

# JUVENILNI IDIOPATSKI ARTRITIS

---

**Horvat, Katarina**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:763458>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-06-29**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ FIZIOTERAPIJE

Katarina Horvat

JUVENILNI IDIOPATSKI ARTRITIS

Završni rad

Rijeka, 2021.

UNIVERSITY OF RIJEKA  
FACULTY OF HEALTH STUDIES  
UNDERGRADUATE UNIVERSITY STUDY OF PHYSIOTHERAPY

Katarina Horvat

JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Final work

Rijeka, 2021.

Mentor rada:

Završni rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ na Fakultetu zdravstvenih studija u Rijeci,  
pred povjerenstvom u sastavu:

- 1.
- 2.
- 3.

## Izvešće o provedenoj provjeri izvornosti studentskog rada

Opći podatci o studentu:

<b>Sastavnica</b>	
<b>Studij</b>	
<b>Vrsta studentskog rada</b>	
<b>Ime i prezime studenta</b>	
<b>JMBAG</b>	

Podatci o radu studenta:

<b>Naslov rada</b>	
<b>Ime i prezime mentora</b>	
<b>Datum predaje rada</b>	
<b>Identifikacijski br. podneska</b>	
<b>Datum provjere rada</b>	
<b>Ime datoteke</b>	
<b>Veličina datoteke</b>	
<b>Broj znakova</b>	
<b>Broj riječi</b>	
<b>Broj stranica</b>	

Podudarnost studentskog rada:

<b>Podudarnost (%)</b>	

Izjava mentora o izvornosti studentskog rada

<b>Mišljenje mentora</b>	
<b>Datum izdavanja mišljenja</b>	
<b>Rad zadovoljava uvjete izvornosti</b>	<input type="checkbox"/>
<b>Rad ne zadovoljava uvjete izvornosti</b>	<input type="checkbox"/>
<b>Obrazloženje mentora (po potrebi dodati zasebno)</b>	

Datum

Potpis mentora

---

---

# SADRŽAJ

SADRŽAJ .....	5
1. UVOD .....	6
2. JUVENILNI IDIOPATSKI ARTRITIS (JIA) .....	7
2.1. Potipovi JIA .....	7
2.2. Etiopatogeneza JIA .....	10
2.3. Epidemiologija JIA .....	13
2.4. Klinička slika JIA .....	14
2.5. Dijagnostika JIA .....	17
2.6. Liječenje JIA .....	18
2.6.1. Farmakološko liječenje .....	18
2.6.2. Fizikalna terapija .....	23
3. ZAKLJUČAK .....	25
4. SAŽETAK .....	26
5. SUMMARY .....	27
6. LITERATURA .....	28
7. PRILOZI .....	37
8. ŽIVOTOPIS .....	38

## 1. UVOD

Juvenilni idiopatski artritis (JIA), koji se nekad u literaturi poistovjećuje s terminom juvenilni reumatoidni artritis (JRA), vrsta je artritisa koji uzrokuje simptome upale i ukočenosti zglobova kod djece do navršene 16. godine života. Međutim, JIA nije naziv za pojedinačnu bolest, već heterogeni naziv koji obuhvaća sve oblike kroničnog artritisa nepoznatog podrijetla koji započinju prije navršenih 16 godina i traju duže od 6 tjedana. Međunarodna liga udruga za reumatologiju (ILAR - eng. *International League of Associations of Rheumatology*) navodi kako naziv „juvenilni idiopatski artritis“ uključuje: sistemski artritis, oligoartritis, poliartritis, psorijatični artritis, artritis povezan s entezitisom i nediferencirani artritis (1).

Epidemiološka analiza JIA je iznimno izazovna zbog različitih stopa prevalencije koje dokazuju različite studije, no autori se slažu da je ukupna incidencija JIA niska u usporedbi s 1% incidencije reumatoidnog artritisa (RA) kod odraslih. Približna godišnja incidencija JIA na globalnoj razini je 8 na 100 000 djece, iako neke studije dokazuju kako se prevalencija kreće od 15 do 150 na 100 000 djece, ovisno o geografskoj regiji koja je istraživana i primijenjenoj metodologiji (2). JIA se češće javlja kod djece ženskog roda, a omjer zahvaćenosti djevojčica i dječaka kreće se od 2: 1 do 3: 1, ovisno o kategoriji JIA, dobi početka i studijskoj populaciji (3).

JIA se manifestira kroz upalu zglobova praćenu crvenilom, oteklinom, toplinom i bolovima u zahvaćenim zglobovima, a upala može i ograničiti pokretljivost zahvaćenih zglobova. JIA je autoimuna bolest, što znači da tijelo pogrešno identificira vlastite stanice i tkiva kao strane te aktivira imunološki sustav koji počinje napadati zdrave stanice i tkiva (3). JIA može uvelike utjecati na zdravlje i funkcionalnost zahvaćenih osoba, a samim time i narušiti kvalitetu života, stoga je imperativ primjena adekvatnih terapijskih rješenja. Uz mnoge farmakološke metode liječenja koje se primjenjuju desetljećima, biološka terapija kao novitet u liječenju JIA dokazano dovodi do kvalitetnih dugoročnih ishoda liječenja. Cilj ovog preglednog rada je opisati JIA kroz poznate podtipove i kliničku sliku, opisati dosadašnja saznanja o etiopatogenezi te opisati dostupne načine liječenja i modalitete fizikalne terapije koji se temelje na dokazima.

