

# Kliničko i dijagnostičko značenje protutijela na cikličke citrulirane peptide (anti-CCP) u bolesnika s reumatoidnim artritismom

---

Morić, Iris

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:242149>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-21**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO  
LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

**Iris Morić**

**KLINIČKO I DIJAGNOSTIČKO  
ZNAČENJE PROTUTIJELA NA  
CIKLIČKE CITRULIRANE PEPTIDE  
(anti-CCP) U BOLESNIKA S  
REUMATOIDNIM ARTRITISOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2020.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ  
MEDICINSKO LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

**Iris Morić**

**KLINIČKO I DIJAGNOSTIČKO  
ZNAČENJE PROTUTIJELA NA  
CIKLIČKE CITRULIRANE PEPTIDE  
(anti-CCP) U BOLESNIKA S  
REUMATOIDNIM ARTRITISOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2020.**

Rad je ostvaren u Zavodu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Jasminka Milas-Ahić, spec. internist, imunolog i alergolog

Rad ima 21 list, 10 tablica i 0 slika.

## ZAHVALE

*Svima, koji su mi na bilo koji način pomogli prilikom izrade ovog rada, od srca veliko hvala.*

*Posebno se zahvaljujem mentorici prof. izv. prof. dr. sc. Jasminka Milas-Ahić za sav uloženi trud, za sve savjete, pruženu pomoć i podršku prilikom izrade ovog rada.*

*Najveće hvala mojim roditeljima. Bez vaše bezuvjetne ljubavi, strpljenja, podrške i odricanja sve ovo bilo bi nemoguće. Uvijek ste vjerovali u mene i to me je motiviralo i davalo hrabrost da ne posustanem, da širim svoje granice i mogućnosti. Hvala vam što ćete uvijek biti moj najveći oslonac i potpora. Danas sam to što jesam zahvaljujući vama i iz tog razloga vam i posvećujem ovaj rad. Veliko hvala i mom starijem bratu koji je uvijek tu uz mene kada mi je najpotrebnije.*

*Također, želim zahvaliti mojoj noni, baki i djedu. Hvala vam na svojoj ljubavi i ogromnom nestrpljenju u iščekivanju dana kada ću završiti sa svojim školovanjem. Vjerujem da žarko priželjkujete taj dan i ne sumnjam u to da ćete se veseliti više nego ja sama.*

*Želim zahvaliti i mojim kolegama sa posla koji su mi također bili velika potpora te pomogli u trenucima kada je bilo najpotrebnije.*

*Hvala i mojim prijateljima i kolegama na fakultetu, posebno mojim najdražima. Hvala na dvije nezaboravne godine pune suza i smijeha i predivnih uspomena za cijeli život i na onima koje ćemo tek stvoriti. Bez vas ništa ne bi bilo isto!*

*I na kraju, ali ne i najmanje bitno, želim zahvaliti svom dečku. Hvala ti što nikada nisi posumnjao u mene i moje mogućnosti i što si mi bio najveća podrška. Hvala ti što si uvijek tu uz mene. Iz tog razloga izrada ovog rada se malo i odužila, ali ne žalim ni za čim. Opet bi sve ponovila!*

## **SADRŽAJ**

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. Osnovne značajke reumatoidnog artritisa .....	1
1.2. Klinička slika reumatoidnog artritisa .....	2
1.3. Dijagnoza reumatoidnog artritisa.....	3
1.4. Značajke autoantitijela u dijagnostici reumatoidnog artritisa.....	5
1.5. Liječenje reumatoidnog artritisa .....	6
<b>2. CILJEVI RADA</b> .....	<b>7</b>
<b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....	<b>8</b>
3.1. Ustroj studije.....	8
3.2. Ispitanici .....	8
3.3. Metode.....	8
3.3.1. Prikupljanje podataka iz povijesti bolesti .....	8
3.3.2. Statistička analiza .....	8
<b>4. REZULTATI</b> .....	<b>9</b>
4.1. Demografske osobine pacijenata sa Zavoda za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek s prethodno postavljenom dijagnozom reumatoidnog artritisa .....	9
4.2. Utvrđivanje prisutnosti reuma faktora i erozija u pacijenata sa Zavoda za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek te usporedba CCP vrijednosti i početne DAS28 i CRP vrijednosti u odnosu na prisutnost erozija.....	9
4.3. Povezanost CCP-a s aktivnošću bolesti kod pacijenata s reumatoidnim artritisom .....	10
4.4. Učinak broja linija liječenja i praćenje ishoda bolesti u odnosu na CRP, SE, DAS28 i HAQ vrijednosti.....	10
4.5. Ovisnost prisutnosti CCP protutijela i erozija na ishod bolesti .....	12
<b>5. RASPRAVA</b> .....	<b>13</b>
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>15</b>
<b>7. SAŽETAK</b> .....	<b>16</b>
<b>8. SUMMARY</b> .....	<b>17</b>
<b>9. LITERATURA</b> .....	<b>18</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>21</b>

## POPIS KRATICA

CCP - antitijela na ciklički citrulinski peptid (engl. *cyclic citrullinated peptide*)

RA - reumatoidni artritis (engl. *rheumatoid arthritis*)

RF - reumatoidni faktor (engl. *rheumatoid factor*)

GWAS - engl. *genome-wide association study*

MHC - glavni kompleks histokompatibilnosti (engl. *major histocompatibility complex*)

HLA - engl. *human leukocyte antigen*

ACPA - anti-citrulinska peptidna antitijela (engl. *anti-citrullinated peptide antibodies*)

IFN- $\gamma$  - engl. *interferon-gamma*

CYP-19 – citokrom 19 (engl. *cytochromes 19*)

CT - računalna tomografija (engl. *computed tomography*)

NSAID - nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*)

ACR - engl. *American College of Rheumatology*

EULAR - engl. *European League Against Rheumatism*

CRP - C-reaktivni protein (engl. *C-reactive protein*)

SE - sedimentacija eritrocita

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

DAS28 - engl. *disease activity score*

HAQ - engl. *Health Assessment Questionnaire*

## 1. UVOD

### 1.1. Osnovne značajke reumatoidnog artritisa

Reumatoidni artritis je progresivna autoimuna bolest koja je u većini slučajeva, tijekom više od 20 godina, uzrok sve veće invalidnosti i boli kod pacijenata (1, 2). To je upalna reumatska bolest pa samim time cilj tretiranja i liječenja reumatoidnog artritisa je postizanje remisije ili stanje niske aktivnosti bolesti smanjivanjem upale, usporavajući napredak bolesti, ublažavajući simptome i sprječavajući mogući invaliditet. Nekontrolirani aktivni reumatoidni artritis uzrokuje oštećenje zglobova, invalidnost, smanjenu kvalitetu života, kardiovaskularne i druge popratne bolesti (3).

