Prebacivanje težine tijela

### Mačka (Marđari) – varijanta u stojećem položaju

Ruke su na natkoljenicama, koljena lagano savijena, a tijelo nagnuto prema naprijed. Udišući se kralješnica savije prema dolje, a glava podiže, izdišući se kralješnica zaobli prema gore, a glava spušta i pogled usmjerava prema pupku. Nakon 5 ponavljanja se udahom vraća u početni stojeći položaj.

### Istezanje prsnog koša u stojećem položaju

Ruke se podignu spojene ispred tijela do visine ramena sa savinutim laktovima. Udišući se laktovi rašire u stranu, a izdišući ponovo spajaju ispred tijela.



Slika 15. Istezanje prsnog koša

### Uvrtnanje gornjeg dijela tijela

Stane se u mali raskorak. Prsti se isprepletu iza glave. Izdišući se okrene gornji dio tijela u jednu stranu, a udišući vraća u sredinu. Vježba se ponovi na drugu stranu.



Slika 16. Uvrtnanje gornjeg dijela tijela

### Bočno savijanje gornjeg dijela tijela u stojećem položaju

Stane se u mali raskorak s prstima isprepletenima iza glave. Gornji dio trupa se s izdahom savija u stranu, a udišući se vraća u sredinu.

### Katičakrasana – Kruženje iz kukova

Početni položaj je u malo većem raskoraku. Prsti ruku se isprepletu te se potom udišući podignu ruke iznad glave. Izdišući se savije gornji dio tijela prema naprijed, ruke ostaju ispružene prema naprijed, tako da leđa i ruke budu usporedni s podom. Udišući, okreće se gornji dio tijela u jednu stranu i izdišući vraća u sredinu. Vježba se ponovi u drugu stranu. Udišući se ponovo uspravimo i vratimo ruke u početni položaj. Vježba se ponovi nekoliko puta.



Slika 17. Katichakrasana

### Sumeru asana – Planina

Iz klečećeg položaja stave se dlanovi na pod te se potom podigne na nožne prste i podigne zdjelicu uvis da tijelo poprimi izgled trokuta (planine). Težina tijela je ravnomjerno raspoređena na dlanove i nožne prste ili stopala. Normalno dišući se u ovom položaju ostane neko vrijeme, a potom izdišući spuste koljena natrag na pod. Ovu vježbu treba izbjegavati kod značajnije bolnosti/oteklina u području ručnih zglobova ili šaka i kod vrtoglavice u obrnutim položajima.

### Stojeći položaj s podizanjem ruke

Težina tijela se prebaci na lijevu nogu sve dok desno stopalo ne dotiče tlo samo vrhovima nožnih prstiju. Udišući se podigne lijeva ruka prema gore tako da se istegne cijela lijeva strana tijela. Izdišući ruka se spušta i ponovo prenosi težina tijela na oba stopala. Vježba se potom ponovi na drugu stranu.

### Pavanmuktasana – stojeći položaj

Izdišući podigne se noga savinuta u koljenu, a koljeno privuče čim više na prsa. U položaju se može zadržati neko vrijeme normalno dišući. Udišući spusti se noga na pod. Vježba se ponovi na drugu stranu.



Slika 18. Pavanmuktasana

### Sagibanje prema naprijed ispruženih ruku

Noge su u blagom raskoraku. Izdišući se polako počevši od glave, savija gornji dio tijela prema naprijed i pritom naizmjenice isteže desno pa lijevo rame ka podu. Tijekom sagibanja glava i ruke opušteno vise. Neko vrijeme se ostane u položaju, a potom polako kralješak po kralješak podiže ponovo u stojeći položaj.



Slika 19. Sagibanje prema naprijed

### Istezanje tijela

Stane se spojenih nogu. Udišući se podigne na nožne prste istodobno podižući ruke iznad glave te se dobro istegne cijelo tijelo. Izdišući se vraća u početni položaj.



Slika 20. Istezanje tijela

### **Nadi shodhana pranajama**

Zauzme se uspravan sjedeći položaj (u ovom istraživanju smo za sjedenje koristili pilates lopte). Prvo se čitavo tijelo opusti te potom svijest nekoliko minuta usmjeri na normalan dah. Potom se kažiprst i srednji prst desne ruke polože na čelo između obrva te se palcem zatvori desna nosnica. Nekoliko minuta se potom diše nešto dublje samo kroz lijevu nosnicu. Potom se otvori desna nosnica, a prstenjakom desne ruke zatvori lijeva te se diše samo kroz desnu nosnicu.

Nakon završetka vježbe ruke se spuste na koljena i ponovo nekoliko minuta prati normalan dah.



Slika 21. Nadi sodhana pranajama

## Meditacija samoanalize

1. Prvo slijedi usmena uputa instruktora: Osvijestite prostor u kojem se nalazite i svoju prisutnost u njemu te potom postanite svjesni svoga tijela i njegove nepomičnosti. Potom se postupno opušta dio po dio tijela.
2. Uputa: Osjetite svoj dah i budite svjesni disanja u trbuhu, prsnom košu. Osjetite širenje tijela pri udahu i njegovo skupljanje pri izdahu.
3. Uputa: Zamislite kako s izdahom otpuštate loše i štetne tvari iz tijela i kako pritom nestaju i sve tmurne misli i negativni osjećaji. Zamislite kako s udahom unosite pozitivnu energiju u tijelo i kako se time vaše raspoloženje razvedrava. Tijekom udaha ispunjavaju vas snaga svjetlost, radost i optimizam.
4. Koncentracija na srčani centar. Uputa: usmjerite pažnju na prostor u sredini prsiju i u njemu osjetite strujanje vašeg daha. Unutar srca zamislite mlaz svjetlosti. Osjetite kako ta svjetlost i blaženstvo ispunjavaju vaše srce.



Slika 22. Meditacija



## 4.6. Statistička analiza

Veličina uzorka je procijenjena bazirajući se na detekciji klinički značajne razlike od 10 bodova u bilo kojoj od SF-36 domena sa snagom testa od 90% i razinom značajnosti  $\alpha = 0,05$  tako da je u istraživanje bilo potrebno uključiti najmanje 22 ispitanika po skupini. S obzirom na procijenjeni gubitak bolesnika (15%) u istraživanje je bilo potrebno uključiti najmanje 25 bolesnika po skupini, odnosno ukupno 50 bolesnika u istraživanje. Analiza snage testa je provedena pomoću računalnog programa G\*Power for Windows, verzija 3,1,3.

Metode deskriptivne statistike su korištene za prikaz osnovnih obilježja ispitivane skupine i demografskih podataka. Usporedbe između ispitivanih skupina su učinjene pomoću Studentovog t-testa za kontinuirane i  $X^2$  testa za kategoričke varijable. Normalnost distribucije numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Budući da rezultati kvantifikacije ekspresije testiranih gena nisu bili normalno distribuirani, numeričke varijable prikazane su kao medijan i interkvartilni raspon (eng. Interquartile range, IQR). Kategorijske varijable prikazane su kao broj i postotak.

Longitudinalna analiza je provedena kroz GEE (eng. Generalized estimating equation) statistički model koji koristi tehniku linearne regresije da bi se procijenila srednja vrijednost otklona od početnih vrijednosti. GEE model je izabran kako bi se u analizu mogli uključiti svi dostupni podaci i kako bi se u obzir uzela i intrasubjektivna korelacija u ponavljajućim mjerenjima. Analize su učinjene po načelu namjere o liječenju (engl. Intention-to-treat principle, ITT), sa statističkom prilagodbom za početne vrijednosti varijabli u svim mjerama ishoda. Svi izmjereni podaci su iskorišteni bez imputacija nedostajućih vrijednosti. Rezultati su predočeni kao razlike u prilagođenoj srednjoj razlici između skupina sa 95% intervalom pouzdanosti (eng. Confidence interval, CI) razlike i veličinom učinka (eng. Effect size, ES).

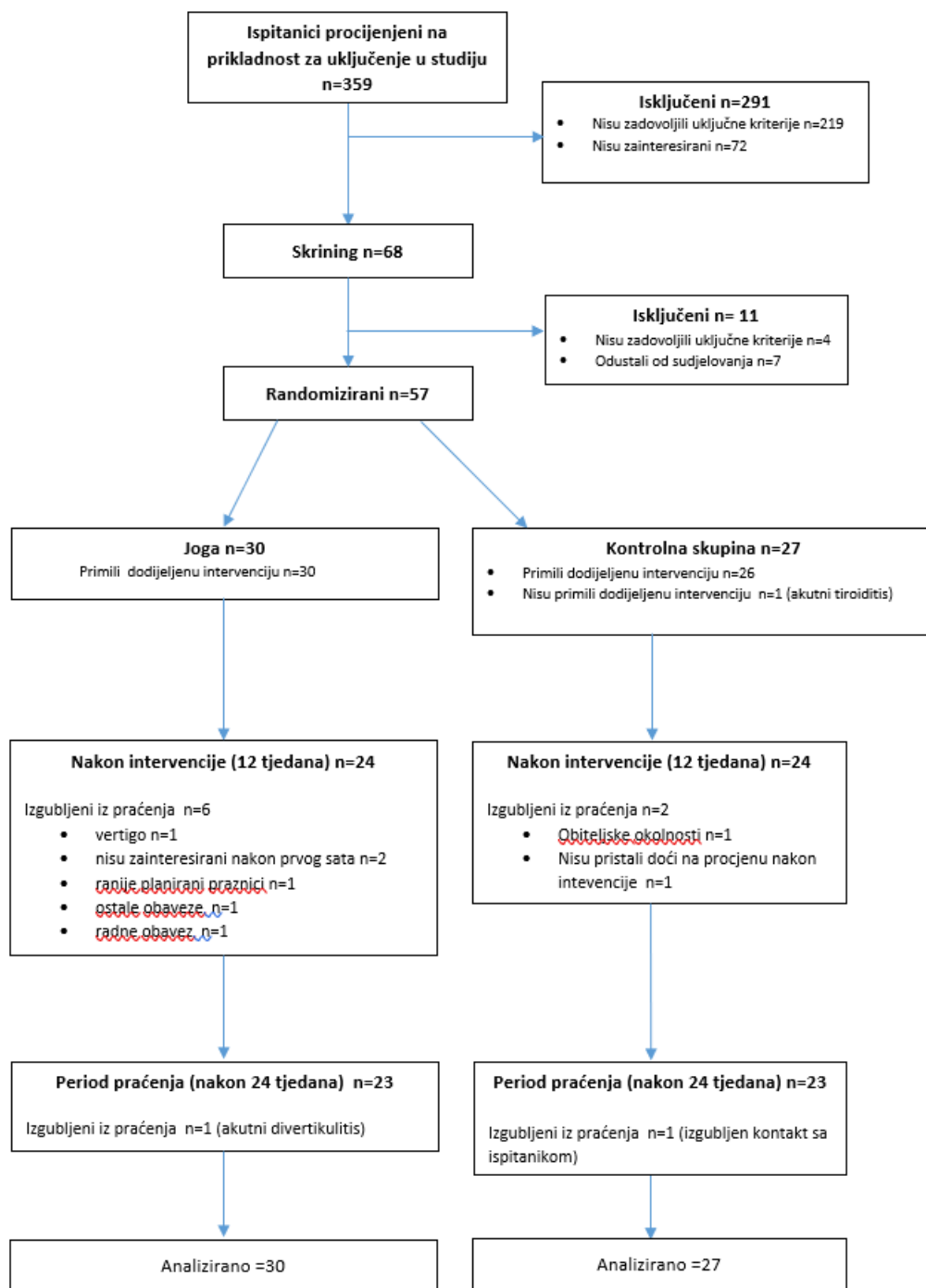
## **5. REZULTATI**

### **5.1. Novačenje i tijek ispitanika kroz istraživanje**

#### **Novačenje bolesnika**

Ukupno je 359 bolesnika iz bolničke baze podataka procijenjeno za mogućnost uključivanja u istraživanje. Na slici 23 prikazan je tijek bolesnika kroz istraživanje.

Bolesnicima su zamolbe za sudjelovanje u istraživanju poslane poštom, ili im je mogućnost sudjelovanja u istraživanju prezentirana prilikom redovnog posjeta u reumatološkoj ambulanti Zavoda. Održana su i 2 prethodno dogovorena grupna susreta sa zainteresiranim bolesnicima u prostorijama Zavoda na kojima im je detaljnije objašnjen projekt i ponuđeno njihovo sudjelovanje. Bolesnici kojima je poziv poslan poštom, odnosno oni s kojima nije ostvaren inicijalni susret u prostorijama Zavoda, su kontaktirani telefonskim putem. Primarni probir je učinjen pregledom medicinske dokumentacije bolesnika dostupne u bolničkoj bazi podataka odnosno kroz telefonski razgovor s bolesnicima. Ovim probirom 291 bolesnik je ocijenjen neprihvatljivim za sudjelovanje u istraživanju jer nisu zadovoljili uključne kriterije, dok 72 bolesnika nije bilo zainteresirano za sudjelovanje. Bolesnici koji su temeljem inicijalnog probira zadovoljili uključne kriteriji i bili skloni sudjelovanju u istraživanju su pozvani na sekundarnu probirnu vizitu u prostorije Zavoda. Nakon sekundarnog probira 4 bolesnika nije zadovoljavalo uključne kriterije, dok ih je još 7 nakon uvida u dodatne informacije o samom istraživanju odustalo od sudjelovanja. Ukupno 57 bolesnika je potom randomizirano u 2 skupine – skupinu joge (ukupno 30 bolesnika) i kontrolnu skupinu (ukupno 27 bolesnika).



Slika 23: Tijek bolesnika kroz istraživanje

## 5.2. Karakteristike ispitanika

Ukupan broj ispitanika uključenih u istraživanje je bio 57. Demografski podaci i kliničke karakteristike ispitanika prikazani su u tablici 2.

Tablica 2. Demografske i kliničke karakteristike bolesnika

Varijabla	Joga (n = 30)	Kontrola (n = 27)	Ukupno (n = 57)	p-vrijednost
Srednja vrijednost (SD)				
Dob (godine)	52,9 (12,2)	57,9 (9)	55,3 (11)	0,09
Trajanje bolesti (godine)	7,4 (6,09)	8,7 (9,2)	8 (7,7)	0,53
Ženski spol, n (%)	30 (100)	24 (89)	54 (95)	0,06
BMI kg/m <sup>2</sup>	26,9 (4,3)	29,5 (5,8)	28,2 (5,2)	0,06
Pušenje n (%)	12 (40)	9 (33,3)	21 (36,8)	0,4
RF pozitivni n = 56 n (%)	18 (62,1)	21 (77,8)	39 (68)	0,2
antiCCP pozitivni n = 55 n (%)	20 (69)	20 (76,9)	40 (70,2)	0,51

Kratice: BMI, body mass index (indeks tjelesne mase); RF, reumatoidni faktor; anti-CCP, protutijelo na ciklički citrulinirani peptid; n, broj ispitanika; SD-standardna devijacija

Ispitanici su većinom bili ženskog spola u joga skupini 30/30 (100%), u kontrolnoj skupini 24/27 (89%), odnosno ukupno 54/57 (95%). Prosječna životna dob ispitanika je iznosila 52,9 (SD 12,2) godina u joga skupini, u kontrolnoj skupini 57,9 (SD 9) godina, odnosno ukupno 55,3 (SD 11) godina. Najmlađa sudionica istraživanja je bila u dobi od 25 godina, a najstarija u dobi od 73 godine.