## **2. JUVENILNI IDIOPATSKI ARTRITIS (JIA)**

Prema definiciji, JIA je kronična upalna reumatska bolest, nepoznate etiologije koja se javlja u djetinjstvu, odnosno prije dobi od 16 godina, a karakterizira ju artritis koji traje duže od 6 tjedana. Pojmovi juvenilni reumatoidni artritis i juvenilni kronični artritis su ranije korišteni za isti klinički entitet, a danas je JIA zajedničko ime za nekoliko različitih stanja koja su se u prošlosti razmatrala odvojeno (4).

Već spomenuta Međunarodna liga udruga za reumatologiju (ILAR), predložila je kriterije za klasifikaciju JIA, a posljednja revizija klasifikacije provedena je 2001. godine te se navedeni kriteriji i danas koriste u kliničkoj dijagnostici. Prema ILAR-ovim kriterijima za klasifikaciju, JIA je podijeljena u sedam podtipova: sistemski JIA (sJIA), oligoartikularni JIA, poliartrikularni JIA koji može biti seropozitivan ili seronegativan, artritis povezan s entezitisom (ERA), juvenilni psorijatični artritis (JPsA) i nediferencirani JIA. Glavni kriteriji za postavljanje dijagnoze JIA uključuju pojavu bolesti prije 16. godine i artritis barem jednog zgloba koji traje duže od 6 tjedana, isključujući bilo koji drugi mogući uzrok upale zgloba. Nakon postavljene dijagnoze JIA, ukoliko se podtip ne može ustanoviti na početku bolesti, potrebno ga je procijeniti tijekom praćenja. Početna klasifikacija provodi se prema kliničkim obilježjima prvih 6 mjeseci bolesti, a utvrđivanje podtipa JIA provodi se s ciljem točnijeg definiranja mogućnosti liječenja, odabira načina evaluacije te predviđanja tijeka i prognoze bolesti (5). Unatoč tome, razumijevanje dugoročnih ishoda za djecu s JIA, u smislu statusa bolesti, funkcionalnih ograničenja, potrebe za dugotrajnom imunosupresijom, kao i razvoja popratnih bolesti, ostaje relativno ograničeno. Također, prisutno je i nepotpuno razumijevanje potencijalnih štetnih učinaka novih terapijskih sredstava, posebno učinaka koji su rijetki ili imaju dugo razdoblje latencije (6).

### **2.1. Potipovi JIA**

#### **2.1.1. Sistemski JIA (ranije nazivan i Still-ova bolest)**

Ovaj podtip JIA podjednako zahvaća oba spola djeteta, čini ukupno 10-20% svih slučajeva JIA, a karakteriziran je pretežno sistemskim simptomima, odnosno manifestira se na cijelom organizmu djeteta. Sistemski JIA se definira kao prisutnost artritisa i povišene tjelesne temperature tijekom najmanje 2 tjedna, u kombinaciji sa generaliziranom limfadenopatijom,



hepatosplenomegalijom ili serositisom. Povišena tjelesna temperatura se najčešće kreće oko 39,5 ° C, javlja se jednom do dva puta dnevno i praćena je specifičnim osipom ružičaste boje koji se najčešće javlja na trupu i proksimalnim ekstremitetima te nestaje s padom tjelesne temperature (7). Sistemske simptome mogu potrajati mjesecima, no rijetko duže od 6 mjeseci, a najčešće nestaju nakon pojave poliartritisa, koji može zahvatiti velike i male zglobove. Moguće komplikacije sistemskog JIA uključuju osteopeniju, osteoporozu, zaostajanje u rastu, erozivni artritis i amiloidozu. Sistemski JIA se povezuje s nerazmjernim udjelom morbiditeta kod dječjeg artritisa, uključujući loš rast, ozbiljno uništavanje zglobova koje uzrokuje tjelesni invaliditet i zahtijeva operaciju zglobova. Također, kod sistemskog JIA uočena je viša stopa smrtnosti, uspoređujući s drugim podtipovima, najčešće kao posljedica infekcije koja je uzrokovana kroničnim liječenjem glukokortikoidima ili sindromom aktivacije makrofaga (8).

### **2.1.2. Oligoartikularni JIA**

Oligoartikularni JIA najzastupljeniji je podtip JIA u razvijenim zemljama, a najčešće zahvaća djevojčice do 6 godina. U pravilu zahvaća maksimalno 4 zglobova, no ukoliko je nakon početnog 6-mjesečnog razdoblja broj zahvaćenih zglobova veći od 4, naziva se produženim oligoartikularnim JIA. Osim artritisa koji najčešće zahvaća velike zglobove donjih ekstremiteta, karakterističan simptom ovog podtipa je uveitis. Artritis se najčešće manifestira kao monoartritis s blagom jutarnjom ukočenosti, zahvaćeni zglob je topliji od ostatka tijela, nerijetko otečen, ali najčešće nije izrazito bolan. Oligoartikularni JIA je općenito karakterizirana benignim kliničkim tijekom, no erozije zbog proširenja na poliartritis i dugotrajni uveitis, dvije su od mogućih teških komplikacija. Najčešći morbiditet navedenog podtipa je značajna razlika u duljini ekstremiteta, ovisno o opsegu oštećenja zgloba. Iako se često postiže remisija, pogoršanje je moguće kroz naredne godine, stoga je nužno praćenje pacijenta kroz razdoblje od 5 godina (9).