Prema Global Burden of Disease 2010 Study prevalencija reumatoidnog artritisa u svijetu iznosi 0,24 % (4). Nešto veća prevalencija procijenjena je u Sjedinjenim Državama i sjevernoj Europi i iznosi oko 0,5 do 1 % (5, 6). Godišnja incidencija u Sjedinjenim Državama i sjevernoj Europi iznosi oko 40 oboljelih od reumatoidnog artritisa na 10 000 osoba (5). Bolest se dvostruko češće javlja u žena nego u muškaraca i 80 % pacijenata s RA razvije bolest u dobi od 35 do 50 godina. Rizik za razvoj reumatoidnog artritisa tijekom života u žena iznosi 3,6 %, a u muškaraca 1,7 % (7, 8).

Na razvoj bolesti utječu i genetski i okolišni čimbenici. U posljednjih nekoliko godina, posebno se promatraju novi geni koji kodiraju signalizaciju limfocita, utječući na molekule ili enzime koji su uključeni u stanične regulatorne mreže i oksidativni stres. Razvoj reumatoidnog artritisa ne može se u potpunosti objasniti isključivo regulacijom genetskih faktora i epigenetskih mehanizama. Okolišni čimbenici kao što su pušenje, pretilost, prehrana, infekcije i mikrobiota poznati su okidači u pokretanju bolesti kod osoba koje imaju genetičku predispoziciju (9). Pušenje cigareta je najpoznatiji okolišni čimbenik identificiran kao okidač. Provodeći prvu meta-analizu, Sugiyama i sur. istražili su kako je pušenje doista faktor rizika za razvoj reumatoidnog artritisa u muškaraca koji su pozitivni na reuma faktor (RF) i kod teških pušača. Rizik za razvoj reumatoidnog artritisa dvostruko je veći za pušače u odnosu na nepušače. Rizik za pušače bio je 1,3 puta veći nego za nepušače. Također su pružili kvantitativne dokaze da je pušenje ujedno i važan faktor rizika za žene u razvoju reumatoidnog artritisa (10).

Vezano uz genetske čimbenike, studije povezanosti genoma (GWAS) i neovisne replikacijske studije identificirale su potencijalne gene povezane s pojavom reumatoidnog



artritisa, posebno gene glavne tkivne podudarnosti (MHC). Ustanovljeno je da HLA-DR, posebno HLA-DRB1 lokus daje važan genetski doprinos riziku razvoja reumatoidnog artritisa, kodirajući MHC II razred antigen prezentirajuće molekule koje mogu primiti širok raspon peptidnih liganda. Nadalje, poznato je kako većina alela HLA-DRB1 povezanih s RA dijeli slične sekvence aminokiselina na položaju 70 - 74 na HLA-DR  $\beta$  lancu, nazvan zajedničkim epitopom, koji je vrlo rasprostranjen među pacijentima koji su pozitivni na anticitrulinirana proteinska antitijela (ACPA) (9). Aleli gena faktora tumorske nekroze također su povezani s RA-om. No, smatra se kako ti geni mogu objasniti samo 50 % genetskog učinka. Iz tog razloga, istraženo je i utvrđena je povezanost s RA i s nekoliko drugih ne-MHC gena kao što su IFN- $\gamma$ , kortikotropin oslobađajući hormon, CYP19 (estrogen sintaza) i drugi citokini (11).

### *1.2. Klinička slika reumatoidnog artritisa*

Osnovna karakteristika RA je progresivno oštećenje zgloba sinovijalnog tkiva i različite izvanartikularne manifestacije. Bolest može utjecati na bilo koji zglob, ali najčešće se radi o metakarpofalangealnim, proksimalnim, metatarzofalangealnim i interfalangealnim zglobovima te o zapešćima i koljenima. Artikularne i periartikularne manifestacije uključuju otjecanje zglobova i palpatornu bolnost, jutarnju ukočenost i ozbiljnu onemogućenost pokreta u zahvaćenim zglobovima. Klinička slika RA može se razlikovati od osobe do osobe, ali najčešće se manifestira podmuklim napadom boli sa simetričnim otjecanjem malih zglobova (12). Bolest u 80 % bolesnika započinje postupno, a postaje klinički očita nakon neke interakutne infekcije, porođaja ili neke vrste traume. U početku se u bolesnika javljaju opći simptomi kao što su umor, slabost, gubitak težine i groznica. RA je karakteristično simetrična erozivna bolest. Iako može zahvatiti bilo koji zglob, distalni interfalangealni, sakroilijakalni i zglobovi lumbalne kralježnice rijetko su zahvaćeni. Klinička prezentacija sinovitisa posebno je vidljiva ujutro. Jutarnja ukočenost u zglobovima i oko njih tipičan je znak RA. Napredovanjem bolesti zakočenost postaje sve dulja te služi kao jedan od kriterija pri postavljanju dijagnoze ali i određivanja stupnja aktivnosti bolesti. Sinovitis koji zahvaća metakarpofalangealni, proksimalni interfalangealni zglob i zapešća uzrokuje karakteristične bolno osjetljive otekline pri palpaciji s ranim ozbiljnijim oštećenjima pokreta dok u ranoj fazi ne postoje vidljivi radiološki dokazi o oštećenju kostiju (12, 13). Od izvanzglobnih promjena najčešće se javljaju one na koži. Kožne manifestacije uzrokovane su različitim mehanizmima poput aktivacije upalnih stanica (neutrofila, limfocita i makrofaga), vaskulopatija, vaskulitisa, akralne deformacije i lijevovima. Na mjestima gdje se koža pritišće izvana ili iznutra nastaju