Prosječno trajanje RA kod ispitanika u joga skupini je iznosilo 7,4 (SD 6,09) godina, u kontrolnoj skupini 8,7 (SD 9,2) godine, odnosno ukupno 8 (SD 7,7) godina. Bolesnici u joga skupini su imali prosječnu vrijednost BMI (kg/m<sup>2</sup>) 26,9 (SD 4,3), u kontrolnoj skupini 29,5

(SD 5,8), odnosno ukupno 28,2 (SD 5,2). Udio pušača u joga skupini je iznosio 12/30 (40%), a u kontrolnoj skupini 9/27 (33,3%), odnosno ukupno 21/57 (36,8%).

Ispitanici su većinom bolovali od seropozitivnog oblika RA. Udio RF pozitivnih bolesnika je u joga skupini iznosio 18/30 (60%), a u kontrolnoj skupini 21/27 (77,8%), odnosno ukupno 39/57 (68,4%). Za 1/57 ispitanika nije postojao podatak o nalazu RF faktora. Udio anti-CCP pozitivnih bolesnika je u joga skupini iznosio 20/30 (66,6%), dok je u kontrolnoj skupini iznosio 20/27 (74,1%), a ukupno 40/57 (70,2%). Za 2/57 ispitanika nije postojao podatak o nalazu anti-CCP protutijela.

Bolesnici su tijekom istraživanja primali standardnu reumatološku medikamentoznu terapiju propisanu od nadležnog reumatologa koja je uključivala jedan ili kombinaciju sljedećih lijekova: nesteroidni antireumatik (NSAR), glukokortikoid, DMARD i/ili biološki/ciljani sintetski lijek. U tablici 2 prikazana je podjela bolesnika prema vrsti farmakoterapije.

Tablica 3. Farmakoterapija

Lijek (broj, %)	Joga (n = 30)	Kontrola (n = 27)	Ukupno (n = 57)	p-vrijednost
DMARD	21 (70)	23 (85)	44 (77,2)	0,147
NSAR	4 (13)	1 (4)	5 (8,8)	0,356
Biološka terapija ili JAK inhibitor	6 (20)	4 (15)	10 (17,5)	0,436
Glukokortikoid (GK)	5 (17)	12 (46)*	17 (29,8)	0,02
Prosječna doza GK (mg), SD	5,4 (1,91)	4,46 (1,97)	4,74 (1,95)	0,38

Kratice: DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drug (bolest-modificirajući antireumatski lijek); NSAR, nesteroidni anti-reumatski lijek; JAK-inhibitor, Janus-kinaza inhibitor; GK, glukokortikoid

\*, statistički značajna razlika ( $p < 0.05$ ); SD, standardna devijacija

Nesteroidne antireumatike je u kroničnoj terapiji imalo 4/30 (13%) ispitanika iz joga skupine i 1/27 (4%) oboljelih iz kontrolne skupine, odnosno ukupno 5/57 (8,8%) bolesnika. Na terapiji glukokortikoidima bilo je 5/30 (17%) oboljelih u joga skupini, za razliku od 12/27 (46%) u kontrolnoj skupini, a ukupno 17/57 (29,8%) bolesnika. Prosječna doza (mg) glukokortikoida (ekvivalentna doza kortizona) je iznosila 6 (SD 1,37) u joga skupini, a 5,31 (SD 2,5) u

kontrolnoj skupini, odnosno ukupno 5,51 (SD 2,21). Lijekove koje modificiraju tijek bolesti (uključivo metotreksat, leflunomid, salazopirin, klorokin) samostalno ili u kombinaciji je u kroničnoj terapiji uzimalo 21/30 (70%) bolesnika u joga skupini, odnosno 23/27 (85%) bolesnika u kontrolnoj skupini odnosno ukupno 44/57 (77,2%). Biološku terapiju ili ciljani sintetski bolest-modificirajući lijek (uključujući TNF $\alpha$  inhibitor, IL-6 inhibitor i baricitinib) je u joga skupini primalo 6/30 (20%) bolesnika, a u kontrolnoj skupini 4/27 (15%) bolesnika, odnosno ukupno 10/57 (17,5%). Na terapiji baricitinibom je bilo ukupno 2/57 ispitanika (1 u joga skupini i 1 u kontrolnoj skupini).

U tablici 4 prikazani su klinički i laboratorijski pokazatelji aktivnosti bolesti.

Tablica 4. Klinički i laboratorijski pokazatelji aktivnosti bolesti

Varijabla (srednja vrijednost, SD)	Joga (30)	Kontrola (27)	Ukupno (57)	p-vrijednost
DAS28CRP	2,3 (0,8)	2,8 (0,9)*	2,5 (0,9)	0,04
DAS28CRP $\leq$ 3,2	26 (86,7)	20 (74,1)	46 (80,7)	0,318
Remisija + niska aktivnost bolesti				
DAS28CRP $<$ 3,2 $<$ 5,1	4 (13,3)	7 (25,9)	11 (19,3)	0,318
Srednja aktivnost bolesti				
CRP (mg/L)	3,2 (3,7)	4,4 (4,8)	3,8 (4,2)	0,27
hsCRP (mg/L)	2,5 (4)	3,67 (4,65)	3,05 (4,31)	0,32
	n = 29	n = 26		
Broj bolnih zglobova	0,93 (1,87)	1,52 (2,2)	1,21 (2,04)	0,284
Broj otečenih zglobova	0,57 (0,82)	1,18 (1,36)*	0,86 (1,14)	0,04
GH	3,58 (1,9)	4,06 (1,97)	3,8 (1,92)	0,36

Kratice: DAS28CRP, indeks aktivnosti bolesti sa 28 zglobova; CRP, C-reaktivni protein; hsCRP, visoko-osjetljivi CRP; GH, eng. global health – ocjena općeg zdravlja od strane ispitanika

\*statistički značajna razlika između skupina ( $p < 0,05$ ); SD, standardna devijacija

Prosječna aktivnost bolesti mjerena DAS28CRP upitnikom je iznosila 2,3 (SD 0,8) u joga skupini i 2,8 (SD 0,9) u kontrolnoj skupini, odnosno ukupno 2,5 (SD 0,9) što znači da su oboljeli bili prosječno u kategoriji niske aktivnosti bolesti. Kad smo podijelili bolesnike prema razini aktivnosti bolesti u 2 kategorije: remisiju i nisku aktivnosti bolest (DAS28CRP  $\leq$  3,2) i umjerenu aktivnost bolesti (DAS28CRP  $>3,2 < 5,1$ ) tada je u joga skupini 26/30 (86,7%) ispitanika bilo u kategoriji niske aktivnosti bolesti/remisiji, odnosno 4/30 (13,3%) u kategoriji srednje aktivnosti bolesti. U kontrolnoj skupini udio bolesnika u niskoj razini aktivnosti bolesti/remisiji je bio 20/27 (74,1%), odnosno 7/27 (25,9%) u kategoriji srednje aktivnosti bolesti.

Prosječna vrijednost CRP-a (mg/L) je u joga skupini iznosila 3,2 (SD 3,7), a u kontrolnoj skupini 4,4 (SD 4,8), odnosno ukupno 3,8 (SD 4,2).

Ispitanici u joga skupini su imali prosječno 0,93 (SD 1,87) bolnih zglobova i 0,57 (SD 0,82) otečena zglobova. U kontrolnoj skupini prosječan broj bolnih zglobova je iznosio 1,52 (SD 2,2), a otečenih 1,18 (SD 1,36). Ukupno su bolesnici prosječno imali 1,21 (SD 2,04) bolnih i 0,86 (SD 1,14) otečenih zglobova.

Prosječna vrijednost procjene općeg zdravlja od strane bolesnika (GH; VAS 0 - 10) iznosila je 3,58 (SD 1,9) u joga skupini, a 4,06 (SD 1,97) u kontrolnoj skupini, odnosno ukupno 3,8 (SD 1,92).

Skupine su bile usporedive po većini demografskih varijabli i varijabli povezanima uz bolest. Međutim, određena razlika između grupa je zabilježena između nešto viših vrijednosti DAS28CRP ( $p = 0,04$ ) i većeg broja otečenih zglobova ( $p = 0,04$ ). Nadalje ispitanicima u kontrolnoj skupini su češće propisivani glukokortikoidi nego u joga skupini ( $p = 0,02$ ).

Navedene varijable su analizirane kao kovarijance u modelima i nisu potvrđene kao poremećujuće (eng. confounder) varijable.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u demografskim i kliničkim obilježjima između ispitanika koji su završili i koji nisu završili istraživanje (sve p-vrijednosti  $> 0,05$ ).

### **5.3. Provedivost istraživanja**

Provedivost istraživanja je procijenjena pomoću stope regrutacije, stope zadržavanja u istraživanju i adherencije protokolu istraživanja.

Ukupno 359 bolesnika je procijenjeno kroz kriterije podobnosti za uključenje u studiju. Ukupno 136 ispitanika (38%) je zadovoljilo kriterije podobnosti, a njih 57 (42%) je pristalo sudjelovati u istraživanju. Najčešći razlozi nepodobnosti za uključenje u studiju su bili

prisutnost značajnih komorbiditeta, visoka aktivnost bolesti ili nestabilna farmakološka terapija u prethodna 3 mjeseca. Ukupna stopa regrutacije je iznosila 57/359, odnosno 16%.

Broj ispitanika koji su završili prvo razdoblje istraživanja (intervencija) od 12 tjedana je bio 24 od 30 inicijalno uključenih u joga skupini odnosno 80%, i 24 od 27 uključenih u kontrolnoj skupini odnosno 89%.

U joga skupini je 6 bolesnika izgubljeno iz praćenja. Od toga 2 bolesnika nije iskazalo daljnji interes za istraživanje nakon što su pohodili prvi sat, 1 bolesnica je odustala zbog ranije planiranog godišnjeg odmora, 1 bolesnica je odustala zbog prevelikih radnih obaveza koji su ograničavale njezino redovito sudjelovanje, a 1 bolesnica je odustala zbog drugih obaveza. Jedna bolesnica je odustala od nastavka istraživanja zbog neželjene nuspojave. Bolesnica je imala izražene vrtoglavice prilikom polijeganja što joj je onemogućavalo normalno pohađanje sata i vježbanje s obzirom da se veliki dio vježbi kao i vježba opuštanja održavao u ležećem položaju.

U kontrolnoj skupini jedna bolesnica nije započela s intervencijom nakon randomizacije jer je razvila akutnu upalu štitnjače koja je zahtijevala bolničko liječenje. U daljnjem tijeku istraživanja iz praćenja je izgubljeno 2 bolesnika. Jedna bolesnica je odustala od istraživanja zbog obiteljskih obaveza oko bolesnog supružnika, a druga bolesnica je odbila doći na završnu procjenu i vađenje krvi nakon provedene intervencije.

Broj ispitanika koji su završili cjelokupno istraživanje od 24 tjedana (intervencija + razdoblje praćenja) je u joga skupini bio 23 od 30 odnosno 77%, a u kontrolnoj skupini 23 od 27 odnosno 85%. U joga skupini jedna bolesnica je izgubljena iz praćenja zbog razvoja kompliciranog oblika akutnog divertikulitisa koji je zahtijevao bolničko liječenje. U kontrolnoj skupini s jednom bolesnicom je izgubljen kontakt.

Ukupna stopa zadržavanja sudionika u cijelom istraživanju je bila 46/57 odnosno 80,7%.

Zabilježena je odlična adherencija istraživanju pri čemu su ispitanici u joga studiji redovito pohodili ukupno 87,5% od predviđenog broja susreta (2x tjedno/12 tjedana = ukupno 24 susreta), a u kontrolnoj skupini 82,7% od predviđenog broja susreta (1x tjedno/12 tjedana = ukupno 12 susreta).



## 5.4. Promjene u farmakoterapiji tijekom istraživanja

Kod ukupno 8 ispitanika je zabilježena promjena farmakoterapije od strane nadležnog reumatologa u vrijeme istraživanja (2 u skupini joge i 6 u kontrolnoj skupini) no nije bilo statistički značajne razlike između skupina. U tablici 5 prikazani su bolesnici kojima je promijenjena farmakoterapija.

Tablica 5. Prikaz ispitanika kod kojih je došlo do promjene farmakoterapije tijekom istraživanja

	N1	0 - 12 tjedana Promjena farmakoterapije	p-vrijednost ( $\chi^2$ test)	N2	Razdoblje praćenja 13 - 24 tjedana Promjena farmakoterapije	p-vrijednost ( $\chi^2$ test)
Joga	24	2	0,24	23	0	n.s.
Kontrola	24	5		23	1	

Promjena farmakoterapije: broj pacijenata koji su započeli novi lijek ili prekinuli ranije primijenjeni lijek ili promijenili dozu lijeka (glukokortikoid, DMARD, biološki lijek)

N1 = broj bolesnika koji su završili prvi dio istraživanja do 12. tjedna

N2 = broj bolesnika koji su završili cijelo istraživanje

### Ispitanici koji su imali promjenu farmakoterapije u razdoblju intervencije (unutar prvih 12 tjedana)

#### *Skupina joge*

1 ispitanik – hidrosiklorokin isključen iz kombinacijske terapije zbog dobre kontrole bolesti

1 ispitanik – doza leflunomide i glukokortikoida smanjena za 50% zbog dobre kontrole bolesti

#### *Kontrolna skupina*

1 ispitanik – doza glukokortikoida povišena zbog pogoršanja simptoma bolesti

1 ispitanik – doza metotreksata povišena, epizodička primjena glukokortikoida zbog pogoršanja simptoma bolesti

1 ispitanik – povišena doza metotreksata, smanjena doza glukokortikoida

1 ispitanik – smanjena doza glukokortikoida zbog zadovoljavajuće kontrole bolesti

1 ispitanik – smanjena doza glukokortikoida zbog zadovoljavajuće kontrole bolesti

### **Bolesnici koji su imali promjenu farmakoterapije u razdoblju praćenja (13 - 24 tjedana)**

#### ***Kontrolna skupina***

1 ispitanik – povišena doza metotreksata i glukokortikoida zbog relapsa bolesti

## **5.5. Sigurnost**

U istraživanju je zabilježena ukupno 5 neželjenih događaja, od kojih je samo jedan doveden u vezu sa samim istraživanjem.

U joga skupini jedna bolesnica je u razdoblju intervencije javljala perzistirajuće vertiginozne smetnje u ležećem položaju što joj je značajno ometalo sudjelovanje na satu zbog čega je odustala od nastavka sudjelovanja. U razdoblju praćenja jedna bolesnica iz joga skupine je razvila akutni divertikulitis što nije bilo povezano s intervencijom.

U kontrolnoj skupini jedna bolesnica je nakon randomizacije, a prije početka intervencije, oboljela od akutnog tiroiditisa što je zahtijevalo nastavak bolničkog liječenja zbog čega nije provela istraživanje. Tijekom intervencije jedna bolesnica je razvila relaps bolesti koji je zahtijevao modifikaciju terapije, a jedna bolesnica je doživjela traumatsku frakturu podlaktice. Sva 3 neželjena događaja u kontrolnoj skupini nisu povezani s istraživanjem.

Kod ukupno 8 ispitanika je u razdoblju istraživanja od strane nadležnog reumatologa prilikom redovitog reumatološkog pregleda modificirana kronična terapija. Radilo se o 2 ispitanika u joga skupini, i 6 ispitanika u kontrolnoj skupini što nije predstavljalo statistički značajnu razliku. Tijekom istraživanja nije zabilježeno ozbiljnih neželjenih događaja.