### **2.1.3. Poliartikularni JIA**

Poliartikularni JIA karakteriziran je upalom u 5 ili više zglobova, najčešće malih zglobova prstiju i šake, odnosno klinički se manifestira najslabije reumatoidnom artritisu te može biti seropozitivni ili seronegativni. Učestalost poliartikularnog JIA varira ovisno o različitim zemljopisnim regijama, no približna učestalost seronegativnog poliartikularnog JIA

iznosi 11-30%, a seropozitivnog 2-10% te su obje podskupine češće među djevojčicama (10). Seropozitivna podskupina češća je u kasnijem djetinjstvu i adolescenciji, dok seronegativni poliartikularni JIA predstavlja cjelinu koja se nadalje dijeli na tri različite podskupine: prva uključuje oligoartikularno stanje s zahvaćanjem više od četiri zglobova u prvih 6 mjeseci; druga podrazumijeva simetrično zahvaćanje malih i velikih zglobova; treći podtip bolesti pokazuje najgoru prognozu s lošim odgovorom na liječenje i čestim posljedicama. Generalno, poliartikularni JIA se najčešće klinički manifestira kao blago povišena tjelesna temperatura, gubitak kilograma i anemija, u obje podskupine bolesti. Artritis malih zglobova gornjih ekstremiteta, metakarpalno-falangealnih zglobova i zgloba tipično je simetričan. Također, nerijetko je prisutan i temporomandibularni artritis, a zahvaćenost velikih zglobova je moguća, ali netipična. Moguće komplikacije uključuju anemiju zbog kronične upale te umjereno zaostajanje u rastu i razvoju (11).

#### **2.1.4. Artritis povezan s entezitisom (ERA)**

Artritis povezan s entezitisom jedna je od najkontroverznijih tema u dječjoj reumatologiji u posljednjih 25 godina. Pacijenti s navedenom dijagnozom, imaju prisutne sve karakteristične simptome JIA, ali i juvenilnih spondiloartropatija. Najčešće zahvaća mušku djecu, nakon 6 godine života, a klinička slika uključuje entezopatije i asimetrični artritis donjih ekstremiteta. Entezopatija je upala tetiva, odnosno upala hvatišta tetiva na kostima, a najčešće je zahvaćena Ahilova tetiva. Ostale zahvaćene tetive mogu biti patelarna insercija tetive kvadricepsa ili kalkanealni i metatarzalni inserti plantarne fascije. Hvatište zahvaćene tetive najčešće je osjetljivo i bolno, a osim upale tetiva, prisutan je i asimetrični oligoartikularni artritis donjih ekstremiteta. Djeca s ERA dobro reagiraju na primjenu lijekova, no podaci iz dostupne literature dokazuju da neučinkovito liječenje u djetinjstvu dovodi do progresije bolesti i razvoja ankilozirajućeg spondilitisa (12).

#### **2.1.5. Juvenilni psorijatični artritis**

Prema ILAR kriterijima, juvenilni psorijatični artritis definira se kao kombinacija artritisa i psorijaze ili dva sljedeća simptoma: daktilitis, oniholiza ili dijagnosticirana psorijaza kod rođaka prvog stupnja (1). Početak psorijaze i artritisa najčešće nije istodoban, štoviše artritis se najčešće javlja nekoliko godina prije razvoja psorijaze, što predstavlja dodatni izazov u dijagnostici. Artritis može varirati od simetričnog artritisa malih zglobova do asimetričnog

artritis velikih zglobova donjih ekstremiteta, međutim tipičan klinički simptom koji upućuje na psorijatični artritis je zahvaćenost distalnog interfalangealnog zgloba. Kod neke djece s psorijatičnim artritismom može se uočiti i daktilitis te simptomi ERA, poput entezitisa, sakroiliitisa ili spondilitisa. Psorijatične promjene se najčešće nalaze na ekstenzorskim stranama zglobova, pupku i međici. Psorijatični artritis kod djece može pokazivati znakove remisije te se ponovno javiti u odrasloj dobi (13).

## **2.2.Etiopatogeneza JIA**

Točan uzrok JIA još uvijek je nepoznat, a patogeneza bolesti također nije u potpunosti jasna. U dostupnoj literaturi, među znanstvenicima i kliničarima, najprihvatljivija teorija je kombinacija imunogenih mehanizama, različitih genetskih čimbenika i čimbenike okoliša. Infekcije, stres ili trauma smatraju se najodgovornijim etiološkim čimbenicima koji uzrokuju odgovor imunološkog sustava. Istraživači još uvijek ne znaju točno zašto imunološki sustav djeluje na način koji posljedično uzrokuje JIA, no slažu se da je to proces koji se odvija u dva koraka: 1. tendencija razvoja JIA ukorijenjena je u genetskom zapisu; 2. čimbenici okoliša poput mikroorganizama, pokreću razvoj JIA. Napredak u razumijevanju patogeneze JIA u posljednja dva desetljeća revolucionirao je terapiju, smanjio morbiditet i poboljšao kvalitetu života oboljelih (14).

Kroz posljednjih 6 desetljeća, kod pacijenata s autoimunim reakcijama otkrivene su tvari u serumu koje se mogu vezati na nuklearne elemente zdravih stanica. Naposljetku je utvrđeno da su navedene tvari IgG antitijela koja prepoznaju nuklearne antigene, stoga su nazvana antinuklearna antitijela (ANA). ANA se laboratorijski otkrivaju pomoću imunofluorescentnog testa ili enzimskog imunosorbentnog testa te je do sada identificirano nekoliko ključnih autoantigena, uključujući nukleinske kiseline, nukleosome, fosfolipide i nekoliko nuklearnih i nukleolarnih proteina (15).