potkožni čvorići koji mogu dovesti do ruptуре tetive i uzrokovati značajno funkcijsko oštećenje (7). RA može zahvatiti i kardiovaskularni sustav budući da je perikarditis na autopsiji prisutan u 30 % do 50 % pacijenata oboljelih od RA, dok je ateroskleroza vodeći uzrok smrti. Na plućima je moguća intersticijska fibroza pluća te također može doći do pleuralnog izljeva. Na oku nastaje episkleritis koji se javlja u 1 % oboljelih od RA, a započinje kao bezbolno crvenilo bez eksudata i bez zamućenja vida. Na perifernim živcima karakterističan je mononeuritis koji može pogoditi i više živaca pa može doći do poremećaja motorike i smanjenog osjeta (14). Tijek bolesti RA izrazito je dugotrajan te se izmjenjuju faze egzacerbacije i remisije. U fazi remisije dolazi do smirivanja simptoma, poboljšanja kliničkog statusa i laboratorijskih pokazatelja upale (13).

### *1.3. Dijagnoza reumatoidnog artritisa*

Rana dijagnoza važna je za uspješno liječenje RA budući da ishod liječenja izravno ovisi o anatomskom stadiju tijekom kojeg je započeta terapija (13). Prilikom prvog pregleda pacijenata i postavljanja dijagnoze, potrebno je uzeti anamnezu. Potrebno je ispitati pacijenta o njegovim simptomima te zatim izvršiti i pregled pacijenta. Kod pregleda pacijenta posebno se ispituju zglobovi, a naročito zglobovi šaka i stopala.

Ne postoji laboratorijski test prema kojem bi se postavila dijagnoza RA, ali se može otkriti pomoću nekoliko laboratorijskih vrijednosti. Promatraju se brzina sedimentacije eritrocita, viskoznost plazme i proteini akutne faze. Brzina sedimentacije i C-reaktivni protein daju najbolje informacije o reakciji akutne faze. C-reaktivni protein u dobroj je korelaciji s kliničkom procjenom i radiografskim promjenama. U ranoj fazi bolesti pomoću radiografije vidljivo je karakteristično otjecanje mekog tkiva i jukstaartikularna osteoporeza. Za prikaz struktura mekih tkiva, tekućih kolekcija i integriteta mišića i tetiva koristi se još i ultrazvuk. Ultrazvuk omogućuje raniju kliničku procjenu pokazujući sinovijalno zadebljanje unutar zglobova prstiju. Ostale slikovne tehnike poput MRI, CT-a i scintigrafije mogu se također koristiti za dijagnozu, procjenu stupnja anatomskog oštećenja i utvrđivanje progresije bolesti (12). Blaga anemija javlja se u 33 % do 60 % svih bolesnika s RA, no treba uzeti u obzir i mogućnost gastrointestinalnog krvarenja u bolesnika koji uzimaju kortikosteroide ili NSAID (15). Nalaz elektroforeze serumskih proteina upućuje na hipoalbuminemiju te poliklonsku hipergamaglobulinemiju u imunofiksaciji (16). Reumatoidni faktor kao serološki biljeg nije specifičan za RA jer može biti prisutan i u bolesnika s drugim bolestima poput hepatitisa C i u zdravih starijih osoba. Antitijela na cikličke citrulirane peptide više su specifična za RA u

odnosu na reumatoidni faktor i mogu imati važnu ulogu u patogenezi bolesti (17). Reumatoidni faktor, antitijela na cikličke citrulinirane peptide ili oboje ima oko 50 % do 80 % oboljelih od RA (18).

Nakon anamneze i detaljnog pregleda pacijenata pomoću slikovnih pretraga i laboratorijskih pokazatelja, konačna dijagnoza RA danas se postavlja prema novim klasifikacijskim kriterijima koje su postavili American College of Rheumatology (ACR) i European League Against Rheumatism (EULAR). Noviji kriteriji (Tablica 1), za razliku od kriterija iz 1987. godine (Tablica 2), ne uključuju prisutnost reumatoidnih čvorića i radiografskih erozivnih promjena jer postoji mala vjerojatnost da će se pronaći u ranom RA. Simetrični artritis se također ne nalazi u novijim kriterijima, što omogućuje ranu asimetričnu prezentaciju. Kriteriji su napravljeni od skupa različitih kliničkih i laboratorijskih podataka.

Tablica 1. Novi ACR/EULAR klasifikacijski kriteriji za reumatoidni artritis (2010. god.)

<b>ZAHVAĆENOST ZGLOBOVA</b>	<b>0 - 5 bodova</b>
1 veliki zglob	<b>0</b>
2 - 10 velikih zglobova	<b>1</b>
1 - 3 mala zglobova	<b>2</b>
4 - 10 malih zglobova	<b>3</b>
> 10 zglobova (barem jedan mali zglob)	<b>5</b>
<b>SEROLOGIJA</b>	<b>0 - 3 bodova</b>
Negativan RF i negativan ACPA	<b>0</b>
Nisko pozitivni RF ili nisko pozitivni ACPA	<b>2</b>
Visoko pozitivni RF ili visoko pozitivni ACPA	<b>3</b>
<b>REAKTANTI AKUTNE FAZE</b>	<b>0 - 1 bodova</b>
Normalni CRP i SE	<b>0</b>
Abnormalni CRP ili SE	<b>1</b>
<b>TRAJANJE SIMPTOMA</b>	<b>0 - 1 bodova</b>
< 6 tjedana	<b>0</b>
≥ 6 tjedana	<b>1</b>

Tablica 2. ACR klasifikacijski kriteriji za reumatoidni artritis (1987. god.)