## **5.6. Učestalost značajnog stresnog događanja tijekom istraživanja**

Tijekom istraživanja bilježena je i eventualna pojava značajnog stresnog događaja koji bi mogao utjecati na rezultate istraživanja.

Značajni stresni događaj je definiran kao smrt ili teška bolest bliske osobe, gubitak zaposlenja ili financijska nesigurnost, razvod braka/prekid dugogodišnjeg partnerstva ili preseljenje/odvajanje od bliskog člana obitelji.

U razdoblju održavanja intervencije (1. - 12. tjedan) jedna bolesnica iz joga skupine je doživjela značajan stresni događaj u smislu smrti bliskog prijatelja, u kontrolnoj skupini nije bilo značajnih stresnih događaja.

U razdoblju praćenja (12. - 24. tjedan) jedna bolesnica iz joga skupine je doživjela značajan stresni događaj u smislu saznanja o dijagnozi maligne bolesti kod djeteta, dok su u kontrolnoj skupini 3 bolesnice doživjele značajan stresni događaj (smrt bliskog člana obitelji – 1 bolesnica, teška bolest oca - jedna bolesnica i preseljenje kćerke u inozemstvo – jedna bolesnica).

Ukupno 1/57 ispitanika je za vrijeme održavanja intervencije doživjela značajan stresni događaj odnosno 1,75%. Ukupno 4/48 ispitanih bolesnika je u razdoblju praćenja nakon intervencije doživjelo veliki stresni događaj, odnosno ukupno 8,33%.

Dodatnom statističkom analizom kada je u statistički izračun uključena varijabla doživljenja velikog stresnog događaj nije se dodatno promijenio statistički zaključak dotadašnjih analiza.

## 5.7. Primarni klinički cilj istraživanja

Tablica 6. SF-36 na početku istraživanja

Varijabla, srednja vrijednost (SD)	Joga (30)	Kontrola (27)	Ukupno (57)	p-vrijednost
SF-36 (0 - 100) <sup>#</sup>				
Fizičko funkcioniranje	66,5 (20,5)	54,4 (20,4)*	60,8 (21,2)	0,03
Ograničenje zbog fizičkih teškoća	47,5 (41,2)	35,2 (37,5)	41,7 (39,6)	0,25
Tjelesna bol	62,6 (22)	52,4 (19,8)	57,8 (21,4)	0,07
Opće zdravlje	57 (17,7)	50,2 (20)	53,8 (21,4)	0,18
Vitalnost	51,5 (21,3)	49,6 (15,5)	50,6 (18,6)	0,71
Društveno funkcioniranje	71,3 (23)	65,3 (16)	68,4 (20)	0,26
Ograničenje zbog emocionalnih teškoća	71,1 (39)	60,5 (41,4)	66,1 (40,1)	0,32
Psihičko zdravlje	66,4 (17,2)	66,4 (13,9)	66,4 (15,5)	0,99

SF-36, upitnik kvalitete života povezane sa zdravljem; SD, standardna devijacija

\*statistički značajna razlika ( $p < 0.05$ )

# više vrijednosti označavaju bolju kvalitetu života

Na početku istraživanja zabilježena je statistički značajna razlika između skupina u domeni fizičko funkcioniranje SF-36 ( $p = 0,03$ ). Navedena varijabla je analizirana kao kovarijanca u statističkom modelu, ali nije potvrđena kao zbunjujuća (eng. confounder) varijabla.

### **Klinički ishod – SF-36 (nakon 12 tjedana)**

#### SF-36 Fizičko funkcioniranje

Analizirajući prosječne vrijednosti pojedinačnih domena SF-36 upitnika vidljivo je da je prosječna početna vrijednost varijable *fizičko funkcioniranje* u joga skupini iznosila 66,5 (SD 20,5), dok je u kontrolnoj skupini iznosila 54,4 (SD 20,4). Nađena je značajna statistička razlika u početnim vrijednostima ove varijable, s razinom značajnosti  $p = 0,03$ . Nakon intervencije prosječna vrijednost varijable u joga skupini je iznosila 70,83 (SD 19,82) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 59,36 (SD 20,5). Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila 0,71 (-7,25 do 8,67) što nije ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,86$ .

#### SF-36 Ograničenje zbog fizičkih teškoća

Prosječna početna vrijednost varijable *ograničenje zbog fizičkih teškoća* je u joga skupini iznosila 47,5 (SD 41,2) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 35,2 (SD 37,5). Nakon intervencije prosječna vrijednost varijable je u joga skupini iznosila 57,29 (SD 44,53) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 36,46 (SD 40,36). Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila 10,78 (-10,08 do 31,63) što nije ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,31$ .

#### SF-36 Tjelesna bol

Prosječna početna vrijednost za varijablu *tjelesna bol* je u joga skupini iznosila 62,6 (SD 22), dok je u kontrolnoj skupini iznosila 52,4 (SD 19,8). Nakon intervencije prosječna vrijednost varijable je u joga skupini iznosila 69,48 (SD 19,48) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 54,48 (SD 19,04). Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila 4,44 (-4,88 do 13,76) što nije ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,35$ .

### SF-36 Opće zdravlje

Prosječna početna vrijednost za varijablu *opće zdravlje* je u joga skupini iznosila 57 (SD 17,7) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 50,2 (SD 20). Nakon intervencije prosječna vrijednost varijable u joga skupini je iznosila 57,92 (SD 20,21) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 49,38 (SD 14,77). Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila 4,02 (-3,37 do 11,4) što nije ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,29$ .

### SF-36 Vitalnost

Prosječna početna vrijednost za varijablu *vitalnost* je u joga skupini iznosila 51,5 (SD 21,3), dok je u kontrolnoj skupini iznosila 49,6 (SD 15,5). Nakon intervencije prosječna vrijednost varijable u joga skupini je iznosila 57,92 (SD 18,17) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 51,67 (SD 15,72). Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila 6,02 (-1,23 do 13,26) što nije ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,1$ .

### SF-36 Društveno funkcioniranje

Prosječna početna vrijednost za varijablu *društveno funkcioniranje* je u joga skupini iznosila 71,3 (SD 23) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 65,3 (SD 16). Nakon intervencije prosječna vrijednost varijable u joga skupini je iznosila 79,17 (SD 19,73) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 69,27 (SD 18,79). Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila 5,10 (-5,4 do 15,61) što nije ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,34$ .

### SF-36 Ograničenje zbog emocionalnih teškoća

Prosječna početna vrijednost za varijablu *ograničenje zbog emocionalnih teškoća* je u joga skupini iznosila 71,1 (SD 39) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 60,5 (SD 41,4). Nakon intervencije prosječna vrijednost varijable u joga skupini je iznosila 77,77 (SD 37,65) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 59,72 (SD 45,02). Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila 12,13 (-12,84 do 37,10) što nije ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,34$ .

### SF-36 Psihičko zdravlje

Prosječna početna vrijednost za varijablu *psihičko zdravlje* je u joga skupini iznosila 66,4 (SD 17,2) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 66,4 (SD 13,9). Nakon intervencije prosječna vrijednost varijable u joga skupini je iznosila 72,33 (SD 15,42) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 69,00 (SD 12,04). Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila 3,08 (-3,25 do 9,4) što nije ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,34$ .

Kad smo analizirali vrijednosti razlike u domenama SF-36 prije i nakon intervencije unutar skupina, našli smo statistički značajno poboljšanje u domeni Vitalnost (prilagođena srednja vrijednost razlike 5,6, (CI 0,07 do 11,1,  $p = 0,047$ ) i domeni Psihičko zdravlje (prilagođena srednja vrijednost razlike 6,29, (CI 0,46 do 12,11,  $p = 0,03$ ) u skupini joge, što nije bilo statistički značajno u kontrolnoj skupini. U ostalim domenama nije zabilježena statistički značajna razlika u odnosu na početak istraživanja unutar skupina joge ni kontrolne skupine.

Tablica 7. Primarni klinički ishod (SF-36) nakon 12 tjedana

Varijabla (SD)	Prosječna vrijednost na početku intervencije(SD)	Prosječna vrijednost nakon 12 tjedana (SD)	Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) <sup>a</sup>
	Joga (n = 30) Kontrola (n = 27)	Joga (n = 24) Kontrola (n = 24)	p-vrijednost
<b>SF-36<sup>#</sup> (0-100)</b>			
Fizičko funkcioniranje	Joga 66,5 (20,5) Kontrola 54,4 (20,4)	70,83 (19,82) 59,36 (20,50)	0,71 (-7,25 do 8,67) p = 0,86
Ograničenje zbog fizičkih teškoća	Joga 47,5 (41,2) Kontrola 35,2 (37,5)	57,29 (44,53) 36,46 (40,36)	10,78 (-10,08 do 31,63) p = 0,31
Tjelesna bol	Joga 62,6 (22) Kontrola 52,4 (19,8)	69,48 (19,48) 54,48 (19,04)	4,44 (-4,88 do 13,76) p = 0,35
Opće zdravlje	Joga 57 (17,7) Kontrola 50,2 (20)	57,92 (20,21) 49,38 (14,77)	4,02 (-3,37 do 11,4) p = 0,29
Vitalnost	Joga 51,5 (21,3) Kontrola 49,6 (15,5)	57,92 (18,17) 51,67 (15,72)	6,02 (-1,23 do 13,26) p = 0,1
Društveno funkcioniranje	Joga 71,3 (23) Kontrola 65,3 (16)	79,17 (19,73) 69,27 (18,79)	5,10 (-5,4 do 15,61) p = 0,34
Ograničenje zbog emocionalnih teškoća	Joga 71,1 (39) Kontrola 60,5 (41,4)	77,77 (37,65) 59,72 (45,02)	12,13 (-12,84 do 37,10) p = 0,34
Psihičko zdravlje	Joga 66,4 (17,2) Kontrola 66,4 (13,9)	72,33 (15,42) 69,00 (12,04)	3,08 (-3,25 do 9,4) p = 0,34

SF-36, upitnik kvalitete života povezane sa zdravljem; SD, standardna devijacija

<sup>a</sup> GEE analiza prilagođena za početne vrijednosti varijabli  
#veća vrijednost označava bolju kvalitetu života

## Klinički ishod – SF-36 (nakon 24 tjedana)

### SF-36 Fizičko funkcioniranje

Analizirajući dobivene vrijednosti pojedinačnih domena SF-36 upitnika vidljivo je da je prosječna početna vrijednost varijable *fizičko funkcioniranje* u joga skupini iznosila 66,5 (SD 20,5), dok je u kontrolnoj skupini iznosila 54,4 (SD 20,4). Nađena je značajna statistička razlika u početnim vrijednostima ove varijable, s razinom značajnosti  $p = 0,03$ . Nakon intervencije prosječna vrijednost varijable u joga skupini je iznosila 69,13 (SD 19,05) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 56,09 (SD 24,49). Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila -0,48 (-8,36 do 7,39) što nije ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,9$ .

### SF-36 Ograničenje zbog fizičkih teškoća

Prosječna početna vrijednost varijable *ograničenje zbog fizičkih teškoća* je u joga skupini iznosila 47,5 (SD 41,2) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 35,2 (SD 37,5). Nakon intervencije prosječna vrijednost u joga skupini je iznosila 53,26 (SD 43,50) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 35,86 (SD 41,85). Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila 1,67 (-15,85 do 19,20) što nije ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,85$ .

### SF-36 Tjelesna bol

Prosječna početna vrijednost varijable *tjelesna bol* je u joga skupini iznosila 62,6 (SD 22), dok je u kontrolnoj skupini iznosila 52,4 (SD 19,8). Nakon intervencije prosječna vrijednost varijable u joga skupini je iznosila 69,56 (SD 20,24) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 64,13 (SD 18,19). Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila -10,28 (-20,26 do -0,3) što je ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,043$ ,  $ES = 0,47$ , odnosno da se razina tjelesne boli smanjila u obje skupine no više u kontrolnoj nego u joga skupini.

### SF-36 Opće zdravlje

Prosječna početna vrijednost varijable *opće zdravlje* je u joga skupini iznosila 57 (SD 17,7) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 50,2 (SD 20). Nakon intervencije prosječna vrijednost varijable u joga skupini je iznosila 56,09 (SD 18,95) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 48,04 (SD 18,75). Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je



iznosila 2,48 (-6,64 do 11,61) što nije ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,59$ .

#### SF-36 Vitalnost

Prosječna početna vrijednost varijable *vitalnost* je u joga skupini iznosila 51,5 (SD 21,3), dok je u kontrolnoj skupini iznosila 49,6 (SD 15,5). Nakon intervencije prosječna vrijednost varijable u joga skupini je iznosila 56,65 (SD 17,92) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 50,65 (SD 16,40). Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila 2,59 (-4,04 do 9,23) što nije ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,44$ .

#### SF-36 Društveno funkcioniranje

Prosječna početna vrijednost varijable *društveno funkcioniranje* je u joga skupini iznosila 71,3 (SD 23) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 65,3 (SD 16). Nakon intervencije prosječna vrijednost varijable u joga skupini je iznosila 69,56 (SD 20,24) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 64,13 (SD 18,19). Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila 0,06 (-9,72 do 9,84) što nije ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,99$ .

#### SF-36 Ograničenje zbog emocionalnih teškoća

Prosječna početna vrijednost varijable *ograničenje zbog emocionalnih teškoća* je u joga skupini iznosila 71,1 (SD 39) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 60,5 (SD 41,4). Nakon intervencije prosječna vrijednost varijable u joga skupini je iznosila 63,77 (SD 42,54) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 55,07 (SD 45,63). Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila 0,90 (-22,39 do 24,19) što nije ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,94$ .

#### SF-36 Psihičko zdravlje

Prosječna početna vrijednost varijable *psihičko zdravlje* je u joga skupini iznosila 66,4 (SD 17,2) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 66,4 (SD 13,9). Nakon intervencije prosječna vrijednost varijable u joga skupini je iznosila 68,52 (SD 15,83) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 66,43 (SD 15,99). Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila 0,81 (-6,7 do 8,33) što nije ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,83$ .