ANA test se ne koristi za dijagnosticiranje JIA, međutim ima važnu prognostičku vrijednost i ukupna seroprevalencija pozitivnih ANA među svim podtipovima JIA zajedno je <50% (16). Jednostavno rečeno, iako su pozitivna ANA češća kod djece s JIA-om nego kod zdrave djece, prisutnost ili odsutnost ANA ne mijenja vjerojatnost da će dijete razviti JIA. ANA pozitivnost među podtipovima JIA najveća je kod pacijenata s oligoartikularnim JIA, a osobito kod mladih, ženskih pacijenata, a rjeđa je kod djece s nediferenciranim JIA-om i sistemskim JIA -om (17). U pregledanoj literaturi dostupni su mnogi mješoviti dokazi o potencijalnoj povezanosti između ANA statusa i prognoze artritisa kod pacijenata s JIA-om. U Danskoj je provedena najveća

studija navedene tematike, koja je obuhvatila ukupno 625 pacijenata, no nisu pronađene značajne razlike u korelaciji pozitivnog ANA testa kod djece s JIA-om i brojem zahvaćenih zglobova nakon praćenja (16). Međutim, studijama je dokazano da pacijenti s oligoartikularnim i poliartikularnim JIA-om i pozitivnim ANA testom, češće razvijaju bolest u mlađoj dobi, imaju asimetrične uzorke artritisa i povećan rizik od razvoja kroničnog uveitisa (18,19).

Suprotno onom što naziv sugerira, reumatoidni faktor (RF) nije prisutan samo kod reumatoidnog artritisa, već u širokom rasponu drugih patologija, uključujući druge autoimune i neautoimune bolesti. RF zapravo uključuje antitijela s različitim izotipima i afinitetima, usmjerena protiv Fc dijela imunoglobulina IgG (20). RF je odavno otkriven kod pacijenata s JIA-om, no iako je ukupna seroprevalantnost RF kod pacijenata s JIA-om vrlo niska (<5%), ukazuje na dugoročno lošiju prognozu. Točnije, pacijenti s RF+ poliartikularnim JIA -om imaju veći rizik od agresivnijeg tijeka bolesti i erozije kostiju od pacijenata s negativnim RF (21). Genetskim analizama je dokazano da RF+ poliartikularni JIA predstavlja pravu pedijatrijsku verziju RA (22) te planovi liječenja koje je razvilo Udruženje za istraživanje artritisa i reumatologije u djetinjstvu (CARRA – eng. *The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance*) prepoznaju RF kao loše prognostičke čimbenike rizika među pacijentima s poliartikularnim JIA-om, što dovodi do toga da većina dječjih reumatologa koristi agresivniju ranu terapiju (23).

Zanimljivo je da RF ima fiziološku ulogu u normalnom imunološkom sustavu, primjerice promiče fagocitozu i uklanjanje kompleksa antigen-antitijelo tijekom infekcije, fiksaciju komplementa te pojačava unos i stanicu antigena B stanica u CD4+ T stanice (21,22). Međutim, fiziološki IgM-RF niskog su afiniteta i polireaktivni, dok su patogeni IgM-RF skloni sazrijevanju afiniteta. Iako su IgM-, IgG- i IgA-RF često povišeni kod pacijenata s RA, pri čemu je IgM-RF najčešći, smatra se da su klase IgG i IgA s izotipom više uzročno povezane s imunopatologijom i erozijom kostiju. Patološki mehanizmi koji rezultiraju povećanom proizvodnjom RF nisu potpuno razumljivi, ali vjerojatno ovise o prepoznavanju imunološkog kompleksa od strane receptora B stanica (24).

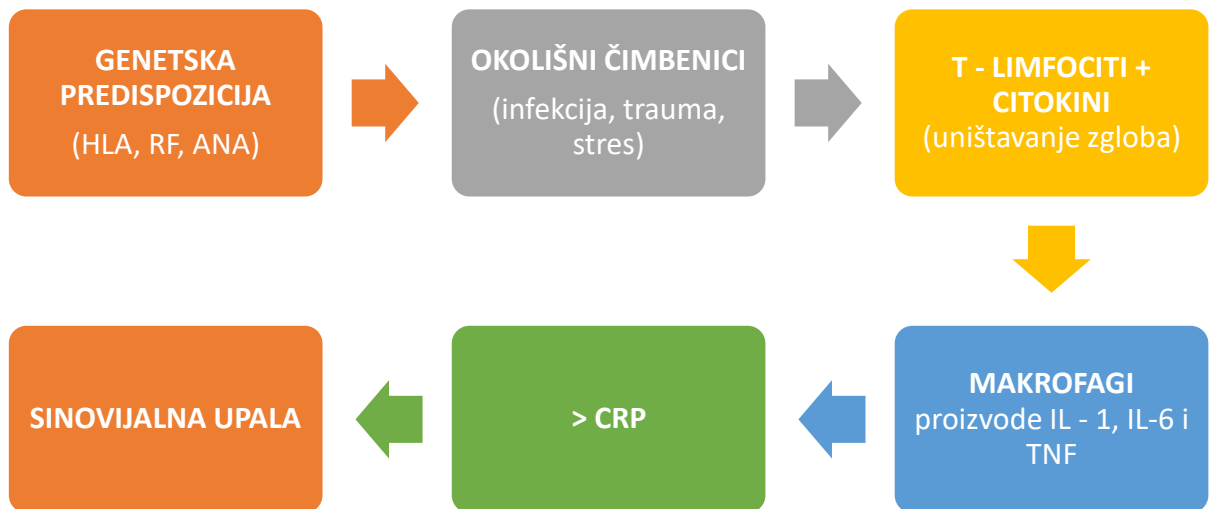
Genetska osnova JIA je kompleksna te bez obzira na ANA i RF testiranje, potvrđena su samo dva genetska čimbenika rizika kao prediktor, a to su humani leukocitni antigeni (HLA) i protein tirozin fosfataze bez receptora 22 (PTPN22). S obzirom da je glavna funkcija molekula HLA predstavljanje antigenih peptida T stanicama, korelacija HLA s JIA implicira da navedenu bolest uzrokuje neidentificirani artritogeni antigen. Povezanost između podtipova JIA i različitih molekula HLA već su opisane u literaturi kako slijedi: oligoarthritis se povezuje s HLA-A2, HLA-DRB1\*11 i HLA-DRB1\*08, poliarthritis pozitivan na RF povezan je s HLA-DR4a, a