1) Jutarnja zaočćenost koja traje najmanje 1 sat
2) Artritis najmanje triju zglobnih razina s oteklinom i izljevom
3) Artritis zglobova šaka (najmanje jedna od sljedećih razina mora biti otečena: radiokarpalna, metakarpofalangealna ili proksimalna interfalangealna razina)
4) Simetrične otekline i zahvaćenost zglobova
5) Supkutani čvorići
6) Tipične radiološke promjene
7) Pozitivan nalaz reuma faktora

Važno je što ranije prepoznati simptome i postaviti dijagnozu RA, kako bi se na vrijeme započelo s terapijom i samim time omogućilo uspješniju kontrolu bolesti. Cilj je što brže postizanje ulaska u fazu remisije i što dulje očuvanje funkcionalne sposobnosti bolesnika, a u tome se od izuzetne važnosti pokazalo određivanje antitijela na cikličke citrulinirane peptide (anti-CCP).

#### 1.4. Značajke autoantitijela u dijagnostici reumatoidnog artritisa (anti-CCP)

Antitijela protiv cikličnog citruliniranog peptida omogućuju ranu i preciznu dijagnostiku reumatoidnog artritisa, pružaju prognostičke informacije te su uključena u patogenezu RA.

Prva autoantitijela koja vežu citrulin u RA otkrili su Nienhuis i sur. 1964. godine, kao antitijela koja se mogu vezati za perinuklearne granule u stanicama bukalne sluznice i nazvana su antiperinuklearnim faktorom. Antiperinuklearni faktor je pronađen u 48 % oboljelih od RA i 1 % zdravih osoba. No, specifičnost faktora za citrulin procijenjena je tek kasnije (19). Testovi za detekciju anticitruliniranih peptidnih antitijela pomoću linearnih dijelova pokazali su se teškim za standardizaciju, ali metoda koja koristi ciklički citrulinirani peptid za rezultat ima veću obnovljivost. Anti-CCP test komercijalno je dostupan, no poznatiji je kao anti-CCP1 test. Trenutno najčešće korišten test je anti-CCP2 test anticitruliniranog peptida koji ima nešto bolje karakteristike od CCP1 testa. Osjetljivost i specifičnost anti-CCP1 testa kreću se od 44 % do 56 %, odnosno 90 % do 97 %. Za anti-CC2 test osjetljivost je nešto veća i kreće se od 64 % do 89 %, a specifičnost se kreće od 88 % do 99 % (20).

Osim dijagnostičke, anti-CCP ima i prediktivnu vrijednost u ranom otkrivanju osoba rizičnih za razvoj RA kao što su primjerice osobe s obiteljskom anamnezom RA. Brojne studije zabilježile su pojavu anti-CCP antitijela prije početka RA (19). Uzorci krvne grupe od 83 pacijenata s RA bili su na raspolaganju u banci prije postavljanja njihove dijagnoze. Anti-

CCP antitijela bila su pozitivna prije dijagnoze u 33,7 % bolesnika, naprema 1,8 % u kontrolama uzetim iz istog skupa ispitanika ( $p < 0,0001$ ). Prosječno vrijeme između uzimanja krvi i razvoja bolesti iznosilo je 2,5 godine s najvećim razmakom od 9 godina (21). Nadalje, anti-CCP antitijela imaju veliku ulogu i u predviđanju oštećenja koja će bolest prouzrokovati. U studiji koja proučava razvoj radiološkog oštećenja u RA, izmjerena su antitijela protiv CCP1 u 273 pacijenta s RA čiji simptomi ne traju dulje od godinu dana. Pacijenti su praćeni najmanje 6 godina, a svakih 6 mjeseci napravljena je radiografija ruku i stopala. Nakon 6 godina, anti-CCP1 pozitivni bolesnici imali su znatno veća radiografska oštećenja od anti-CCP1 negativnih bolesnika ( $p < 0,05$ ). Anti-CCP antitijela su visoko specifični biljeg za RA. Niska osjetljivost testa ukazuje na to da se ne može isključiti bolest ukoliko je anti-CCP test negativan, ali njegova visoka specifičnost znači da ukoliko je rezultat testa pozitivan, postoji velika vjerojatnost da će pacijent imati RA. Anti-CCP antitijela također identificiraju skupinu pacijenata čija će bolest duže trajati, imati veće komplikacije i koji će imati najviše koristi od ranijeg uvođenja terapije. Anti-CCP protutijela ostaju stabilna ili lagano opadaju liječenjem i nisu često pronađena kod drugih upalnih stanja ili artritičnih bolesti koje nisu RA (19).

### *1.5. Liječenje reumatoidnog artritisa*

Nakon potvrđene dijagnoze RA potrebno je što prije započeti s liječenjem. Cilj liječenja je klinička remisija ili barem slaba aktivnost bolesti. Uz medikamentoznu terapiju preporučuje se i fizikalna terapija radi održanja funkcionalnog statusa zglobova te jačanja muskulature. Od lijekova, antireumatski lijekovi koji modificiraju bolest (DMARD) predstavljaju „zlatni standard“ u liječenju RA. Lijekovi iz ove skupine daju se 6 - 12 tjedana nakon početka bolesti, sami ili u kombinaciji s kortikosteroidima. Metotreksat je lijek prvog izbora. Od ostalih DMARD lijekova koriste se klorokin, leflunomid ili sulfasalazin, sami ili u kombinaciji 2 - 3 lijeka. Dodatno se primjenjuju i nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), a u slučaju kontraindikacije ili nuspojava može se dati paracetamol sam ili u kombinaciji s analgeticima, najčešće tramadolom. Ukoliko se primjenom ovih lijekova tijekom određenog vremena ne postigne zadovoljavajući učinak, tada se započinje s biološkim lijekovima, koji djeluju izravno na upalne stanice u zglobnom prostoru. Primjenjuju se biološki lijekovi s različitim mehanizmom djelovanja poput TNF- $\alpha$  inhibitora, IL-6 inhibitora, protutijela usmjerena na molekulu CD20 i inhibitora kostimulacije limfocita T. Postoje novija istraživanja koja su pokazala bolji učinak primjene biološke terapije u kombinaciji s konvencionalnim DMARD lijekovima na smanjenje aktivnosti bolesti i sprječavanja zglobnog oštećenja u odnosu na samo primjenu konvencionalnih DMARD (22).