Tablica 8. Primarni ishod (SF-36) nakon 24 tjedna

	Prosječna vrijednost na početku intervencije (SD)	Prosječna vrijednost nakon 24 tjedna (SD)	Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) <sup>a</sup>
<b>SF-36<sup>#</sup> (0-100)</b>	Joga (n = 30) Kontrola (n = 27)	Joga (n = 24) Kontrola (n = 24)	p-vrijednost, ES
Fizičko funkcioniranje	Joga 66,5 (20,5) Kontrola 54,4 (20,4)	69,13 (19,05) 56,09 (24,49)	-0,48 (-8,36 do 7,39) p = 0,90
Ograničenje zbog fizičkih teškoća	Joga 47,5 (41,2) Kontrola 35,2 (37,5)	53,26 (43,50) 35,86 (41,85)	1,67 (-15,85 do 19,20) p = 0,85
Tjelesna bol	Joga 62,6 (22) Kontrola 52,4 (19,8)	69,56 (20,24) 64,13 (18,19)	-10,28 (-20,26 do -0,3) p = 0,043, ES (0,47)*
Opće zdravlje	Joga 57 (17,7) Kontrola 50,2 (20)	56,09 (18,95) 48,04 (18,75)	2,48 (-6,64 do 11,61) p = 0,59
Vitalnost	Joga 51,5 (21,3) Kontrola 49,6 (15,5)	55,65 (17,92) 50,65 (16,40)	2,59 (-4,04 do 9,23) p = 0,44
Društveno funkcioniranje	Joga 71,3 (23) Kontrola 65,3 (16)	69,56 (20,24) 64,13 (18,19)	0,06 (-9,72 do 9,84) p = 0,99
Ograničenje zbog emocionalnih teškoća	Joga 71,1 (39) Kontrola 60,5 (41,4)	63,77 (42,54) 55,07 (45,63)	0,90 (-22,39 do 24,19) p = 0,94
Psihičko zdravlje	Joga 66,4 (17,2) Kontrola 66,4 (13,9)	68,52 (15,83) 66,43 (15,99)	0,81 (-6,7 do 8,33) p = 0,83

SF-36, upitnik kvalitete života povezane sa zdravljem; SD, standardna devijacija; ES, veličina učinka; CI, interval pouzdanosti

\*statistički značajna razlika (p<0.05)

# veća vrijednost označava bolju kvalitetu života

a GEE statistička metoda prilagođena za početne vrijednosti varijabli

## **5.8. Primarni biološki ishod – promjena izražaja proupalnih gena nakon 12 tjedana**

### **Promjena izražaja TNF $\alpha$ gena**

Analizirajući promjenu izražaja TNF $\alpha$  gena vidimo da je medijan početne vrijednosti izražaja (arb. jed.) u joga skupini iznosio 1,49 (IQR 0,59) dok je u kontrolnoj skupini iznosio 1,63 (IQR 0,62). Nakon intervencije medijan vrijednosti izražaja u joga skupini (arb. jed.) je iznosio 1,4 (IQR 0,65), odnosno u kontrolnoj skupini 1,45 (IQR 0,77). Učinjenom statističkom analizom s prilagodbom za dob, BMI i početnu vrijednost izražaja gena nije nađeno statistički značajne razlike između ispitivanih skupina. Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila -0,12 (-0,36 do 0,12),  $p = 0,327$ .

### **Promjena izražaja IL-6 gena**

Analizirajući izražaj IL-6 gena vidimo da je medijan početne vrijednosti izražaja (arb.jed.) u joga skupini iznosio 7,5 (IQR 1,22), dok je u kontrolnoj skupini iznosio 7,67 (IQR 1,42). Nakon intervencije medijan vrijednosti izražaja (arb.jed.) u joga skupini je iznosio 7,57 (IQR 1,23), odnosno u kontrolnoj skupini 7,93 (IQR 1,95). Učinjenom statističkom analizom s prilagodbom za dob, BMI i početnu vrijednost izražaja gena nije nađena statistički značajna razlika u genskom izražaju između ispitivanih skupina. Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila 0,06 (-0,34 do 0,46),  $p = 0,772$ .

### **Promjena izražaja IL-1 $\beta$ gena**

Analizirajući izražaj IL-1 $\beta$  gena vidimo da je medijan početne vrijednosti izražaja (arb. jed.) u joga skupini iznosio -0,19 (IQR 1,68), dok je u kontrolnoj skupini iznosio -0,09 (IQR 2,1). Nakon intervencije medijan vrijednosti izražaja (arb. jed.) u joga skupini je iznosio 0,19 (IQR 1,73), odnosno u kontrolnoj skupini -0,15 (IQR 1,12). Učinjenom statističkom analizom s prilagodbom za dob, BMI i početnu vrijednost izražaja gena nije nađeno statistički značajne razlike u genskom izražaju između ispitivanih skupina. Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila 0,127 (-0,32 do 0,58),  $p = 0,58$ .

### **Promjena izražaja RELA gena**

Analizirajući izražaj RELA gena vidimo da je medijan početne vrijednosti izražaja (arb. jed.) u joga skupini iznosio -1,46 (IQR 0,78), dok je u kontrolnoj skupini iznosio -1,48 (IQR 0,9). Nakon intervencije medijan vrijednosti izražaja (arb. jed.) u joga skupini je iznosilo -1,52 (IQR 0,52), odnosno u kontrolnoj skupini -1,41 (IQR 0,58). Učinjenom statističkom analizom s prilagodbom za dob, BMI i početnu vrijednost izražaja gena nije nađeno statistički značajne

razlike u genskom izražaju između ispitivanih skupina. Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila -0,05 (-0,26 do 0,16),  $p = 0,638$ .

### **Promjena izražaja NFκB gena**

Analizirajući izražaj NFκB gena vidimo da je medijan početne vrijednosti izražaja (arb. jed.) u joga skupini iznosio -1,37 (IQR 0,46), dok je u kontrolnoj skupini iznosio -1,4 (IQR 0,74). Nakon intervencije medijan vrijednost izražaja (arb.jed.) u joga skupini je iznosio -1,32 (IQR 0,34), dok je u kontrolnoj iznosio -1,33 (IQR 0,33). Učinjenom statističkom analizom s prilagodbom za dob, BMI i početnu vrijednost izražaja gena nije nađeno statistički značajne razlike u genskom izražaju između ispitivanih skupina. Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila 0,0098 (-0,16 do 0,18),  $p = 0,908$ .

U tablici su prikazani sumarno podaci genske ekspresije.

Tablica 9. Analiza genske ekspresije

Relativna ekspresija gena ( $\Delta$ CT; arb. jed.)	Početni medijan genske ekspresije (IQR) Joga (n = 30) Kontrola (n = 27)	Medijan genske ekspresije nakon 12 tjedana (IQR) Joga (n = 23) Kontrola (n = 23)	Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI)  p-vrijednost
TNF $\alpha$	Joga 1,49 (0,59)	1,4 (0,65)	-0,12 (-0,36 do 0,12)  p = 0,327
	Kontrola 1,63 (0,62)	1,45 (0,77)	
IL-6	Joga 7,5 (1,22)	7,57 (1,23)	0,06 (-0,34 do 0,46)  p = 0,772
	Kontrola 7,67 (1,42)	7,93 (1,95)	
IL-1	Joga -0,19 (1,68)	0,19 (1,73)	0,127 (-0,32 do 0,58)  p = 0,581
	Kontrola -0,09 (2,1)	-0,15 (1,12)	
RELA	Joga -1,46 (0,78)	-1,52 (0,52)	-0,05 (-0,26 do 0,16)  p = 0,638
	Kontrola -1,48 (0,9)	-1,41 (0,58)	
NF $\kappa$ B	Joga -1,37 (0,46)	-1,32 (0,34)	0,0098 (-0,16 do 0,18)  p = 0,908
	Kontrola -1,4 (0,74)	-1,33 (0,33)	

Kratice:  $\Delta$ TNF $\alpha$ , Čimbenik nekroze tumora alfa;  $\Delta$ IL-6, Interleukin 6;  $\Delta$ IL-1 $\beta$ , Interleukin 1 $\beta$ ;  $\Delta$ RELA V-rel ptičje retikuloendotelioze virusni onkogeni homolog A gena;  $\Delta$ NF $\kappa$ B, Nuklearni čimbenik- $\kappa$ B, IQR, interkvartilni raspon; CI, interval pouzdanosti

## 5.9. Sekundarni klinički ishodi

Tablica 10. Početne vrijednosti sekundarnih ishoda po skupinama

Varijabla	Prosječna vrijednost (SD)			p-vrijednost
	Joga (30)	Kontrola (27)	Ukupno (57)	
FACIT-umor <sup>#</sup> (0-52)	34,6 (10,2)	34,6 (9)	34,6 (9,5)	0,99
HADS depresija (0-21)	4,9 (2,7)	4,7 (2)	4,8 (2,3)	0,76
HADS anksioznost (0-21)	7,2 (3,8)	6,6 (2,8)	6,9 (3,3)	0,45
Bol VAS (0-10)	2,6 (2,1)	3,8 (2,4)	3,2 (2,3)	0,06
PSS (0-40)	16,9 (7,3)	16,4 (5,8)	16,6 (6,6)	0,8
RAID (0-10)	2,85 (1,91)	3,8 (2,21)	3,3 (2,09)	0,09

# veća vrijednost označava manju razinu umora

Kratice: HADS, upitnik bolničke anksioznosti i depresivnosti; FACIT-umor, upitnik za procjenu umora; RAID, upitnik utjecaja RA; PSS; ljestvica doživljenog stresa; Bol VAS, vizualna analogna skala boli; SD, standardna devijacija

### Klinički ishodi (nakon 12 - 24 tjedana)

#### FACIT-umor

Prosječna početna vrijednost varijable FACIT-umor je u joga skupini iznosila 34,6 (SD 10,2) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 34,6 (SD 9). Nakon intervencije prosječna vrijednost varijable u joga skupini je iznosila 39,17 (SD 9,6) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 34,54 (SD 7,97). Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila 5,08 (1,29 do 8,86) što je ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,009$ , ES 0,53.

Nakon 24 tjedna prosječna vrijednost varijable FACIT-umor je u joga skupini iznosila 38,65 (SD 8,47) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 32,91 (SD 9,57). Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila 5,43 (CI 1,33 do 9,54) što je ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,01$ , ES = 0,56.

### **HADS-depresija**

Prosječna početna vrijednost varijable HADS-depresija je u joga skupini iznosila 4,9 (SD 2,7) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 4,7 (SD 2). Nakon intervencije prosječna vrijednost varijable u joga skupini je iznosila 4,13 (SD 3,2) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 5,29 (SD 2,53). Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila -1,37 (-2,38 do -0,36) što je ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,008$ ,  $ES = 0,58$ .

Nakon razdoblja praćenja (nakon 24 tjedna) prosječna vrijednost varijable HADS-depresija u joga skupini je iznosila 4,56 (SD 2,86) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 5,56 (SD 2,35). Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila -0,96 (-2,12 do 0,20) što nije ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,10$ .

### **HADS-anksioznost**

Prosječna početna vrijednost varijable HADS-anksioznost je u joga skupini iznosila 7,2 (SD 3,8) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 6,6 (SD 2,8). Nakon intervencije prosječna vrijednost varijable u joga skupini je iznosila 5,29 (SD 3,33) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 6,43 (SD 3,46). Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila -1,31 (-2,67 do 0,04) što nije ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,06$ . No kad smo analizirali podatke unutar pojedinih skupina, kod ispitanika u joga skupini došlo je do značajnog smanjenja anksioznosti u odnosu na početne vrijednosti -1,7 (-2,64 do -0,76;  $p < 0,001$ ), što nije zabilježeno u kontrolnoj skupini -0,31 (-1,34 do 0,72;  $p = 0,56$ ).

Nakon razdoblja praćenja (nakon 24 tjedana) prosječna vrijednost varijable HADS-anksioznost u joga skupini je iznosila 5,09 (SD 3,51) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 6,6 (SD 3,42). Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila -1,79 (-3,34 do -0,23) što je ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,025$ ,  $ES = 0,54$ .

### **Bol VAS**

Prosječna početna vrijednost varijable Bol VAS je u joga skupini iznosila 2,6 (SD 2,1) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 3,8 (SD 2,4). Nakon intervencije prosječna vrijednost varijable u joga skupini je iznosila 2,42 (SD 1,79) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 3,63 (SD 2,57). Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila -0,08 (-1,21 do 1,05) što nije ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,89$ .

Nakon razdoblja praćenja (nakon 24 tjedana) prosječna vrijednost varijable Bol-VAS u joga skupini je iznosila 3 (SD 2,19) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 3,82 (SD 2,97).

Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila 0,43 (-0,9 do 1,76) što nije ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,53$ .

### **Aktivnost bolesti (DAS28CRP)**

Prosječna početna vrijednost DAS28CRP-a je u joga skupini iznosila 2,3 (SD 0,8) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 2,8 (SD 0,9). Nađena je značajna statistička razlika u početnim vrijednostima ove varijable, s razinom značajnosti  $p = 0,04$ . Nakon intervencije prosječna vrijednost DAS28CRP-a u joga skupini je iznosila 2,24 (SD 0,59) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 2,82 (SD 0,99). Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila -0,08 (-0,48 do 0,32) što nije ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,69$ .

Nakon razdoblja praćenja (nakon 24 tjedana) prosječna vrijednost DAS28CRP u joga skupini je iznosila 2,28 (SD 0,77) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 2,46 (SD 0,97). Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila 0,35 (-0,11 do 0,82) što nije ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,14$ .

### **PSS**

Prosječna početna vrijednost varijable PSS je u joga skupini iznosila 16,9 (SD 7,3) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 16,4 (SD 5,8). Nakon intervencije prosječna vrijednost varijable u joga skupini je iznosila 15,33 (SD 6,29) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 16 (SD 5,79). Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila -0,75 (-3,08 do 1,59) što nije ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,53$ .

Nakon razdoblja praćenja (nakon 24 tjedana) prosječna vrijednost varijable PSS u joga skupini je iznosila 15,55 (SD 7,05) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 17,17 (SD 5,34). Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila -1,74 (-4,86 do 1,37) što nije ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,27$ .

### **RAID**

Prosječna početna vrijednost varijable RAID je u joga skupini iznosila 2,85 (SD 1,91) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 3,8 (SD 2,2). Nakon intervencije prosječna vrijednost varijable u joga skupini je iznosila 2,34 (SD 1,51) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 3,71 (SD 2,16). Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila -0,53 (-1,47 do 0,41) što je ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,27$ .

Nakon razdoblja praćenja (nakon 24 tjedana) prosječna vrijednost varijable RAID u joga skupini je iznosila 2,96 (SD 1,68) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 3,91 (SD 2,35).



Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila 0,14 (-0,8 do 1,08) što nije ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,77$ .

Tablica 11. Sekundarni ciljevi nakon 12 tjedana

	Joga (n = 24)	Kontrola (n = 24)			
Varijabla	Prosječna vrijednost (SD)	Prosječna vrijednost (SD)	Prilagođena prosječna vrijednost razlike (95% CI)*	p vrijednost	Veličina učinka, ES
FACIT-umor# (0-52)	39,17 (9,60)	34,54 (7,97)	<b>5,08 (1,29 do 8,86)</b>	<b>0,009</b>	<b>0,53</b>
HADS depresija (0-21)	4,13 (3,2)	5,29 (2,53)	<b>-1,37 (-2,38 do -0,36)</b>	<b>0,008</b>	<b>0,58</b>
HADS anksioznost (0-21)	5,29 (3,33)	6,42 (3,46)	-1,31 (-2,67 do 0,04)	0,06	0,39
DAS28CRP	2,24 (0,59)	2,82 (0,99)	-0,08 (-0,48 do 0,32)	0,69	
Bol VAS (0-10)	2,42 (1,79)	3,63 (2,57)	-0,08 (-1,21 do 1,05)	0,89	
PSS (0-40)	15,33 (6,29)	16,00 (5,79)	-0,75 (-3,08 do 1,59)	0,53	
RAID	2,34 (1,51)	3,71 (2,16)	-0,53 (-1,47 do 0,41)	0,27	

\*GEE analiza prilagođena za početne vrijednosti ishoda

#Viša vrijednost – bolji ishod

Podobljane vrijednosti označavaju statistički značajnu razliku ( $p$  vrijednost  $\leq 0,05$ )

Kratice: HADS, upitnik bolničke anksioznosti i depresivnosti; FACIT-umor, upitnik za procjenu umora; RAID, upitnik utjecaja RA; PSS; ljestvica doživljenog stresa; Bol VAS, vizualna analogna skala boli; DAS28CRP, skor aktivnosti bolesti sa 28 zglobova i CRP-om

Tablica 12. Sekundarni ciljevi nakon 24 tjedna

	Joga (n = 23)	Kontrola (n = 23)			
Varijabla	Prosječna vrijednost 24 tjedana (SD)	Prosječna vrijednost 24 tjedana (SD)	Prilagođena prosječna vrijednost razlike (95% CI)*	p - vrijednost	Veličina učinka
FACIT-umor <sup>#</sup> (0 - 52)	38,65 (8,47)	32,91 (9,57)	5,43 (1,33 do 9,54)	<b>0,01</b>	0,56
HADS depresija (0 - 21)	4,56 (2,86)	5,56 (2,35)	-0,96 (-2,12 do 0,20)	0,10	
HADS anksioznost (0 - 21)	5,09 (3,51)	6,60 (3,42)	-1,79 (-3,34 do -0,23)	<b>0,025</b>	0,54
DAS28CRP	2,28 (0,77)	2,46 (0,97)	0,35 (-0,11 do 0,82)	0,14	
Bol VAS (0 - 10)	3 (2,19)	3,82 (2,97)	0,43 (-0,9 do 1,76)	0,53	
PSS (0 - 40)	15,55 (7,05)	17,17 (5,34)	-1,74 (-4,86 do 1,37)	0,27	
RAID	2,96 (1,69)	3,91 (2,35)	0,14 (-0,8 do 1,0)	0,77	

\*GEE analiza prilagođena za početne vrijednosti ishoda

<sup>#</sup>Viša vrijednost – bolji ishod

Podebljane vrijednosti označavaju statistički značajnu razliku (p vrijednost  $\leq$  0,05)

Kratice: HADS, upitnik bolničke anksioznosti i depresivnosti; FACIT-umor, upitnik za procjenu umora; RAID, upitnik utjecaja RA; PSS; ljestvica doživljenog stresa; Bol VAS, vizualna analogna skala boli; DAS28CRP, skor aktivnosti bolesti sa 28 zglobova i CRP-om

### **5.10. Sekundarni biološki ishod - hsCRP nakon 12 tjedana**

Prosječna početna vrijednost hsCRP (mg/L) je u joga skupini iznosila 2,5 (SD 4), dok je u kontrolnoj skupini iznosila 3,67 (SD 4,65). Nakon 12 tjedana prosječna vrijednost hsCRP (mg/L) je u joga skupini iznosila 2,65 (SD 2,68) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 3,98 (SD 4,36). Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila 0,98 (-0,37 do 2,34) što nije ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,154$ .