prisutnost HLA-B27 povećava rizik od artritisa povezanog s entezitisom. Nekoliko drugih gena, uključujući inhibitorni faktor makrofaga, interleukin (IL) -6, IL-10 i faktor tumorske nekroze (TNF), također je povezano s JIA u različitim populacijama i podtipovima (25,26). Dakle, točna uloga HLA-B27 u pedijatrijskoj reumatologiji nije u potpunosti shvaćena, no studije dokazuju da se prisutnost HLA-B27 povezuje s ranom zahvaćenošću kuka, kao i upalne bolove u leđima i entezitis kao prediktore sakroiliitisa u JIA (27). HLA-B27 se također promatra kao negativan prognostički faktor, povezan s destruktivnijom kliničkom slikom JIA, a poznato je da pacijenti s ERA-om imaju lošiji fizički ishod u usporedbi s drugim tipovima JIA (27).

Sinovijalna membrana pacijenata s JIA sadrži aktivirane T i B stanice, plazma stanice i aktivirane makrofage koji se regrutiraju intenzivnim procesom neovaskularizacije. Stanice tkiva, uključujući aktivirane sinovijalne fibroblaste, hondrocite i osteoklaste posreduju u uništavanju hrskavice i kostiju. Međutim, ključnu ulogu u patogenezi JIA imaju antigen specifične T stanice, odnosno infiltrati T-stanica sastavljeni pretežno od T pomoćnih stanica 1 (Th1). Th1 stanice stimuliraju B stanice, monocite, makrofage i sinovijalne fibroblaste za proizvodnju imunoglobulina i upalnih medijatora, a aktivirane B stanice proizvode imunoglobuline, uključujući RF i ANA (27,28,29).

TNF- $\alpha$  i IL-1 koji proizvode aktivirani monociti, makrofagi i sinovijalni fibroblasti, stimuliraju mezenhimalne stanice i oslobađanje matriksnih metaloproteinaza koje uništavaju tkivo. TNF- $\alpha$  i IL-1 također inhibiraju sinovijalne fibroblaste u stvaranju tkivnih inhibitora metaloproteinaza. Kombinacija ove dva navedena procesa dovodi do oštećenja zglobova, a s druge strane IL-6 kao višenamjenski citokin koji ima širok raspon bioloških aktivnosti u različitim ciljnim stanicama i regulira imunološke odgovore, stimulira hepatocite i inducira proizvodnju C-reaktivnog proteina (CRP) (28,29,30).

Smatra se da su infekcije najznačajniji čimbenik okoliša koji može potaknuti autoimunu reakciju, no povećani stres i trauma također mogu izazvati isto. Okolišni faktori poput crijevnih infekcija, parvovirusa B19, rubeole, zaušnjaka, hepatitisa B, Epstein-Barr virusa, infekcije mikoplazmom i klamidijom, najčešće se navode kao okidači koji pokreću patološki imunološki odgovor (31). Provedeno istraživanje koje je obuhvatilo ukupno 70 pacijenata s JIA, dokazala je prisutnost infekcija koje uzrokuje *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* i *C. jejuni* kod 38% pacijenata, a *Salmonella enteritidis*, EBV, *M. pneumoniae*, *C. jejuni* i *Borrelia burgdorferi* otkrivene su kod 40% pacijenata s ponavljajućim JIA-om (32).



Slika 1 - grafički prikaz patofiziologije JIA

### 2.3.Epidemiologija JIA

Prema mnogim epidemiološkim studijama, JIA je najčešći kronični reumatološki poremećaj u dječjoj dobi s prevalencijom 16-50 slučajeva/100.000 pojedinaca, no druge strane Eisenstein zaključuje kako rasprostranjenost JIA može varirati ovisno o etničkoj pripadnosti i geografskom podrijetlu te kako je JIA češći u zemljama Sjeverne Europe, stoga se nameće pitanje koliko ukupno djece boluje od JIA u različitim zemljama (33). Saurenmann u svojoj studiji navodi kako su prve epidemiološke studije prevalencije JIA provedene na populaciji Zapadne Europe i Sjeverne Amerike, koje su dokazale prevalenciju JIA između 7 i 148 na 100.000 osoba, neusporedive jer su korišteni različiti dijagnostički kriteriji i različiti dizajni studija (34).