## **2. CILJEVI RADA**

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Ispitati povezanost protutijela na cikličke citrulirane peptide s aktivnošću bolesti kod pacijenata s reumatoidnim artritismom;
2. Pratiti i usporediti ishod i prognozu bolesti kod pacijenata s reumatoidnim artritismom pozitivnih na protutijela na cikličke citrulirane peptide u odnosu na pacijente koji nisu pozitivni u razdoblju od deset godina.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Studija će biti ustrojena kao presječno istraživanje s povijesnim podacima. U presječnom istraživanju istodobno se istražuje prisutnost bolesti i njezin ishod. Pomoću ove metode moguće je utvrditi stopu prevalencije bolesti među izloženima i neizloženima te ih na kraju međusobno i usporediti (23, 24).

#### 3.2. Ispitanici

U studiju će biti uključeni pacijenti Zavoda za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju KBC-a Osijek s prethodno postavljenom dijagnozom reumatoidnog artritisa u razdoblju od 01. 01. 2010. do 31. 12. 2019. koji su bili liječeni konvencionalnim sintetskim i biološkim DMARD lijekovima.

#### 3.3. Metode

##### 3.3.1. Prikupljanje podataka iz povijesti bolesti

Relevantni klinički podaci prikupit će se iz povijesti bolesti. Bilježiti će se dob, spol, godina dijagnoze reumatoidnog artritisa, prisutnost protutijela na cikličke citrulirane peptide, uzimanje terapije, ishod i prognoza bolesti.

##### 3.3.2. Statistička analiza

Kategorijski podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Numerički podaci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike numeričkih varijabli između dvije nezavisne skupine testirane su Mann Whitneyevim U testom, a između tri mjerenja Friedmanovim testom. Razina značajnosti je postavljena na  $\text{Alpha} = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 19.1.7 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020) i SPSS (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

## 4. REZULTATI

4.1. *Demografske osobine pacijenata sa Zavoda za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek s prethodno postavljenom dijagnozom reumatoidnog artritisa*

Istraživanje je provedeno na 158 ispitanika, od čega je 37 (23,4 %) muškaraca i 121 (76,6 %) žena. Medijan dobi ispitanika je 62 godine, u rasponu od 28 do 81 godinu, a dobi kod postavljanja dijagnoze 47 godina, u rasponu od 17 do 71 godinu (Tablica 3).

Tablica 3. Trenutna dob ispitanika i dob kod postavljanja dijagnoze

	<b>Medijan (interkvartilni raspon)</b>	<b>Minimum - maksimum</b>
<b>Sadašnja dob ispitanika (godine)</b>	62 (54 – 66)	28 – 81
<b>Dob ispitanika kod postavljanja dijagnoze (godine)</b>	47 (40 – 53)	17 – 71
<b>CCP</b>	453 (108,7 – 1577)	0,5 – 5705,0

4.2. *Utvrđivanje prisutnosti reuma faktora i erozija u pacijenata sa Zavoda za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek te usporedba CCP vrijednosti i početne DAS28 i CRP vrijednosti u odnosu na prisutnost erozija*

S obzirom na nalaz reuma faktora, 153 (96,8 %) ispitanika ima pozitivan nalaz, dvoje (1,3 %) negativan, dok za 3 (1,9 %) ispitanika nemamo podatak. Najviše ispitanika, njih 102 (64,6 %) je imalo samo jednu liniju liječenja, njih 37 (23,4 %) dvije, a tri linije liječenja 19 (12 %) ispitanika.

Erozije su prisutne kod 49 (31 %) ispitanika, nema ih 67 (42,4 %), a za 42 (26,6 %) nemamo podatak. Vrijednosti CRP-a prije biološke terapije značajno je niži kod ispitanika koji imaju prisutne erozije (Mann Whitney U test,  $P = 0,03$ ) (Tablica 4).



Tablica 4. Vrijednost CCP-a i početne vrijednosti DAS28 i CRP-a u odnosu na prisutnost erozija

	Medijan (interkvartilni raspon) prema prisutnosti erozija		P*
	Bez erozija	S erozijama	
	<b>Vrijednost CCP-a</b>	421 (68 – 1230,8)	
<b>DAS28 prije liječenja</b>	7,8 (3 – 17,7)	14,8 (7,2 – 30,1)	0,89
<b>CRP prije liječenja</b>	6,2 (5,5 – 7)	6,0 (5,9 – 6,7)	<b>0,03</b>

\*Mann Whitney U test

#### 4.3. Povezanost CCP-a s aktivnošću bolesti kod pacijenata s reumatoidnim artritisom

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo da nema značajne povezanosti CCP-a s brojem linija liječenja i s početnim vrijednostima DAS28 (Tablica 5).

Tablica 5. Povezanost CCP s brojem linija liječenja i s vrijednostima DAS28 prije biološke terapije (Spearmanov koeficijent korelacije)

	CCP	
	Spearmanov koeficijent korelacije Rho	P vrijednost
<b>Broj linija liječenja</b>	-0,057	0,50
<b>DAS28</b>	0,034	0,69

#### 4.4. Učinak broja linija liječenja i praćenje ishoda bolesti u odnosu na CRP, SE, DAS28 i HAQ vrijednosti

U prvoj (Friedmanov test,  $P < 0,001$ ) i u drugoj liniji liječenja (Friedmanov test,  $P < 0,001$ ) došlo je kod značajnog smanjenja vrijednosti CRP-a, nakon terapije u odnosu na prije primjene biološke terapije (Tablica 6).

Tablica 6. Promjene u vrijednostima CRP-a prije biološke terapije te nakon 3 i 12 mjeseci po linijama liječenja

CRP	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Prije biološke terapije	Nakon 3 mjeseca	Nakon 12 mjeseci	
<b>Prva linija liječenja</b>	10 (4,1 – 22,2)	2,5 (1,1 – 5,8)	3,1 (1,3 – 7,9)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Druga linija liječenja</b>	7,4 (3,2 – 22,1)	3,0 (0,6 – 11,6)	2,6 (0,83 – 6,6)	<b>0,02</b>
<b>Treća linija liječenja</b>	6,4 (1,5 – 15,9)	7,1 (1,5 – 15,9)	2,0 (0,6 – 4,9)	0,51

\*Friedmanov test

Samo u prvoj (Friedmanov test,  $P < 0,001$ ) liniji liječenja došlo je kod značajnog smanjenja sedimentacije nakon terapije u odnosu na prije primjene biološke terapije (Tablica 7).