#### **Nakon 24 tjedna**

Prosječna početna vrijednost hsCRP-a (mg/L) je u joga skupini iznosila 2,5 (SD 4), dok je u kontrolnoj skupini iznosila 3,67 (SD 4,65). Nakon 24 tjedana prosječna vrijednost hsCRP-a (mg/L) je u joga skupini iznosila 2,32 (SD 3,84) dok je u kontrolnoj skupini iznosila 2,99 (SD 3,24). Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI) je iznosila 1,44 (-0,29 do 3,16) što nije ukazivalo na statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina,  $p = 0,102$ .

Tablica 13. Upalni biljeg hsCRP nakon 12 tjedana

Varijabla	Prosječna vrijednost na početku intervencije (SD)	Prosječna vrijednost nakon <b>12</b> tjedana (SD)	Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI)
	Joga (n = 29) Kontrola (n = 26)	Joga (n = 23) Kontrola (n = 21)	
hsCRP (mg/L)	Joga 2,5 (4) Kontrola 3,67 (4,65)	2,65 (2,68) 3,98 (4,36)	0,98 (-0,34 do 2,34) p = 0,154

hsCRP, visoko osjetljivi CRP; SD, standardna devijacija, CI, interval pouzdanosti

Tablica 14. Upalni biljeg hsCRP nakon 24 tjedana

Varijabla	Prosječna vrijednost na početku intervencije (SD)	Prosječna vrijednost nakon <b>24</b> tjedana (SD)	Prilagođena prosječna vrijednost razlike između skupina (95% CI)
	Joga (n = 29) Kontrola (n = 26)	Joga (n = 22) Kontrola (n = 21)	
hsCRP (mg/L)	Joga 2,5 (4) Kontrola 3,67 (4,65)	2,32 (3,84) 2,99 (3,24)	1,44 (-0,29 do 3,16) p = 0,102

hsCRP, visoko osjetljivi CRP; SD, standardna devijacija, CI, interval pouzdanosti

## 6. RASPRAVA

Ovo istraživanje je bilo prvo randomizirano kontrolirano istraživanje koje je istraživalo program vježbanja joga po sustavu „Joga u svakodnevnom životu“ kod oboljelih od reumatoidnog artritisa. U istraživanju nismo utvrdili statistički značajnu razliku između skupine joga i kontrolne skupine u primarnom kliničkom (SF-36 HQOL) i biološkom ishodu nakon provedene intervencije ni u razdoblju praćenja, no primijetili smo značajno poboljšanje u SF-36 domenama Vitalnost i Mentalno zdravlje u skupini joga nakon intervencije. Vježbanje joga je također dovelo do značajnog smanjenja umora i poboljšanog raspoloženja. Program vježbi je bio siguran, provediv i nije doveo do pogoršanja aktivnosti bolesti ni boli. Nismo zabilježili značajnih nuspojava vježbanja.

Ovo istraživanje ocrta izazove koji su vezani uz odabir prikladne i odgovarajuće mjere ishoda za procjenu učinka joga na kvalitetu života povezanu sa zdravljem u RA.

Upitnik SF-36 je najprimjenjiviji generički upitnik kvalitete života, što znači da nije specifično kreiran za neku pojedinačnu bolest [107]. Ovaj multidimenzionalni upitnik procjenjuje utjecaj fizičkog zdravlja na psihičko, socijalno i fizičko blagostanje prema vlastitom opažanju ispitanika [51]. Smatra se vrlo korisnim jer nam daje uvid u bolesnikovu perspektivu zdravstvenog statusa koja se može razlikovati od perspektive kakvu ima liječnik. U profil fizičkog zdravlja ovog upitnika se ubrajaju domene: fizičko funkcioniranje, ograničenje zbog fizičkih teškoća, tjelesna bol i percepcija općeg zdravlja [54]. Ako netko ima niske vrijednosti u domeni fizičko funkcioniranje, znači da doživljava mnoga ograničenja u fizičkim aktivnostima svakodnevnog života što uključuje npr. oblačenje i svakodnevnu higijenu. Niske vrijednosti u domeni ograničenje zbog fizičkih teškoća predstavljaju fizička ograničenja u dnevnim aktivnostima ili na poslu, a niske vrijednosti u domeni percepcije općeg zdravlja znače da ispitanik vjeruje da je njegovo zdravlje loše i da će se pogoršati.

U profil psihičkog zdravlja uključeni su vitalnost, socijalno funkcioniranje (u kojoj mjeri zdravlje utječe na društvene aktivnost), ograničenje zbog emocionalnih teškoća i psihičko zdravlje. Niski skor u domeni ograničenje zbog emocionalnih teškoća ima netko tko doživljava mnogo problema na poslu ili drugim aktivnostima svakodnevnog života kao posljedicu emocionalnog zdravlja.

Prethodna istraživanja koja su proučavala učinke joge na kvalitetu života mjerenu SF-36 upitnikom su imala različite rezultate. Studija Badshe i suradnika [86] nije pokazala učinkovitost vježbanja na poboljšanje SF-36, dok su s druge strane Evans i suradnici [108] utvrdili poboljšanje u domenama Percepcija općeg zdravlja i Vitalnost u mlađoj populaciji RA bolesnika (prosječna dob 28 godina), ali ne u Tjelesnoj boli i Mentalnom zdravlju, dok ostale domene nisu evaluirane. Za prvu studiju nije naveden tip jogijske intervencije, dok je druga koristila metodu Iyengar joge. Moonaz i suradnici [85] su istraživali vježbanje Integralne joge u miješanoj populaciji oboljelih od reumatoidnog artritisa i osteoartritisa (prosječna dob 46 godina). Utvrdili su značajan učinak joge u većini domena SF-36 osim u domenama Fizičko funkcioniranje i Ograničenje zbog emocionalnih teškoća. Gautam i suradnici su pak koristili upitnik kvalitete života Svjetske zdravstvene organizacije (WHOQOL-BREF) i utvrdili značajno poboljšanje u fizičkoj, psihološkoj i socijalnoj domeni upitnika [109]. U ovoj studiji su ispitanici također bili mlađe životne dobi (prosječno 44 godine), a koristili su intervenciju za promjenu životnih navika baziranu na jogi koja je uključivala jogijske vježbe ali i savjetovanje o načinima savladavanja stresa, prehrani i promjeni životnih navika [109].

Naši ispitanici su bili prosječno starije životne dobi od ispitanika u navedenim istraživanjima i regrutirani iz tercijarnog centra što sve zajedno pretpostavlja veći teret kronične bolesti i manje mogućnosti za poboljšanje kad se promatraju domene fizičkog zdravlja tako da su na rezultat vjerojatno utjecali ovi navedeni poremećujući čimbenici makar to nismo objektivno evaluirali.

SF-36 je primarno fokusiran na opću pokretljivost i procjenu mogućnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti što je ponajviše uvjetovano kroničnom invalidnosti i aktivnosti bolesti, a ne tolikom razinom fizičkog fitnesa te je za pretpostaviti da se ne mogu postići brži i veći pomaci u oboljelih koji već imaju značajna kronična oštećenja lokomotornog sustava. Ovim upitnikom nismo mogli dokazati poboljšanje fleksibilnosti u zglobovima, smanjenje ukočenosti ili povećanje fizičke snage i izdržljivosti što su bolesnici usmeno iznosili jer upitnik nije dizajniran za detekciju ovih kategorija.

Istraživanje Ward i suradnika na oboljelima u sličnoj dobnoj skupini našim ispitanicima također nije našlo značajno poboljšanje kvalitete života koristeći EuroQol upitnik [110]. Ovaj upitnik procjenjuje 5 dimenzija zdravlja (mobilnost, svakodnevne aktivnosti, sposobnost brige za samog sebe, bol/nelagoda, anksioznost/depresija).

Perspektiva fizičkog zdravlja u RA je također značajno uvjetovana razinom boli koja se nije značajnije promijenila kroz intervenciju u našem istraživanju.

Za napomenuti je da su različita istraživanja koristila različite tipove jogijskih intervencija koje se razlikuju i po odabiru i načinu vježbanja asana kao i u prisutnosti ili odsutnosti drugih elemenata kao što su vježbe disanje i/ili meditacije. Joga u svakodnevnom životu je blag i postupan sustav vježbi s naglaskom na ispravnom položaju i na sigurnosti prilikom izvođenja vježbi [71]. Moguće da je potrebno duže trajanje vježbanja kao i redovito vježbanje kod kuće a ne samo s instruktorom da bi se na adekvatan način evaluirao učinak ovakvog programa na fizičku domenu kvalitete života. Nedavni znanstveni pregled istraživanja joga u osteoartritisu je utvrdio da su intenzivniji programi vježbanja doprinijeli poboljšanju u fizičkoj funkciji dok kod ostalih nije zamijećen takav učinak [111].

Recentni sustavni pregled istraživanja o upitnicima HQOL priznaje nižu osjetljivost mjerenja SF-36 u reumatskim bolestima s prisustvom značajnih efekata poda i stropa u nizu domena što znači da ovaj upitnik možda nedovoljno dobro obuhvaća puni raspon samodoživljenog zdravstvenog stanja u ovoj populaciji [107]. Ward i suradnici su u svom istraživanju u RA utvrdili da su domene Socijalno funkcioniranje, Percepcija općeg zdravlja, Mentalno zdravlje i Ograničenja zbog emocionalnih teškoća posebice slabo osjetljive što povlači pitanje njihove validnosti, dok su Vitalnost i Ograničenje zbog fizičkih teškoća granično osjetljive [112].

Opisane su također velike intraindividualne varijacije u SF-36 skoru uz manju „test-retest“ pouzdanost što odražava promjenjivi karakter ove bolesti [107]. Takva navedena niža preciznost mjerenja može dramatično povisiti potrebu za veličinom uzorka kako bi se detektirao željeni pomak u razlici veličine učinka unutar ili između ispitivanih skupina [107]. Minimalna klinički značajna razlika u ovom upitniku kod reumatskih bolesti nije do kraja definirana. Prema različitim istraživanjima kreće se od 3, 5 do 10 bodova, a definirana je prema farmakoterapijskim istraživanjima [112]. Koliku veličinu učinka očekivati kod terapija uma i tijela, nije dovoljno poznato. Mi smo se vodili istraživanjem Evans i Moonaz i suradnika čija je prosječna veličina razlike u domenama iznosila oko 10 bodova, no za napomenuti je da su ispitanici u prvoj skupini bili isključivo mlađe dobi, dok su u drugom istraživanju bili uključeni i oboljeli od osteoartritisa [85,108]. Naši rezultati vjerojatno reflektiraju manji broj ispitanika i posljedično manju snagu studije zbog čega nismo mogli detektirati razlike manjeg stupnja u određenim domenama. U budućim istraživanjima bi trebalo značajno povećati veličinu uzorka no regrutacija bolesnika za istraživanja ovakvog

tipa koja zahtijevaju od ispitanika redovitu obavezu kroz duže vremensko razdoblje nije jednostavno provesti.

Kad smo analizirali rezultate u profilu psihičkog zdravlja SF-36 upitnika nismo zabilježili značajne razlike između joga i kontrolne skupine. No zabilježeno je statistički i klinički značajno poboljšanje u skupini joga nakon intervencije u odnosu na početne vrijednosti u domenama Vitalnost i Psihičko zdravlje što se poklapa s našim rezultatima u poboljšanju umora upitnikom FACIT-F i psihičkog zdravlja prema upitniku HADS koji su također korišteni u ovom istraživanju.

Domena Vitalnost u SF-36 se razlikuje od FACIT-F upitnika jer ne mjeri samo razinu umora već i razinu energije što su prema nekim autorima različite kategorije i stoga nije do kraja usporediva upitnicima koji mjere samo razinu umora [113]. S druge strane ova domena dobro procjenjuje samo niže razine umora, za razliku od FACIT-F koji je dobar za procjenu kroz cijeli raspon vrijednosti doživljaja umora [113]. Manja osjetljivost SF-36 u profilu mentalnog zdravlja kao što su sugerirali Ward i suradnici [112] i stoga nedostatna veličina uzorka u našem istraživanju bi mogli objasniti zašto nismo uspjeli dokazati razliku između skupina u ovim domenama.

U našem istraživanju su ispitanici u skupini joga doživjeli primarno pozitivan učinak na umor i psihičko zdravlje što je vrlo značajno s obzirom na veliki teret koji ovi simptomi nanose bolesnicima ograničavajući ih u svakodnevnom funkcioniranju i na skroman učinak standardne RA farmakoterapije u tim indikacijama.

Primarni biološki cilj ovog istraživanja je bio usmjeren na procjenu izražaja gena za ključni transkripcijski čimbenik u kontroli upale - NF $\kappa$ B i njegovu podjedinicu RELA. Također smo htjeli procijeniti izražaj gena za najvažnije citokine u patofiziologiji RA koji su pod izravnom kontrolom ovog transkripcijskog čimbenika: TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i IL-6. Dosadašnja istraživanja su naime utvrdila da je analiza genskog izražaja puno osjetljivija metoda za procjenu učinaka terapija uma i tijela nego određivanje cirkulirajućih markera upale [114]. Cilj smo postavili oslanjajući se na istraživanja Colea, Irwina i suradnika koji su u svojim genomskim istraživanjima utvrdili specifičan obrazac genske ekspresije kod raznovrsnih terapija uma i tijela uključujući jogu, tai-chi, meditaciju i druge [46,77]. Naime ove terapije između ostalih uzrokuju negativnu regulaciju niza proupalnih gena koji su vezani uz transkripcijski čimbenik NF $\kappa$ B [67].