Prema literaturi, učestalost pojedinih tipova JIA je: oligoartikularni JIA 50–60 %, poliartikularni JIA 30–35 %, sustavni JIA 10–20 % i ERA 1–7 % (35), međutim u cijelom svijetu postoji razlika u rasprostranjenosti i distribuciji tipova JIA na koju možda mogu utjecati etnička pripadnost i genetski čimbenici. Studija provedena u Omanu koje je obuhvatila ukupno 107 slučajeva JIA dokazala je omjerom žena:muškarac 2,5: 1, a najčešći podtip bio je poliartikularni RF negativni JIA (39,2 %), zatim oligoartikularni (31,8 %), sustavni (17,8 %) te poliartikularni RF pozitivni JIA (7,5 %). Ono što je specifično za provedenu studiju je izostanak

pojave uveitisa, kao najčešće komplikacije JIA (36). Uspoređujući s prethodnom studijom, sistemska analiza koje je uključila 43 studije s ciljem procjene prevalencije u europskom stanovništvu, dokazala je da je zbirna incidencija i prevalencija veća kod djevojčica nego kod dječaka te je oligoartritis bio najčešći oblik JIA. Studija je zaključila da je u Europi 2010. godine procijenjeni broj novih slučajeva bio 6896 te 59.175 ukupnih slučajeva JIA (37).

Nekoliko je epidemioloških studija dokazalo veliku varijaciju JIA u različitim regijama svijeta, s niskim stopama u azijskoj populaciji i relativno višom učestalošću u europskim zemljama (38,39). Uzimajući u obzir sve podtipove JIA, učestalost se kreće se od 0,83 na 100 000 djece u Japanu (40) do 23 na 100 000 u Norveškoj (41). Velika razlika u podacima vjerojatno odražava razlike među kliničkim epidemiološkim studijama u vezi s nedosljednom uporabom nomenklature, varijacija u utvrđivanju slučajeva, poteškoće s postavljanjem točne dijagnoze kao i sposobnost pacijenata da pristupe zdravstvenoj zaštiti što rezultira kašnjenjima u postavljanju dijagnoze (42).

#### **2.4.Klinička slika JIA**

Najčešći simptom u kliničkoj prezentaciji JIA je artritis koji može zahvatiti jedan ili više zglobova, ovisno o tipu JIA te kroz tijek bolesti može zahvatiti različite zglobove. Artritični zglob pokazuje sve znakove upale, poput otekline, eritema, topline, boli i gubitka funkcije. Djeca s JIA obično se ne žale na bol u mirovanju, ali aktivno ili pasivno kretanje izaziva bol, a osjetljivost zglobova obično je maksimalna na liniji zgloba ili neposredno iznad hipertrofirane, upaljene sinovije. Jutarnja ukočenost i ukočenost nakon duže neaktivnosti uobičajene su manifestacije JIA, ali s obzirom na dob, djeca rijetko opisuju te simptome te umjesto toga odbijaju koristiti zahvaćeni zglob (43,44).

JIA može utjecati na bilo koji zglob, ali veliki zglobovi su češće zahvaćeni od manjih zglobova, osim kod poliartikularnog tipa koji zahvaća male zglobove šaka i stopala. Nerijetko je zahvaćena i vratna kralježnica i to najčešće u vidu atlantoaksijalne subluksacije ili skolioze. Oligoartikularni tip zahvaća do 4 zgloba pri čemu su zglobovi koljena uglavnom zahvaćeni, a zatim gležnjevi, a gotovo nikad kukovi. Poliartikularni tip zahvaća 5 ili više zglobova tijekom prvih 6 mjeseci bolesti, a iako je najčešće simetričan i obično zahvaća velike i male zglobove šaka i stopala, može biti zahvaćen i aksijalni kostur, uključujući vratnu kralježnicu i temporomandibularne zglobove (43,44,45).



*Slika 2 - artritis desnog koljena, preuzeto sa [https://www.physio-pedia.com/Juvenile Rheumatoid Arthritis](https://www.physio-pedia.com/Juvenile_Rheumatoid_Arthritis)*

Sistemska JIA može prethoditi artritisu tjednima i mjesecima ili rijetko godinama, odnosno najčešće se primarno razvija groznica i karakterističan osip, a kasnije artritis zahvaća velike i male zglobove. Najistaknutija značajka sistemske JIA je povišena tjelesna temperatura koja obično raste do 39 °C ili više, nekoliko puta dnevno nakon čega slijedi povratak na normalnu temperaturu. Povišenu tjelesnu temperaturu gotovo uvijek prati specifičan osip, koji je prolazan te obično dolazi i odlazi s skokovima tjelesne temperature i sastoji se od diskretnih, ograničenih, ružičastocrvenih mrlja koje mogu biti okružene blijedim prstenom. Osip je najčešće na trupu i proksimalnim ekstremitetima, uključujući pazušne i ingvinalne dijelove, ali se može razviti i na licu, dlanovima ili tabanima, a ima tendenciju migriranja (45,46).



*Slika 3 - osip karakterističan za sistemska JIA, preuzeto sa [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-96929-9\\_13](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-96929-9_13)*



Perikarditis i perikardni izljevi također su česti kod djece sa sistemskim tipom JIA te mogu prethoditi razvoju artritisa ili se mogu pojaviti u bilo koje vrijeme tijekom bolesti, a obično su popraćeni sustavnim pogoršanjem bolesti. Većina perikardnih izljeva je asimptomatska, iako neka djeca razviju dispneju ili prekordijalnu bol koja se može prenijeti na leđa, ramena ili vrat. U mnogim slučajevima perikardijalni izljevi razvijaju se podmuklo i nisu nužno popraćeni elektrokardiografskim promjenama. Fizičkim pregledom pacijenata može se otkriti smanjeni srčani ton, tahikardija, kardiomegalija i trljanje perikarda, obično na lijevoj donjoj granici prsne kosti. Druga karakteristika sistemskog JIA je povećanje limfnih čvorova i slezene, bilo pojedinačno ili u kombinaciji. Izražena simetrična limfadenopatija osobito je česta u prednjim vratnim, aksilarnim i ingvinalnim područjima te može uzrokovati bolove u trbuhu ili nadutost (45,46).