Tablica 7. Promjene u vrijednostima sedimentacije prije biološke terapije te nakon 3 i 12 mjeseci po linijama liječenja

Sedimentacija	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Prije biološke terapije	Nakon 3 mjeseca	Nakon 12 mjeseci	
Prva linija liječenja	32,5 (16,3 - 49,3)	14 (8 - 23,5)	15 (7 - 26,3)	<b>&lt; 0,001</b>
Druga linija liječenja	27 (11 - 40)	21 (6 - 31,5)	15 (9,8 - 27,3)	0,16
Treća linija liječenja	20,5 (5,5 - 61,8)	25 (18,5 - 36,8)	19,5 (13,3 - 27,5)	0,53

\*Friedmanov test

U prvoj, drugoj (Friedmanov test,  $P < 0,001$ ) i trećoj liniji liječenja (Friedmanov test,  $P = 0,04$ ) došlo je kod značajnog smanjenja vrijednosti DAS28 nakon terapije u odnosu na prije primjene biološke terapije (Tablica 8).

Tablica 8. Promjene u vrijednostima DAS28 prije biološke terapije te nakon 3 i 12 mjeseci po linijama liječenja

DAS 28	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Prije biološke terapije	Nakon 3 mjeseca	Nakon 12 mjeseci	
Prva linija liječenja	6,2 (5,6 - 6,9)	3,8 (3,1 - 4,4)	3,1 (2,6 - 3,8)	<b>&lt; 0,001</b>
Druga linija liječenja	5,4 (4,7 - 6,1)	3,6 (3 - 4,4)	3,2 (2,9 - 4,1)	<b>&lt; 0,001</b>
Treća linija liječenja	5,3 (4,6 - 6,2)	4,2 (3,7 - 4,7)	3,8 (3,2 - 4,5)	<b>0,04</b>

\*Friedmanov test

U prvoj (Friedmanov test,  $P < 0,001$ ) i u drugoj liniji liječenja (Friedmanov test,  $P = 0,001$ ) došlo je kod značajnog smanjenja vrijednosti HAQ, nakon terapije u odnosu na prije primjene biološke terapije (Tablica 9).

Tablica 9. Promjene u vrijednostima HAQ-a prije biološke terapije te nakon 3 i 12 mjeseci po linijama liječenja

HAQ	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Prije biološke terapije	Nakon 3 mjeseca	Nakon 12 mjeseci	
<b>Prva linija liječenja</b>	2 (1,5 - 2,4)	1,2 (0,9 - 1,8)	1 (0,6 - 1,4)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Druga linija liječenja</b>	1,6 (1,3 - 2,2)	1,1 (0,9 - 1,5)	1 (0,7 - 1,5)	<b>0,001</b>
<b>Treća linija liječenja</b>	1,8 (1,5 - 2,1)	1,8 (1,3 - 2)	1,7 (1,3 - 1,9)	0,79

\*Friedmanov test

#### 4.5. Ovisnost prisutnosti CCP protutijela i erozija na ishod bolesti

Prema vrijednostima CCP-a, uočavamo da imamo 126 (79,7 %) ispitanika pozitivnih na protutijela, a njih 17 (10,8 %) negativnih (za 15 (9,5 %) ispitanika nemamo podatke).

Iako su nešto više vrijednosti nakon provedene terapije kod ispitanika koji su pozitivni na protutijela te razlike nisu značajne nakon provedene biološke terapije u odnosu na to jesu li protutijela negativna ili pozitivna (Tablica 10).

Tablica 10. Vrijednost CCP-a i početne vrijednosti DAS28 i CRP-a u odnosu na prisutnost erozija

Prva linija liječenja	Medijan (interkvartilni raspon) prema protutijelima		P*
	Negativni	Pozitivni	
<b>DAS28 - 3 mjeseca nakon liječenja (n = 15 : 115)</b>	3,7 (2,6 - 4,2)	3,8 (3,2 - 4,5)	0,26
<b>DAS28 - 12 mjeseci nakon liječenja (n = 14 : 87)</b>	2,9 (2,3 - 3,4)	3,1 (2,6 - 3,8)	0,19
<b>CRP - 3 mjeseca nakon liječenja (n = 13 : 77)</b>	1,4 (0,6 - 3,4)	2,5 (1,3 - 6,8)	0,05
<b>CRP - 12 mjeseci nakon liječenja (n = 8 : 64)</b>	1,3 (1,1 - 2,2)	3,4 (1,7 - 10)	0,06

\*Mann Whitney U test

## 5. RASPRAVA

Anti-CCP protutijela, čija je aktivnost uglavnom povišena kod oboljelih od RA, smatraju se važnima jer mogu prethoditi kliničkim simptomima i tako pomoći u ranoj dijagnostici bolesti. No, istraživanja u vezi s aktivnošću bolesti i funkcionalnom sposobnošću još uvijek traju (25).

U ovom diplomskom radu ispitali smo moguću ulogu anti-CCP protutijela u aktivnosti bolesti kod pacijenata s reumatoidnim artritismom. Također smo ispitali i usporedili ishod bolesti kod pacijenata s RA pozitivnih na anti-CCP protutijela u odnosu na pacijente koji nisu pozitivni. Istraživanje je provedeno na 158 ispitanika kojima je prethodno potvrđena dijagnoza RA.

Raspodjela prema spolu išla je u korist osoba ženskog spola, što je slučaj i u istraživanju provedenom u Velikoj Britaniji gdje prevalencija kod žena iznosi 1,16 %, a kod muškaraca je niža i iznosi 0,44 % (26). Jedan od mogućih razloga zašto žene češće obolijevaju je rana pojava menstruacije (s 10 godina i manje) te neredovite menstruacije (27).