U našem istraživanju nismo našli statistički značajnu razliku između skupine joga i kontrolne skupine u genskom istraživanju proupalnih gena za citokine TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i IL-6 kao ni u genu za transkripcijski čimbenik NF $\kappa$ B i njegovu podjedinicu RELA (sve  $p > 0,05$ ).

Većina genomskih istraživanja koja su proučavala učinak terapija uma i tijela su istraživali populacije bolesnika koji nisu imali upalne reumatske bolesti niti su koristili protuupalne lijekove. U većini istraživanja je također genska ekspresija određivana u populaciji monocita izoliranih iz periferne krvi jer je utvrđeno da su oni najosjetljiviji za promjene kod terapija uma i tijela [76]. U našem istraživanju iz tehničkih razloga nismo selekcionirali stanice za analizu što je možebitno bio ograničavajući čimbenik. U ovom smo istraživanju koristili qRT-PCR metodu uz kontrolni ABL gen za određivanje ekspresije unaprijed definiranih individualnih gena. U većini istraživanja je međutim korištena metoda sekvenciranja nove generacije kojom se istovremeno može analizirati izražaj neograničeno velikog broja gena. Dodatnim bioinformatičkim metodama potom se ti podaci sortiraju prema transkripcijskom čimbeniku čije su promotorske regije prisutne u analiziranim genima [77]. Analiza transkripcijskih čimbenika omogućuje preciznije rezultate nego analiza pojedinačnih gena i omogućuje istraživanju mnogostruko veću statističku snagu [77]. Također je poznato da aktivacija jednog transkripcijskog čimbenika može dovesti do različitog profila aktivacije individualnih gena ovisno o vrsti stanice, vrsti okoliša u kojem se one nalaze odnosno u različitim pojedincima, tako da je teško donositi zaključke samo na razini ekspresije pojedinačnih gena [115].

Jedino istraživanje, osim našeg, koje je koristilo qRT-PCR metodu u analizi utjecaja joga u RA je bilo istraživanje Gautamove i suradnika koji su utvrdili značajno smanjenu ekspresiju gena za IL-6, TNF $\alpha$ , NF $\kappa$ B i CTLA4 gena, dok je TGF $\beta$  gen imao povišen izražaj [109]. S obzirom na oskudnost podataka o proupalnoj genskoj ekspresiji u reumatoidnom artritisu, svakako su potrebna daljnja istraživanja uzevši u obzir ograničavajuće čimbenike navedene u ovoj raspravi.

Program joga je u našem istraživanju doveo do klinički značajnog i održanog smanjenja razine umora mjerene FACIT-F upitnikom. Postignuta je klinički značajna veličina učinka srednjeg stupnja i nakon intervencije i u praćenju. Umor je vrlo čest simptom u RA i snažno negativno utječe na sve aspekte kvalitete života povezane sa zdravljem [35]. Kroničan umor negativno utječe na razinu depresivnosti i anksioznosti, a poznata je i njegova recipročna povezanost s kroničnom boli u RA [35]. Zbog kroničnog umora oboljeli smanjuju svoje

društvene aktivnosti i rjeđe se priključuju fizičkim aktivnostima kao npr. programima vježbanja koji bi im mogli pomoći izaći iz tog začaranog kruga [26]. Standardna farmakološka terapija za RA ima tek mali i ograničen učinak na razinu kroničnog umora [35]. Pozitivan učinak vježbanja joga na smanjenje umora postignut u našem istraživanju stoga u ovom kontekstu predstavlja posebice važan nalaz.

Sustav „Joga u svakodnevnom životu“ uključuje fizičke vježbe i vježbe disanja kao i opuštanje i meditaciju. Kombinacija ovih vježba se smatra ključnim komponentama za poboljšanje raspoloženja prema recentnim preporukama, a to je potvrđeno i u našem istraživanju [116]. U istraživanju smo primijetili klinički značajno i održano smanjenje anksioznosti u skupini joga dok pozitivan učinak na depresivne simptome nije bio održan u razdoblju praćenja. Buduća istraživanja bi trebala dati odgovor može li se pozitivan učinak joga na depresiju može održati redovnim i kontinuiranim vježbanjem. Našim ispitanicima smo savjetovali da vježbaju i kod kuće no to nismo formalno evaluirali. Nadi shodhana pranajama koju smo koristili ima dodani uravnotežujući učinak na autonomni živčani sustav potičući osjećaj opuštenosti i smanjenje stresa [73]. U našem istraživanju, smanjenje stresa nismo uočili primjenom upitnika PSS koji mjeri stupanj subjektivnog doživljaja stresa.

Nismo zabilježili značajnu razliku između skupina u aktivnosti bolesti nakon provedenih intervencija kao ni u razini upalnog biljega hsCRP. Naši rezultati su u skladu s nekim od prethodnih istraživanja [108,110], no ne sa svima [86,109,117]. Smatramo da je najvažnije da se aktivnost bolesti i razina boli nisu pogoršali s vježbanjem joga što potvrđuje sigurnost ovog programa u RA bolesnika. Ispitanici su pri uključenju u istraživanje imali prosječno nisku aktivnost bolesti kao i nisku razinu upalnog biljega hsCRP i boli što je moglo utjecati na dobivene rezultate u ovim domenama zbog tzv. efekta poda.

Istraživanje učinka terapija uma i tijela na razinu upalnih biljega u raznim kroničnim bolestima je ukazala da je učinak na razinu CRP-a slab i nekonzistentan [67]. Istraživanja koja su koristila mjerenje cirkulirajućih upalnih citokina su također dala nekonzistentne podatke [65]. Smatra se da je potrebno duže razdoblje vježbanja i praćenja ispitanika da bi se zamijetile promjene u razini CRP-a i drugih cirkulirajućih markera upale dok se razina promjene proupalnih gena može primijetiti i ranije [76].

U našem istraživanju nije zamijećeno smanjenje boli uz vježbanje joga za razliku od drugih studija [118]. Naši ispitanici su već imali nisku bazičnu razinu boli što je vjerojatno smanjilo

našu sposobnost da detektiramo dodatan učinak. Bolesnici navode bol, strah od pogoršanja bolesti i simptoma, pojačan umor i nedostatak programa vježbanja prilagođenih njihovoj bolesti kao najvažnije prepreke uključivanju u programe fizičke aktivnosti [26]. S druge strane pozitivni psihološki učinci vježbanja djeluju kao poticatelji za uključivanje u vježbanje. Program „Joge u svakodnevnom životu“ bi stoga mogao biti siguran način za oboljele od RA da ostanu fizički aktivni i na taj način smanje negativne učinke sjedilačkog načina života koji je vrlo čest u RA.

U istraživanju nismo dokazali promjenu bolesnikove percepcije utjecaja RA kroz RAID upitnik. RAID je multidimenzionalni upitnik koji uključuje 7 domena bolesnikove perspektive koje uključuju doživljaj boli, funkcionalnu onesposobljenost, umor, poremećaj spavanja, fizičko i emocionalno blagostanje i suočavanje s bolesti. RAID i SF-36 pokazuju visoku razinu korelacije u dosadašnjim studijama [119] tako da bi se naši rezultati mogli slično kao i kod SF-36 objasniti ponajviše nedostatnom snagom studije i premalim uzorkom bolesnika.

Glavna snaga ove studije je korištenje sveobuhvatnog sustava jogijske intervencije koji uz fizičke vježbe uključuje i vježbe disanja, opuštanja i meditacije prema recentnim preporukama [89,116], a uključeni su i RA pacijenti svih dobnih skupina. Prema našem najboljem znanju ovo je bilo prvo istraživanje joga u RA koje je koristilo aktivnu kontrolnu skupinu što dodatno učvršćuje naše dokaze. Program edukacije je najčešći oblik aktivne kontrolne skupine u istraživanjima terapija uma i tijela [120]. Ovakvim odabirom kontrolne skupine može se kontrolirati vrijeme i pažnju koju sudionici grupe dobiju od instruktora, pozitivno očekivanje od intervencije kao i grupnu podršku između polaznika što nije moguće kod odabira pasivnih kontrola (npr. standardno liječenje u RA) [120, 121, 122]. No odabir adekvatne aktivne kontrolne skupine u istraživanjima terapija uma i tijela nije jednostavan zadatak jer sam edukativni program i interakcija sa voditeljem programa može utjecati na pozitivnu promjenu životnih navika ispitanika i tako utjecati na rezultate [120, 121]. Zabilježeno je i veće osipanje i manja adherencija polaznika u tim programima što smo i mi primijetili u ovom istraživanju [120, 121]. Kao aktivnu kontrolu smo mogli koristiti i neki drugi oblik vježbanja ili npr. fizikalnu terapiju kako bismo bolje procijenili utjecaj meditativne komponente joga. To bi podrazumijevalo da su aktivni sastojci joga samo oni izvan fizičkog vježbanja, no samo vježbanje asana ukoliko se vježbaju sa usmjerenom pažnjom na pokret i disanje ima meditativno djelovanje [120]. Joga je kompleksna

intervencija sa međusobno povezanim terapijskim elementima i mnogo sinergijskog djelovanja između njih koji se teško mogu promatrati izolirano stoga se ukoliko se želi uspoređivati sa nekim drugim oblikom vježbanja često koriste istraživanja sa 3 kraka gdje je između ostalih uključena i pasivna kontrola (standardna terapija) [120].

Sigurnosno praćenje je također bilo uključeno u istraživanje. U skupini joge jedna bolesnica je doživjela epizodnu vrtoglavicu prilikom polijeganja ili dužeg ostajanja u ležećem položaju, a drugi neželjeni događaji osim povremeno kratkotrajnih epizoda pojačane bolnosti u pojedinom zglobu u određenim položajima, nisu zabilježeni u povezanosti s vježbanjem joge. Adherencija vježbanju i redovitost pohađanja satova je bila odlična što neizravno upućuje na zadovoljstvo ispitanika programom makar to nije formalno evaluirano. Program joge je bio provediv za bolesnike, a zabilježili smo i visoku stopu retencije u istraživanju.

Naše istraživanje je imalo i nekoliko ograničenja. Novačenje ispitanika je bilo otežano zbog toga što je Zavod za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju tercijarni centar, a naši bolesnici obično imaju multiple komorbiditete i kompleksniju kliničku sliku, a veliki broj njih nam je upućen iz primarnih i sekundarnih centara izvan grada Zagreba zbog čega nisu bili pogodni za uključivanje u ovo istraživanje. Osim toga, poznato je i iz drugih sličnih istraživanja da je teško regrutirati ispitanike u programe koji zahtijevaju njihovu dugoročnu i redovitu obavezu na ovaj način. Makar je jedan od isključnih kriterija uključivao izostanak bavljenja redovitom strukturiranom tjelovježbom nismo procijenili fizičku aktivnost ispitanika prije uključivanja u istraživanje nekim od standardiziranih upitnika. Na taj način smo mogli bolje procijeniti učinak ukupne fizičke aktivnosti na polazne i konačne mjere ishoda. Edukacijski program je u kontrolnoj skupini također mogao utjecati na porast fizičke aktivnosti ispitanika. U istraživanju nismo procijenili parametre duhovnog blagostanja koji se smatraju ključnim pozitivnim učincima Joge u svakodnevnom životu što bi trebao biti jedan od ciljeva budućeg istraživanja. U istraživanje je uključen relativno mali broj bolesnika no on je zadovoljavao analizu snage testa koja je učinjena kod planiranja istraživanja.

Vježbe joge je vodila samo jedna instruktorka (doktorand Silva Pukšić) što ograničava uopćavanje naših rezultata. Ispitanici muškog spola su bili podzastupljeni što odražava spolnu razliku u prevalenciji RA no i razlike u sklonosti vježbanju između spolova. Korisnici programa joge i drugih terapija uma i tijela su općenito češće ženskog spola tako da je manji broj ispitanika muškog spola opći problem u sličnim istraživanjima negoli je specifičan za RA populaciju [123,124]. Skupine u našem istraživanju su se razlikovale po nekoliko obilježja na

početku istraživanja što se može ponajprije pripisati malom uzorku. Dodatna statistička analiza s prilagodbom na te početne razlike nije potvrdila da se radi o poremećujućim varijablama jer se rezultati i zaključci istraživanja s time nisu promijenili. Za naglasiti je da skupine nisu imale jednako trajanje i učestalost intervencije. Naime skupina joge je imala vježbe 2 x tjedno po 90 minuta, dok se zdravstvena edukacija održavala 1 x tjedno po 90 minuta.

Naše iskustvo iz ranijih edukacijskih programa za bolesnike kao i podaci iz prijašnjih studija su naime upućivali da bolesnici nisu skloni dolaziti na predavanja ukoliko ona predugo traju i češća su od 1 x tjedno. U idealnim uvjetima obje skupine bi trebale imati jednaku razinu pažnje što je potrebno uzeti u obzir u budućim istraživanjima.

## 7. ZAKLJUČCI

1. Vježbanje joge po sustavu „Joga u svakodnevnom životu“ nije dovelo do poboljšanja kvalitete života povezane sa zdravljem u profilu fizičkog zdravlja SF-36 upitnika.
2. Vježbanje joge je dovelo do značajnog poboljšanja u domenama Vitalnost i Mentalno zdravlje iz profila mentalnog zdravlja upitnika SF-36 unutar skupine joge, dok statistički značajna razlika između skupine joge i kontrolne skupine nije zamijećena.
3. Vježbanje joge nije dovelo do značajne razlike u ekspresiji proupalnih gena za TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, NF $\kappa$ B i RELA.
4. Vježbanje joge je bilo provedivo i sigurno. Nisu zabilježene značajne nuspojave vježbanja.
5. Vježbanje joge je dovelo do klinički značajnog i održanog smanjenja umora.
6. Vježbanje joge je dovelo do klinički značajnog i održanog smanjenja anksioznosti i depresije.
7. Vježbanje joge nije dovelo do značajnog smanjenja aktivnosti bolesti mjerene DAS28CRP upitnikom i razine boli (VAS bol) no ove vrijednosti su u skupini joge ostale stabilne što potvrđuje sigurnost ovog programa vježbanja u RA.
8. Vježbanje joge nije dovelo do značajnog poboljšanja bolesnikove subjektivne percepcije aktivnosti RA ni subjektivnog doživljaja stresa.
9. Vježbanje joge nije dovelo do značajne promjene vrijednosti hsCRP-a.
10. Vježbanje joge po sustavu „Joga u svakodnevnom životu“ je prihvatljiv oblik fizičke aktivnosti za oboljele od RA. Ovaj program je siguran, prikladan za bolesnika, a donosi i dodatnu psihološku dobrobit.

Iako prespecificirani primarni ishod vezan uz kvalitetu života povezanu sa zdravljem i genomsku analizu nije postignut u našem istraživanju, program „Joge u svakodnevnom životu“ se pokazao provedivim te prihvatljivim i sigurnim za bolesnike od RA. Program je pokazao značajnu učinkovitost u smanjenju umora i poboljšanju psihološkog zdravlja ispitanika. Ovaj program mogao bi biti koristan oblik fizičke aktivnosti za oboljele od RA jer donosi i dodatnu psihološku dobrobit i smanjuje umor i na taj način može nadopuniti standardno liječenje do zadanog cilja u RA. Naša studija donosi mnogo korisnih informacija o praktičnoj primjeni vježbi joge u kroničnoj bolesti. Optimalnu duljinu trajanja programa i učestalost vježbanja kao i njegovu dugoročnu dobrobit u RA je potrebno dodatno istražiti kao i definirati najrelevantniji i primjenjiv klinički ishod.