Kronični, prednji, negranulomatozni uveitis razvija se kod 20% pacijenata s oligoartikularnim tipom i 10% pacijenata s poliarтикуlarnim tipom, a jedini poznati čimbenik rizika je pozitivan ANA test (47,48). Početak kroničnog uveitisa obično je podmukao i često potpuno asimptomatičan, iako do polovice zahvaćene djece ima simptome koji se mogu pripisati uveitisu poput boli, crvenila, glavobolje, fotofobije i promjene vida. Uveitis može biti prisutan u vrijeme postavljanja dijagnoze, može se razviti tijekom napredovanja bolesti ili može biti početna manifestacija. Najraniji znakovi uveitisa pri pregledu s prorezom svjetiljke su prisutnost upalnih stanica i povećana koncentracija proteina u vodenoj masi prednje očne komore, a kasnije u tijeku bolesti može se razviti taloženje upalnih stanica na unutarnjoj površini rožnice (47,48).



Slika 4 - uveitis, preuzeto sa <https://entokey.com/uveitis-2/>

## 2.5. Dijagnostika JIA

Dijagnoza JIA temelji se na kliničkim kriterijima, a zbog podmuklog tijeka bolesti postavljanje točne dijagnoze je često otežano. S obzirom da ne postoje točni i specifični laboratorijski nalazi koji bi mogli potvrditi dijagnozu, isti se provode kao pomoć u diferencijalnoj dijagnostici i klasifikaciji tipa JIA (49).

Prema Američkom koledžu za reumatologiju, liječnici specijalisti pri postavljanju dijagnoze JIA trebaju se koristiti dostupnim resursima kako bi procijenili:

- dužinu trajanja jutarnje ukočenosti;
- razinu boli putem vizualne analogne ljestvice (VAS skala boli),
- razinu zdravlja putem Upitnika za procjenu zdravlja djece (CHAQ - eng. *Childhood health assessment questionnaire*),
- broj zglobova s aktivnim artritismom i broj zglobova s ograničenjem kretanja,
- 4 laboratorijske procjene (brzina sedimentacije eritrocita, hematokrit, bijela krvna zrnca i trombociti (50).

Nakon postavljene dijagnoze, za praćenje pacijenata s JIA-om i evaluaciju primijenjenih terapijskih intervencija, Američki koledž za reumatologiju preporuča praćenje aktivnosti bolesti kroz nekoliko parametara kako bi se ustanovila aktivnost bolesti. Parametri koji označavaju neaktivnost bolesti su izostanak artritisa na svim zglobovima, izostanak vrućice, osipa, serositisa, splenomegalije ili generalizirane limfadenopatije koje se mogu pripisati JIA, izostanak uveitisa, razina ESR-a ili CRP-a unutar normalnih granica ili ako je povišena, ne može se pripisati JIA-u, globalna procjena najboljeg mogućeg stupnja aktivnosti bolesti na korištenoj ljestvici od strane liječnika i trajanje jutarnje ukočenosti  $\leq 15$  minuta (50).

Iako su s godinama osmišljeni mnogi različiti instrumenti za mjerenje aktivnosti, Ocjena aktivnosti juvenilnog artritisa (JADAS) i Upitnik za procjenu zdravlja djece (CHAQ) se najviše koriste u rutinskoj praksi. JADAS (eng. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*) je osmišljen 2009. godine te je u kliničkoj primjeni široko priznat kao kvalitetan alat za procjenu aktivnosti JIA. JADAS se sastoji od četiri stavke: broj zahvaćenih zglobova, globalna procjena liječnika o aktivnosti bolesti, procjena pacijenta/roditelja o aktivnosti bolesti te brzinu sedimentacije eritrocita kao upalni marker, a kao alternativni marker upale predložen je C-reaktivni protein (CRP) (51).

Upitnik za procjenu zdravlja djece (CHAQ) prvi put je objavljen 1994. godine, a prilagođen je iz Stanfordskog upitnika za procjenu zdravlja koji procjenjuje zdravlje kroz četiri

dimenzije: invaliditet, nelagodu i bol, nuspojave lijekova i troškove. Razina invaliditeta procjenjuje se kroz kategorije odijevanja, hranjenja, hodanja, higijene, držanja i aktivnosti, dok se nelagoda i bol procjenjuju prisutnošću i intenzitetom (52).

## **2.6.Liječenje JIA**

Upala zahvaćenih zglobova značajno ograničava samostalnost i funkcionalnost djece u svakodnevnom životu i razvoju, stoga je imperativ liječenja JIA maksimalno očuvati funkcionalnost zglobova i prevenirati moguće komplikacije. Osim komplikacija povezanih sa zglobovima, kod neliječenih pacijenata mogle bi se razviti mnoge druge komplikacije uključujući zaostajanje u rastu, uveitis, sljepoću i MAS opasnu po život (53). No, pri farmakološkim terapijskim intervencijama nužno je uzeti u obzir i štetne učinke lijekova koje mogu uključivati osteoporozu, usporavanje rasta uzrokovano glukokortikoidima i sl. Liječenje JIA treba uključivati protuupalne i imunomodulatorne lijekove u kombinaciji s fizikalnom i radnom terapijom, uz eventualnu povremenom potrebom za operativnim liječenjem, nutritivnu potporu i psihosocijalno i edukativno partnerstvo s pacijentima i roditeljima. Roditelje treba educirati o dobrobitima primjerene prehrane te dodatka kalcija i vitamina D, čija je učinkovitost dokazana studijama (54).