Većina ispitanika, njih 153 ima pozitivan reuma faktor koji je korisno odrediti uz anti-CCP. Promatrajući radiološke promjene, tj. erozije, one su prisutne u 31 % ispitanika. Vrijednosti CRP-a prije primjene biološke terapije niže su kod ispitanika koji imaju erozije, ali kako je CRP reaktant akutne upale koji je izrazito brzo promjenjiv, ne može se samo na osnovi njegove vrijednosti procijeniti kronično upalno stanje, već je potrebno pratiti druge pokazatelje, kao što je sedimentacija eritrocita. CRP nije specifičan biljeg za RA budući da povišene razine CRP-a mogu ukazivati na bilo koju infekciju ili upalno stanje. Sokka i Pincus su u istraživanju dokazali kako je 45 % pacijenata imalo normalnu razinu CRP-a, a ipak su imali dijagnosticiran RA (28).

Rezultati istraživanja praćenja ishoda bolesti u odnosu na CRP, SE, DAS28, HAQ i primjenu broja linija liječenja upućuju na to da primjena biološke terapije smanjuje navedene vrijednosti te samim time smanjuje i aktivnost bolesti. U istraživanju imamo 126 (79,7 %) ispitanika pozitivnih na CCP protutijela. Uspoređivanjem navedenih protutijela s početnim vrijednostima DAS28 i CRP-a u odnosu na prisutnost erozija nisu pronađene značajne razlike u odnosu na to jesu li ispitanici pozitivni ili negativni na CCP protutijela. Yang i sur. uočili su kako je skupina bolesnika pozitivnih na anti-CCP protutijela značajno sklonija eroziji kostiju nego skupina negativna na protutijela. Nadalje su uočili kako je, za pacijente s ranim RA,

vjerojatnije da se pomoću visokofrekventne ultrasonografije otkrije uništenje zglobne hrskavice i erozije kostiju ukoliko su protutijela na anti-CCP pozitivna. Kombinacija ultrasonografije s anti-CCP protutijelom može biti od velike pomoći prilikom razvoja novijih metoda liječenja (29).

Zaključno, rezultati istraživanja koji proizlaze iz ovog diplomskog rada upućuju da primjenom biološke terapije dolazi do značajnog poboljšanja, tj. smanjenja aktivnosti bolesti. Primjenom prve i druge linije liječenja značajno se smanjila razina CRP-a. Također je došlo do značajnog smanjenja sedimentacije, ali primjenom samo prve linije liječenja. No, kod DAS28 vrijednosti zabilježeno je značajno smanjenje aktivnosti bolesti kod sve tri linije liječenja. Iz navedenog vidimo kako je primjena biološke terapije u liječenju reumatoidnog artritisa i smanjenju aktivnosti bolesti učinkovita, što je od velike važnosti za pacijente oboljele od RA kako bi im se omogućilo postizanje faze remisije i održanje kakvoće života.

Relativno malen uzorak predstavlja nedostatke ovog istraživanja. Nadalje, u istraživanju je testiran isključivo učinak biološke terapije. Uključenje ispitanika koji su na terapiji antireumatskim lijekovima koji modificiraju bolest, uz precizniju kontrolu različitih okolišnih čimbenika (primjerice pušenje) moglo bi biti od važnosti u narednim istraživanjima. Nadalje u procjeni erozivne bolesti, bilo bi korisno uz klasični RTG šaka koristiti i ultrazvuk mišićnokoštanog sustava kao osjetljivu objektivnu metodu u procjeni upalne aktivnosti zglobova i oštećenja zglobne hrskavice.

## 6. ZAKLJUČAK

Iz istraživanja provedenog u okviru ovog završnog rada proizlazi sljedeće:

- 1) Ne postoji značajna povezanost CCP protutijela s brojem linija liječenja i aktivnošću bolesti.
- 2) Unatoč tome što su zabilježene nešto više vrijednosti kod ispitanika koji su pozitivni na CCP protutijela, ne postoji značajna razlika nakon provedene biološke terapije u odnosu na to jesu li ispitanici pozitivni ili negativni na CCP protutijela.
- 3) Međutim praćenjem ishoda bolesti u odnosu na vrijednosti CRP, SE, DAS28 i HAQ došlo je do značajnog smanjenja navedenih vrijednosti prilikom primjene prve, druge ili treće linije biološke terapije što ukazuje na učinkovitost biološkog lijeka u smanjenju aktivnosti bolesti i postizanja glavnog cilja u oboljelih, a to je postizanje remisije.

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Reumatoidni artritis sustavna je upalna reumatska bolest koja, osim zglobova, zahvaća i druge organe te povisuje rizik od kardiovaskularnih bolesti. U patogenezi bolesti uz gensku predispoziciju važnu ulogu imaju protutijela na cikličke citrulirane peptide (anti-CCP). Pozitivitet anti-CCP povezuje se s aktivnošću bolesti, razvojem erozija zglobova i mogla bi pridonijeti lošijem ishodu bolesti. U ovom završnom radu ispitali smo povezanost protutijela anti-CCP s aktivnošću bolesti kod pacijenata s reumatoidnim artritismom. Nadalje, pratili smo i usporedili ishod i prognozu bolesti kod pacijenata s reumatoidnim artritismom pozitivnih na anti-CCP protutijela u odnosu na pacijente koji nisu pozitivni u razdoblju od deset godina.

**Ispitanici i metode:** U istraživanju je sudjelovalo 158 bolesnika (muškarci/žene: 37/121) sa Zavoda za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju KBC Osijek. Relevantni klinički podaci prikupljeni su iz povijesti bolesti.

**Rezultati:** Ne postoji značajna povezanost CCP protutijela s brojem linija liječenja i aktivnošću bolesti. Iako su zabilježene nešto više vrijednosti CRP-a i DAS28 kod ispitanika koji su pozitivni na CCP protutijela, te razlike nisu značajne nakon provedene biološke terapije u odnosu na to jesu li pozitivna ili negativna protutijela. Praćenjem ishoda bolesti u odnosu na vrijednosti CRP, SE, DAS28 i HAQ došlo je do značajnog smanjenja navedenih vrijednosti primjenom prve, druge ili treće linije biološke terapije.

**Zaključak:** U skladu s rezultatima, možemo zaključiti da primjena biološke terapije značajno doprinosi smanjenu vrijednosti CRP-a, SE, DAS28 i HAQ-a, što ukazuje na učinkovitost biološkog lijeka u smanjenju aktivnosti bolesti.