## 8. SAŽETAK

### Utjecaj vježbanja joga na kvalitetu života i pokazatelje upale u bolesnika s reumatoidnim artritismom

Silva Pukšić, Doktorska disertacija 2021

**Ciljevi:** Primarni cilj ovog istraživanja je bio istražiti provedivost programa vježbanja joga u trajanju od 12 tjedana u oboljelih od RA i istražiti njegov učinak na kvalitetu života i promjenu ekspresije seta od 5 proupalnih gena. Sekundarni ciljevi su uključivali niz kliničkih i bioloških ishoda.

**Metode:** Istraživanje je provedeno u razdoblju od 2018. do 2020. godine na Zavodu za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju, Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu. Uključeno je 57 ispitanika u dobi 18 - 75 godina sa srednjom i niskom aktivnosti bolesti i bez značajnijih recentnih promjena u farmakoterapiji. Ispitanici su randomizirani u skupinu joga i kontrolnu skupinu. Satovi joga su održavani 2 x tjedno (90 minuta) i sastojali su se od fizičkih vježbi (asana), vježbi disanja (pranajama), opuštanja i meditacije samoanalize prema sustavu „Joga u svakodnevnom životu“. Kontrolna skupina je imala satove zdravstvene edukacije 1 x tjedno (90 minuta) o temama vezanim uz artritis i kontrolu bolesti nakon čega bi uslijedila grupna diskusija o temi. Samoprocjenjujući upitnici su uključivali upitnik kvalitete života povezane sa zdravljem (SF-36), upitnik bolničke anksioznosti i depresivnosti (HADS), upitnik za procjenu umora (FACIT-F), upitnik utjecaja RA (RAID), ljestvicu doživljenog stresa (PSS) i VAS boli. Aktivnost bolesti je procijenjena DAS28CRP skorom. qRT-PCR je korišten za analizu ekspresije IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , NF $\kappa$ B1 i RELA gena. hsCRP je određen u laboratoriju standardnom metodologijom. Ishodi su procijenjeni u 3 vremenska trenutka: na početku, nakon provedene intervencije (12 tjedana) i u praćenju (nakon 24 tjedna). Genomska analiza je rađena samo na početku i nakon intervencije. GEE statistički model linearne regresije je prilagođen za početne vrijednosti svih ishoda.

**Rezultati:** U istraživanju nismo utvrdili statistički značajnu razliku između skupine joga i kontrolne skupine u primarnom kliničkom (SF-36) i biološkim ishodu (ekspresija proupalnih gena) nakon provedene intervencije ni u razdoblju praćenja, no primijetili smo značajno poboljšanje u SF-36 Vitalnost i Mentalno zdravlje u skupini joga što nije zabilježeno u kontrolnoj skupini. U 12 tjednu statistički značajna prilagođena srednja vrijednost razlike

između skupina u korist joge je iznosila za FACIT-F (5,08 CI 1,29 do 8,86;  $p = 0,009$ ), za HADS-depresiju (-1,37 CI -2,38 do -0,36;  $p = 0,008$ ), a u 24 tjednu za HADS-anksioznost (-1,79 CI -3,34 do -0,23;  $p = 0,025$ ) i FACIT-F (5,43 CI 1,33 do 9,54,  $p = 0,01$ ). Nismo zamijetili statistički značajnu razliku u drugim sekundarnim ishodima. Istraživanje je bilo provedivo što smo potvrdili visokom razinom retencije ispitanika od 80,7% i adherencije protokolu joge 87,5% odnosno kontrolne skupine 82,7%. Stopa novačenja u studiju je iznosila 16%. Nije zabilježeno pogoršanje bolesti ni boli u skupini joge. Nismo zabilježili ozbiljne neželjene događaje tijekom intervencije.

**Zaključak:** Program „Joge u svakodnevnom životu“ nije doveo do poboljšanja kvalitete života mjerene SF-36 upitnikom ni promjena u ekspresiji seta proupalnih gena u ispitanika oboljelih od RA. Program joge je doveo do značajnog smanjenja umora te poboljšanja raspoloženja kod ispitanika što se održalo i u razdoblju praćenja nakon 24 tjedna. Program je bio provediv i siguran za bolesnike i nije doveo do pogoršanja aktivnosti bolesti ni boli. Vježbanje joge po sustavu „Joga u svakodnevnom životu“ mogao bi biti dio komplementaran standardnom liječenju do cilja u RA.

**Ključne riječi:** reumatoidni artritis, joga, kvaliteta života, umor, depresija, anksioznost, proupalni geni



## 9. SUMMARY

### **Impact of yoga on quality of life and markers of inflammation in rheumatoid arthritis Silva Pukšić, PhD thesis 2021**

**Objectives:** The primary objective of this study was to explore feasibility and impact of a 12-week yoga intervention on SF-36 HQOL and change of expression in a chosen set of 5 proinflammatory genes. Secondary outcomes included a set of clinical and biological outcomes.

**Methods:** The research was conducted from 2018 – 2020 at the Department of Clinical Immunology, Allergology and Rheumatology, University Hospital Dubrava, Zagreb. 57 RA patients, 18-75 years, DAS28CRP < 5.1 with no recent major medication changes were randomly assigned to yoga or education control. Yoga classes were held 2xweekly/ 90 minutes and consisted of physical exercises (asanas), breathing exercises (pranayama), relaxation and self-enquiry meditation based on “Yoga in daily life system”. Arthritis-education classes were conducted 1xweekly/ 90 minutes and consisted of lectures on arthritis-related topics followed by group discussion. Self-administered questionnaires were used to assess quality of life (SF-36), depressive symptoms and anxiety (HADS), fatigue (FACIT-F), RA impact of the disease (RAID), perceived stress (PSS), and pain (VAS). Disease activity was assessed by DAS28CRP score. qRT-PCR was used for analysis of expression of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , NF $\kappa$ B1 and RELA gene. hsCRP was assessed by standard methodology. Assessments were performed at baseline, 12 (post-intervention) and 24 weeks (follow-up). Genomic analysis was performed at baseline and post-intervention. GEE linear regression analysis was adjusted for baseline scores.

**Results:** No significant between-group differences were found for SF-36 (all  $p > 0,05$ ) and gene-expression changes (all  $p > 0.05$ ) at both time points. There was a significant improvement within yoga group in SF-36 Vitality and Mental Health at 12 weeks not observed in the control. At 12 weeks the adjusted mean difference between groups favored yoga for FACIT-fatigue (5.08 CI 1,29 to 8.86;  $p = 0,009$ ) and HADS-depression (-1.37 CI -2.38 to -0.36;  $p = 0.008$ ) and at 24 weeks for HADS-anxiety (-1.79 CI -3.34 to -0.23;  $p = 0.025$ ), while the impact on fatigue was sustained (5.43 CI 1.33 to 9.54,  $p = 0.01$ ). No significant changes in other secondary outcomes were observed. Feasibility outcomes

included recruitment rate 16%, retention 80.7%, and adherence to yoga 87.5 vs 82.7% for control. No worsening in disease activity or pain was observed within yoga group. No serious adverse events were recorded.

Conclusion: “Yoga in Daily Life” program was not associated with change in health-related quality of life of RA patients nor expression change in a set of 5 proinflammatory genes. Significant improvements in fatigue and mood were observed at both postintervention and follow-up. This yoga program was found feasible and safe for patients and may complement standard RA treat-to-target strategy.

Key words: rheumatoid arthritis, yoga, quality of life, fatigue, depression, anxiety, proinflammatory gene expression

## 10. POPIS LITERATURE

- 1 Gabay C, Nissen MJ, Laar JM Van. Pathogenesis and clinical aspects of rheumatoid arthritis. U: EULAR on-line course on Rheumatic Diseases 2013; Module 3.
- 2 Perković D, Kaliterna DM, Krstulović DM, Bozić I, Borić K, Radić M. Klinicki pristup bolesniku s reumatoidnim artritismom. *Reumatizam*. 2014;61:24-30.
- 3 Sturgeon JA, Finan PH, Zautra AJ. Affective disturbance in rheumatoid arthritis: psychological and disease-related pathways. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:532–42.
- 4 Smolen JS, Aletaha D, Barton A, i sur. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Prim* 2018;4:1–23.
- 5 Anić B, Mayer M. Patogeneza reumatoidnog artritisa. *Reumatizam* 2014;61:19–23.
- 6 Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, i sur. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010;69:70–81.
- 7 Stolt P, Källberg H, Lundberg I, i sur. Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: Results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis* 2005;64:582–6.
- 8 Ishikawa Y, Terao C. The Impact of Cigarette Smoking on Risk of Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *Cells* 2020;9:475.
- 9 Kaneko C, Kobayashi T, Ito S, i sur. Association among periodontitis severity, anti-agalactosyl immunoglobulin G titer, and the disease activity of rheumatoid arthritis. *J Periodontal Res* Published Online First: 2021. doi:10.1111/jre.12867
- 10 Fardellone P, Salawati E, Le Monnier L, i sur. Bone Loss, Osteoporosis, and Fractures in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review. *J Clin Med* 2020;9:3361.
- 11 Puksic S, Morovic-Vergles J. Komorbiditet u bolesnika s reumatoidnim artritismom. *Reumatizam* 2014;61:31-6.
- 12 Perić P. Uloga dijagnostickog ultrazvuka saka i stopala u bolesnika s reumatoidnim artritismom. *Reumatizam* 2014;61:43–54.
- 13 Wakefield RJ, Balint P V, Szkudlarek M, i sur. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005;32:2485–7.

- 14 Iagnocco A, Scirè CA, Østergaard M. Imaging. U: EULAR on-line course on Rheumatic Diseases 2013; Module 15.
- 15 Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, i sur. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1327–39.
- 16 Potočki K, Bajramović D. Primjena radioloskih metoda u reumatoidnom artritisu. *Reumatizam* 2014;61:37–42.
- 17 Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, i sur. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315–24.
- 18 Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, i sur. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1580–8.
- 19 Prevo MLL, Van’T Hof MA, Kuper HH, i sur. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44–8.
- 20 Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 Suppl 39):S14-S18.
- 21 McInnes I, Sousa-Vieira E, Fonesca JE. Treatment of rheumatoid arthritis. U: EULAR on-line course on Rheumatic Diseases 2011; Module 4.
- 22 Mitrović J, Morović-Vergles J, Martinović Kaliterna D, i sur. Prijedlog preporuka Hrvatskoga reumatološkog društva za liječenje bolesnika s reumatoidnim artritisom biološkim i ciljanim sintetskim lijekovima. *Reumatizam* 2017;64:65–70.
- 23 Salomon-Escoto K, Kay J. The “Treat to target” approach to rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2019;45:487–504.
- 24 Metsios GS, Kitas GD. Physical activity, exercise and rheumatoid arthritis: Effectiveness, mechanisms and implementation. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32:669-682.
- 25 Rausch Osthoff AK, Niedermann K, Braun J, i sur. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1251–60.

- 26 Veldhuijzen van Zanten JJCS, Rouse PC, Hale ED, i sur. Perceived barriers, facilitators and benefits for regular physical activity and exercise in patients with rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Sport Med* 2015;45:1401–12.
- 27 Sanderson T, Morris M, Calnan M, i sur. Patient perspective of measuring treatment efficacy: The rheumatoid arthritis patient priorities for pharmacologic interventions outcomes. *Arthritis Care Res* 2010;62:647–56.
- 28 Carpenter L, Barnett R, Mahendran P, i sur. Secular changes in functional disability, pain, fatigue and mental well-being in early rheumatoid arthritis. A longitudinal meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50:209–19.
- 29 Lee YC, Frits ML, Iannaccone CK, i sur. Subgrouping of patients with rheumatoid arthritis based on pain, fatigue, inflammation, and psychosocial factors. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:2006–14.
- 30 Geenen R, Finset A, Newman S. Psychosocial aspects of the rheumatic diseases. U: EULAR on-line course on Rheumatic Diseases 2013; Module 14b.
- 31 Sturgeon JA, Zautra AJ. State and trait pain catastrophizing and emotional health in rheumatoid arthritis. *Ann Behav Med* 2013;45:69–77.
- 32 Matcham F, Rayner L, Steer S, i sur. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatol (United Kingdom)* 2013;52:2136–48.
- 33 Matcham F, Ali S, Irving K, i sur. Are depression and anxiety associated with disease activity in rheumatoid arthritis ? A prospective study. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:155.
- 34 Weinberg RS GD. *Foundations of Sport and Exercise Psychology*. 6th ed. Champaign, IL: Human Kinetics 2015.
- 35 Pope JE. Management of fatigue in rheumatoid arthritis. *RMD open* 2020;6:1–9.
- 36 Bower JE. The role of neuro-immune interactions in cancer-related fatigue: biobehavioral risk factors and mechanisms. *Cancer.* 2019;125:353–64.
- 37 Zangi HA, Mowinckel P, Finset A, i sur. A mindfulness-based group intervention to reduce psychological distress and fatigue in patients with inflammatory rheumatic joint diseases: A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71:911–7.
- 38 Hewlett S, Almeida C, Ambler N, i sur. Reducing arthritis fatigue impact: Two-year

- randomised controlled trial of cognitive behavioural approaches by rheumatology teams (RAFT). *Ann Rheum Dis* 2019;78:465–72.
- 39 Bower JE. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11:597–609.
- 40 Lee YC, Lu B, Boire G, i sur. Incidence and predictors of secondary fibromyalgia in an early arthritis cohort. *Ann Rheum Dis* 2013;72:949–54.
- 41 Hammer HB, Michelsen B, Sexton J, i sur. Fatigue is cross-sectionally not associated with objective assessments of inflammation, but changes in fatigue are associated with changes of disease activity assessments during biologic treatment of patients with established rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2021;40:1739-1749.
- 42 Walsh DA, McWilliams DF. Mechanisms, impact and management of pain in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:581–92.
- 43 Čulo MI, Morović-Vergles J. Etiologija i patogeneza boli u reumatskim bolestima. *Reumatizam*. 2016;63 Suppl 1:18-22.
- 44 Cutolo M, Straub RH. Stress as a risk factor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Neuroimmunomodulation*. 2007;13:277–82.
- 45 Straub R, Cutolo M. Neuroendocrine immunology of rheumatic diseases. U: EULAR on-line course on Rheumatic Diseases 2013; Module 42c.
- 46 Irwin MR, Cole SW. Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nat Rev Immunol*. 2011;11:625-632.
- 47 Miller GE, Chen E, Sze J, i sur. A functional genomic fingerprint of chronic stress in humans: blunted glucocorticoid and increased NF- $\kappa$ B signaling. *Biol Psychiatry* 2008;64:266–72.
- 48 Crum AJ, Akinola M, Martin A, i sur. The role of stress mindset in shaping cognitive, emotional, and physiological responses to challenging and threatening stress. *Anxiety, Stress Coping* 2017;30:379–95.
- 49 Tedeschi RG, Cann A, Taku K, i sur. The posttraumatic growth inventory: a revision integrating existential and spiritual change. *J Trauma Stress* 2017;30:11–8.
- 50 World Health Organisation. Constitution of the World Health organisation. <https://www.who.int/about/who-we-are/constitution>. Accessed 20.05.2021.
- 51 Karimi M, Brazier J. Health, health-related quality of life, and quality of life: what is

- the difference? *Pharmacoeconomics* 2016;34:645–9.
- 52 Salaffi F, Carotti M, Gasparini S, i sur. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: A comparison with a selected sample of healthy people. *Health Qual Life Outcomes* 2009;7:25.
- 53 Picavet HSJ, Hoeymans N. Health related quality of life in multiple musculoskeletal diseases: SF-36 and EQ-5D in the DMC3 study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:723–9.
- 54 McHorney CA, Ware JE, Rachel Lu JF, i sur. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care* 1994;32:40–66.
- 55 Evers AWM, Kraaimaat FW, Geenen R, i sur. Pain coping and social support as predictors of long-term functional disability and pain in early rheumatoid arthritis. *Behav Res Ther* 2003;41:1295–310.
- 56 Keefe FJ, Brown GK, Wallston KA, i sur. Coping with rheumatoid arthritis pain: catastrophizing as a maladaptive strategy. *Pain* 1989;37:51–6.
- 57 DiRenzo D, Finan P. Self-efficacy and the role of non-pharmacologic treatment strategies to improve pain and affect in arthritis. *Curr Treat Options Rheumatol* 2019;5:168–78.
- 58 Schiller M, Ben-Shaanan TL, Rolls A. Neuronal regulation of immunity: why, how and where? *Nat Rev Immunol*. 2021;21:20–36.
- 59 Pavlov VA, Tracey KJ. The vagus nerve and the inflammatory reflex - linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:743–54.
- 60 Doko I, Grazio S, Grubišić F, i sur. Vagal nerve stimulation in the treatment of patients with rheumatoid arthritis – results through day 84 obtained at the Croatian center of an international pilot study. *Reumatizam* 2016;63:1–8.
- 61 Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, i sur. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical and gonadal functions in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;992:107-17.
- 62 Mousa SA, Straub RH, Schäfer M, i sur.  $\beta$ -Endorphin, met-enkephalin and corresponding opioid receptors within synovium of patients with joint trauma, osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:871–9.
- 63 Astin JA, Shapiro SL, Eisenberg DM, i sur. Mind-body medicine: State of the science, implications for practice. *J Am Board Fam Pract*. 2003;16:131–47.