**Ključne riječi:** anti-CCP, biološka terapija, erozije zglobova, reumatoidni artritis

## 8. SUMMARY

### CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF ANTI-CYCLIC CITRULLINATED PEPTIDE ANTIBODY IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

**Background:** Rheumatoid arthritis is a systemic inflammatory rheumatic disease that affects, besides joints, other organs and increases the risk of cardiovascular disease. Anti-cyclic citrullinated peptides (anti-CCP) antibodies play an important role in the pathogenesis of the disease in addition to genetic predisposition. Anti-CCP positivity is associated with disease activity, development of joint erosions, contributing to a poorer disease outcome. In this final paper, the association between anti-CCP antibodies and disease activity in patients with rheumatoid arthritis was examined. Furthermore, the authors monitored and compared the outcome and prognosis of the disease in rheumatoid arthritis patients positive for anti-CCP antibodies compared to patients who were not positive over a period of ten years.

**Patients and methods:** The study group consisted of 158 patients (males/females: 37/121) from the Department of Rheumatology, Clinical Immunology and Allergology, University Hospital Centre Osijek. Relevant clinical data were collected from medical histories.

**Results:** There is no significant association between CCP antibodies and the number of treatment lines and disease activity. Although slightly higher values of CRP and DAS28 were shown in subjects who were positive for CCP antibodies, these differences were not significant after biological therapy regardless of whether they have positive or negative antibodies. Monitoring the outcome of the disease in relation to the values of CRP, SE, DAS28 and HAQ, indicated a significant reduction in these values when applying the first, second or third line of biological therapy.

**Conclusion:** In accordance with the results in this paper, the conclusion is that the application of biological therapy significantly contributes to a reduced value of CRP, SE, DAS28 and HAQ, indicating effectiveness of the biological drug in reducing disease activity.

**Key words:** anti-CCP, biological therapy, joint erosion, rheumatoid arthritis



## 9. LITERATURA

1. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ*. 2018;361:k1036.
2. Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, Popert AJ. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet*. 1987;1(8542):1108-11.
3. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183-196.
4. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T. i sur. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1316-22.
5. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1576-82.
6. Hunter TM, Boytsov NN, Zhang X, Schroeder K, Michaud K, Araujo AB. Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004-2014. *Rheumatol Int*. 2017;37(9):1551-1557.
7. Lora V, Cerroni L, Cota C. Skin manifestations of rheumatoid arthritis. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018;153(2):243-255. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05872-8.
8. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, Michet CJ, Ernste FC, Warrington KJ, i sur. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2011; 63(3):633-9.
9. Croia C, Bursi R, Sutera D, Petrelli F, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2019: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(3):347-357.
10. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, i sur. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):70-81. doi:10.1136/ard.2008.096487.
11. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(1)3-18.
12. Das S, Padhan P. An Overview of the Extraarticular Involvement in Rheumatoid Arthritis and its Management. *J Pharmacol Pharmacother*. 2017;8(3):81-86.
13. Vrhovec B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. 4 izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 1371-78.

14. Wasserman A. Rheumatoid Arthritis: Common Questions About Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2018;97(7):455-462.
15. Wasserman A. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *Am Fam Physician*. 2011;84(11):1245-1252.
16. Tešija Kuna A, Žirović M. Antitijela na citrulinirane proteine/ peptide u reumatoidnom artritisu. *Biochemia Medica*. 2008;18(3):275-90.
17. Balsa A, Cabezón A, Orozco G, Cobo T, Miranda-Carus E, López-Nevot A, i sur. Influence of HLA DRB1 alleles in the susceptibility of rheumatoid arthritis and the regulation of antibodies against citrullinated proteins and rheumatoid factor. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R62.
18. Savtekin G, Sehirli AO. Rheumatoid arthritis in temporo-mandibular joint: A review. *Niger J Clin Pract*. 2018(10):1243-1246.
19. Niewold TB, Harrison MJ, Paget SA. Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. *QJM*. 2007;100(4):193-201.
20. van Gaalen FA, Visser H, Huizinga TWJ. A comparison of the diagnostic accuracy and prognostic value of the first and second anti-cyclic citrullinated peptides (CCP1 and CCP2) autoantibody tests for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:1510-12.
21. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, i sur. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003; 48(10):2741-9.
22. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. 6. izd. Španjolska: MOSBY ELSEVIER; 2015; poglavlja 19:145-150, 30:231-236, 53-65:415-521, 83-98:691-814.
23. Marušić M, Petrovečki M, Lukić IK, Sambunjak D, Grčević D, Bilić-Zulle L, i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini*. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
24. Ivanković D, Božikov J, Kern J, Kopjar B, Luković G. *Osnove statističke analize za medicinare*. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
25. Fouda AI, Rageh I, Hashaad NI, Hamza S. Synovial fluid anti-citrulline-containing peptide antibody and its role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*. 2017;44(3):97-102.
26. Charles J, Britt H, Pan Y. Rheumatoid arthritis. *Aust Fam Physician*. 2013;42(11):765.
27. Karlson WE, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3458-67.

28. Sokka T, Pincus T. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35% - 45% of patients with rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: Analyses from Finland and United States. *The J of Rheum.* 2009;36(7):1387-1390.
29. Yang J, Shao Q, Wu J. Correlation between high-frequency ultrasonography of patients with early rheumatoid arthritis and anti-CCP antibody. *Medicine.* 2019;98(6):e14083.

## 10. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Iris Morić

Datum i mjesto rođenja: 12. 07. 1995., Rijeka

Adresa: Antuna Barca 3C, 51000 Rijeka

Mobitel: 091 786 6049

E-pošta: iris.moric@gmail.com

Obrazovanje:

2002. – 2010.: Osnovna škola Podmurvice Rijeka;

2010. – 2014.: Salezijanska klasična gimnazija s pravom javnosti u Rijeci;

2014. – 2017.: Fakultet zdravstvenih studija Rijeka, Stručni studij medicinsko laboratorijska dijagnostika;

2018. – 2020.: Medicinski fakultet Osijek, Diplomski studij medicinsko laboratorijska dijagnostika