- 64 Taylor AG, Goehler LE, Galper DI, i sur. Top-down and bottom-up mechanisms in mind-body medicine: development of an integrative framework for psychophysiological research. *Explor J Sci Heal* 2010;6:29–41.
- 65 Bower JE, Irwin MR. Mind–body therapies and control of inflammatory biology: A descriptive review. *Brain Behav Immun*. 2016;51:1–11.
- 66 Irwin MR, Olmstead R, Breen EC, i sur. Tai Chi, cellular inflammation, and transcriptome dynamics in breast cancer survivors with insomnia: A randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst - Monogr* 2014;2014:295–301.
- 67 Morgan N, Irwin MR, Chung M, i sur. The effects of mind-body therapies on the immune system : meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e100903.
- 68 Sanatan kultura. Joga šastra, Šest osnovnih filozofskih pravaca. 2021.  
<http://sanatankultura.com/?p=34> Accessed 20.05.2021
- 69 Mahamandalešvar Paramhas Svami Mahešvarananda. Patandalijeve joga sutre - Samadhi Pada. 1st ed. Zagreb:DNM d.o.o. 2012.
- 70 Muktibodhananda S. Hatha Yoga Pradipika. 4th ed. Bihar:Yoga Publications Trust, Bihar School of Yoga 2012.
- 71 Maheshwaranada PS. Yoga in Daily Life: The System. 1st ed. Wien: Ibera Verlag 2000.
- 72 Bower JE, Crosswell AD, Stanton AL, i sur. Mindfulness meditation for younger breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Cancer* 2015;121:1231–40.
- 73 Zaccaro A, Piarulli A, Laurino M, i sur . How breath-control can change your life: a systematic review on psycho-physiological correlates of slow breathing. *Front Hum Neurosci*. 2018;12:353.
- 74 Niles H, Mehta DH, Corrigan AA, i sur. Functional genomics in the study of mind-body therapies. *Ochsner J*. 2014;14:681-695.
- 75 Liu T, Zhang L, Joo D, i sur. NF-κB signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2:1–9.
- 76 Bower JE, Irwin MR. Mind–body therapies and control of inflammatory biology: A descriptive review. *Brain Behav Immun* 2016;51:1–11.
- 77 Cole SW. Elevating the perspective on human stress genomics. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35:955–62.



- 78 Michelsen B, Kristianslund EK, Sexton J, i sur. Do depression and anxiety reduce the likelihood of remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis? Data from the prospective multicentre NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1906-10.
- 79 Hammer HB, Michelsen B, Provan SA, i sur. Tender joint count and inflammatory activity in patients with established rheumatoid arthritis: results from a longitudinal study. *Arthritis Care Res* 2020;72:27–35.
- 80 Dejaco C, Duftner C, Wipfler-Freißmuth E, i sur . Ultrasound-defined remission and active disease in rheumatoid arthritis: association with clinical and serologic parameters. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41:761–7.
- 81 Lange E, Kucharski D, Svedlund S, i sur . Effects of aerobic and resistance exercise in older adults with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res* 2019;71:61–70.
- 82 Akyuz G, Kenis-Coskun O. The efficacy of tai chi and yoga in rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies: a narrative biomedical review. *Rheumatol Int.* 2018;38(3):321-330.
- 83 Ward L, Treharne GJ, Stebbings S. The suitability of yoga as a potential therapeutic intervention for rheumatoid arthritis: a focus group approach. *Musculoskeletal Care.* 2011;9(4):211-221.
- 84 Evans S, Moieni M, Taub R, i sur. Iyengar yoga for young adults with rheumatoid arthritis : results from a mixed- methods pilot study. *J Pain Symptom Management* 2010;39:904–13.
- 85 Moonaz SH, Bingham CO, Wissow L, i sur. Yoga in sedentary adults with arthritis: effects of a randomized controlled pragmatic trial. *J Rheumatol* 2015;42:1194–202.
- 86 Badsha H, Chhabra V, Leibman C, i sur. The benefits of yoga for rheumatoid arthritis: Results of a preliminary, structured 8-week program. *Rheumatol Int* 2009;29:1417–21.
- 87 Bosch PR, Traustadóttir T, Howard P, i sur. Functional and physiological effects of yoga in women with rheumatoid arthritis: a pilot study. *Altern Ther Health Med* 2009;15:24–31.
- 88 Ganesan S, Gaur GS, Negi VS, i sur. Effect of yoga therapy on disease activity, inflammatory markers, and heart rate variability in patients with rheumatoid arthritis. *J Altern Complement Med.* 2020;26:501-507.

- 89 Ward L, Stebbings S, Sherman KJ, i sur. Establishing key components of yoga interventions for musculoskeletal conditions : a Delphi survey. *BMC Complement Altern Med.* 2014;14:196.
- 90 Kovačić T, Kovačić M. Impact of relaxation training according to Yoga in Daily Life® system on perceived stress after breast cancer surgery. *Integr Cancer Ther* 2011;10:16–26.
- 91 Kovačić T, Kovačić M. Impact of relaxation training according to Yoga in daily life® system on self-esteem after breast cancer surgery. *J Altern Complement Med* 2011;17:1157–64.
- 92 Kovačić T, Zagoričnik M, Kovačić M. Impact of relaxation training according to the Yoga In Daily Life® system on anxiety after breast cancer surgery. *J Complement Integr Med* 2013;10.
- 93 Yoga in Daily Life - Level 1 Sarva Hita Asanas.  
<https://www.yogaindailylife.org/system/en/level-1>. Accessed 20.05.2021.
- 94 Maheshwaranada PS. Joga za kralježnicu. 1. hrvatsko izd. Zagreb:DNM 2010.
- 95 Maheshwaranada PS. Yoga for healthy joints. 3. njemačko izd. Wien: Wilhelm Maudrich Verlag 2011.
- 96 Seršić DM, Vuletić G. Psychometric evaluation and establishing norms of Croatian SF-36 Health Survey: Framework for subjective health research. *Croat Med J* 2006;47:95–102.
- 97 Cella D, Yount S, Sorensen M, i sur. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:811–9.
- 98 Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361–70.
- 99 van Mulligen E, Weel AEAM, Kuijper TM, Hazes JMW, van der Helm-van Mil AHM, de Jong PHP. The impact of a disease flare during tapering of DMARDs on the lives of rheumatoid arthritis patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50:423-431.
- 100 Smid DE, Franssen FM, Houben-Wilke S, Vanfleteren LE, Janssen DJ, Wouters EF, i sur. Responsiveness and MCID estimates for CAT, CCQ, and HADS in patients with

- COPD undergoing pulmonary rehabilitation: A prospective analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18:53-58.
- 101 Dougados M, Brault Y, Logeart I, van der Heijde D, Gossec L, Kvien T. Defining cut-off values for disease activity states and improvement scores for patient-reported outcomes: the example of the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID). *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R129.
- 102 Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav* 1983;24:385–96.
- 103 Eskildsen A, Dalgaard VL, Nielsen KJ, i sur. Cross-cultural adaptation and validation of the Danish consensus version of the 10-item Perceived Stress Scale. *Scand J Work Environ Health.* 2015;41:486-490.
- 104 Ward MM, Guthrie LC, Alba MI. Clinically important changes in individual and composite measures of rheumatoid arthritis activity: thresholds applicable in clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1691-1696.
105. Scott J, Huskisson EC: Vertical or horizontal visual analogue scales. *Ann Rheum Dis* 1979;38:560.
- 106 Bernardi L, Sleight P, Bandinelli G, i sur. Effect of rosary prayer and yoga mantras on autonomic cardiovascular rhythms : comparative study. *BMJ.* 2001;323:1446-9.
- 107 Busija L, Ackerman IN, Haas R, i sur. Adult measures of general health and health-related quality of life. *Arthritis Care Res* 2020;72:522–64.
- 108 Evans S, Moieni M, Lung K, i sur. Impact of Iyengar yoga on quality of life in young women with rheumatoid arthritis. *Clin J Pain* 2013;29:988–97.
- 109 Gautam S, Tolahunase M, Kumar U, i sur. Impact of yoga based mind-body intervention on systemic inflammatory markers and co-morbid depression in active Rheumatoid arthritis patients: A randomized controlled trial. *Restor Neurol Neurosci* 2019;37:41–59.
- 110 Ward L, Stebbings S, Athens J, i sur. Yoga for the management of pain and sleep in rheumatoid arthritis : a pilot randomized controlled trial. *Musculoskeletal Care.* 2018;16(1):39-47.
- 111 Cheung C, Park J, Wyman JF. Effects of yoga on symptoms, physical function, and

- psychosocial outcomes in adults with osteoarthritis: a focused review. *Am J Phys Med Rehabil* 2016;95:139–51.
- 112 Ward MM, Guthrie LC, Alba MI. Clinically important changes in short form 36 health survey scales for use in rheumatoid arthritis clinical trials: The impact of low responsiveness. *Arthritis Care Res.* 2014;66:1783–9.
- 113 Hewlett S, Dures E, Almeida C. Measures of fatigue: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire (BRAFMQ), Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Numerical Rating Scales (BRAFNRS) for severity, effect, and coping, Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ), Checklist Individual Strength (CIS20R and CIS8R), Fatigue Severity Scale (FSS), Functional Assessment Chronic Illness Therapy (Fatigue) (FACIT-F), Multi-Dimensional Assessment of Fatigue (MAF), Multi-Dimensional Fatigue Inventory (MFI), Pediatric Quality Of Life (PedsQL) Multi-Dimensional Fatigue Scale, Profile of Fatigue (ProF), Short Form 36 Vitality Subscale (SF-36 VT), and Visual Analog Scales (VAS). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S263-S286.
- 114 Buric I, Farias M, Jong J, i sur. What is the molecular signature of mind-body interventions? A systematic review of gene expression changes induced by meditation and related practices. *Front. Immunol.* 2017;8:670.
- 115 Cole SW, Hawkey LC, Arevalo JM, i sur. Social regulation of gene expression in human leukocytes. *Genome Biol.* 2007;8:R189.
- 116 Manincor M De, Bensoussan A, Smith C, i sur. Establishing key components of yoga interventions for reducing depression and anxiety , and improving well-being : a Delphi method study. *BMC Complement Altern Med.* 2015;15:85.
- 117 Ganesan S, Gaur GS, Negi VS, i sur. Effect of yoga therapy on disease activity, inflammatory markers, and heart rate variability in patients with rheumatoid arthritis. *J Altern Complement Med* 2020;26:501–7.
- 118 Ward L, Stebbings S, Cherkin D, i sur. Yoga for functional ability , pain and psychosocial outcomes in musculoskeletal conditions : a systematic review and meta-analysis. *Musculoskeletal Care.* 2013;11:203-217.
- 119 Mistry J, Sharif M, Prideaux A, i sur. Use of rheumatoid arthritis impact of disease (RAID) in routine care; identification of DAS28 remission and unmet patient-reported outcomes. *Rheumatol Adv Pract* 2020;4(2):rkaa013.

- 120 Sherman KJ. The trials and tribulations of selecting comparison groups in randomized trials of nonpharmacological complementary and integrative health interventions. *J Altern Complement Med.* 2020;26(6):449-455.
- 121 Kinser PA, Robins JL. Control group design: enhancing rigor in research of mind-body therapies for depression. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:140467.
- 122 Park CL, Groessl E, Maiya M, Sarkin A, Eisen SV, Riley K, i sur. Comparison groups in yoga research: a systematic review and critical evaluation of the literature. *Complement Ther Med.* 2014;22:920-9.
- 123 Cramer H, Ward L, Steel A, i sur. Prevalence, patterns, and predictors of yoga use: results of a U.S. nationally representative survey. *Am J Prev Med* 2016;50:230–5.
- 124 Vergeer I, Bennie JA, Charity MJ, i sur. Participant characteristics of users of holistic movement practices in Australia. *Complement Ther Clin Pract* 2018;31:181–7.

## 11. ŽIVOTOPIS

Silva Pukšić rođena je 1978. godine u Varaždinu. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu završila je 2002. godine, a specijalizaciju iz interne medicine 2009. godine. Doktorski studij na Medicinskom fakultetu u Zagrebu upisuje 2008. godine. Od 2009. do 2020. godine bila je zaposlena kao odjelna liječnica na Zavodu za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu gdje je i završila specijalističku edukaciju iz reumatologije 2012. i iz kliničke imunologije i alergologije 2016. godine. Kao dobitnica EULAR-ove stipendije tijekom 2017/2018 godine boravila je na 6-mjesečnom znanstvenom usavršavanju u bolnici Diakonhjemmet u Oslu, Norveška gdje se pod mentorstvom dr. Hilde Berner Hammer bavila proučavanjem uloge ultrazvuka u procjeni aktivnosti psorijatičnog artritisa. 2020. godine priznat joj je naziv primarijus. Od prosinca 2020. godine radi na Klinici za reumatologiju, Sveučilišne bolnice u Örebro, Švedska.

Jogu vježba od 1997. godine. Nakon polaganja međunarodnog ispita 2014. godine postaje licencirani instruktor sustava Joga u svakodnevnom životu, a 2018. godine nakon završenog studijskog programa i položenog stručnog ispita stječe naziv instruktora joge pri Ministarstvu znanosti i obrazovanja RH.

## ZNANSTVENA PUBLIKACIJA PROIZAŠLA IZ ISTRAŽIVANJA

1. **Pukšić S**, Mitrović J, Čulo MI, Živković M, Orehovec B, Bobek D, Morović-Vergles J. Effects of Yoga in Daily Life program in rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med*. 2020 Dec 8;57:102639.