Cilj liječenja trebao bi biti višedimenzionalan: kontrolirati bol, očuvati opseg pokreta te snagu i funkcionalnost mišića, potaknuti remisiju bolesti, prevenirati i liječiti komplikacije i olakšati normalan tjelesni i psihosocijalni razvoj. Terapijske intervencije trebale bi se prilagođavati svaka 3 mjeseca, sve dok se ne postigne krajnji cilj liječenja, a aktivnost bolesti također treba redovito procjenjivati, otprilike svakih 1-6 mjeseci (53).

### **2.6.1. Farmakološko liječenje**

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID – eng. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs*) najčešće su prvi korišteni oblik liječenja, a ibuprofen, indometacin, tolmetin i naproksen najčešće su korišteni. Glavni učinci NSAID-a su protuupalni i analgetski učinak s brzim odgovorom na liječenje koji nastupa već u prvih 3 dana, zbog čega predstavlja prvi, ali i subjektivno najtraženiji oblik liječenja (53,55). No, nužno je uzeti u obzir i činjenicu da u SAD-u 9% predoziranja adolescenata opada na prekomjernu konzumaciju istog (56). Prema godišnjem izvješću Nacionalnog sustava podataka o otrovima Američkog udruženja centara za kontrolu trovanja iz 2016. godine, analgetici su najčešća vrsta lijekova povezana s

predoziranjem odraslih (11,2%) i treća najčešća među djecom (9,2%), a od ukupne stope predoziranja analgeticima, 29% čini isključiva konzumacija ibuprofena (57). Najčešće je unos lijekova kod djece i adolescenata s JIA-om pod izravnom kontrolom roditelja, no važno je djeci i roditeljima objasniti moguće posljedice prekomjerne konzumacije ibuprofena, kako ne bi u razdobljima iznimne upale i bolnosti zglobova, s ciljem analgezije, došlo do predoziranja.

Terapeutski učinci ibuprofena nastaju zbog sprječavanja arahidonske kiseline da se veže na receptore i pretvori u različite prostaglandine koji izazivaju upalu i preosjetljivost živčanih vlakana. Ibuprofen također djeluje na termoregulacijski centar hipotalamusa te na taj način snižava tjelesnu temperaturu, što je posebno važno kod sistemskog JIA. Štetni učinci ibuprofena nastaju zbog inhibicije određenih enzima koji reguliraju protok krvi i proizvodnju bikarbonata u želucu, što dovodi do oštećenje integriteta želučane sluznice. Intramukozne hemoragije javljaju se unutar nekoliko sati nakon uzimanja svih nesteroidnih protuupalnih lijekova, a uz dugoročnu upotrebu, mogu napredovati do erozije sluznice (58,59). Ozbiljnost štetnih učinaka ibuprofena na probavni sustav može varirati od dispepsije do po život opasnog krvarenja u gornjem dijelu probavnog trakta, a najčešći simptomi uključuju mučninu, povraćanje, povraćanje krvi, dispeptičke simptome i bol u trbuhu te predstavljaju kontraindikaciju za nastavak liječenja (60).

Zbog navedenih štetnih učinaka na organizam, liječenje isključivo NSAID-ima se preporučuje samo kao kratkotrajni prvi oblik liječenja, kod pacijenata koji zadovoljavaju uvijete za isto. Prema studiji iz 2018. godine, monoterapija s NSAID-ima može postići značajan terapijski učinak kod pacijenata sa sistemskim JIA, mlađim od 8 godina u trenutku javljanja simptoma, kod kojih je zahvaćeno manje od 5 zglobova i vrijednosti CRP-a su manje od 13 mg/dL. Studija je dokazala kako liječenje isključivo NSAID-ima kod djece koja ne zadovoljavaju navedene kriterije, ne dovodi do zadovoljavajućih rezultata (61).

Nekadašnji “piramidni pristup” korišten za liječenje JIA i RA, posvećivao je velik prostor NSAID-ima i drugim analgeticima, no trenutačno, kako postoji veća svijest o dugoročnom tijeku i ishodu bolesti te potrebi za poboljšanom kontrolom, suvremene preporuke daju manji naglasak na NSAID. Konkretno, omjer relativne koristi i nuspojava NSAID-a prilično je nizak u liječenju JIA, osobito u usporedbi s novim biološkim lijekovima koji su sada dostupni (62).

Kortikosteroidi ili glukokortikoidni lijekovi dokazano dovode do najjačeg protuupalnog djelovanja, no upotreba istih je ograničena zbog čestih nuspojava. Terapija kortikosteroidima tradicionalno je liječenje pacijenata sa sistemskim JIA koji imaju sistemske manifestacije, a obično se započinje ubrzo nakon postavljene dijagnoze jer je brz početak nužan za stabilizaciju bolesti. Primjena niske doze prednizona može se razmatrati za postizanje brze kontrole bolesti

kod pacijenata s teškim poliartritisom otpornim na druge terapije ili dok se čeka potpuni terapijski učinak nedavno započetog liječenja drugim metodama. Opći cilj terapije kortikosteroidima je ograničiti primjenu na minimalno potrebnu dozu za postizanje kontrole bolesti, a zatim postupno smanjivati dozu sve dok se ne postigne minimalna razina dovoljna za održavanje mirovanja bolesti tijekom dužeg vremena. Visoka intravenska doza metilprednizolona ponekad se koristi za liječenje najtežih ili akutnih manifestacija bolesti sistemskog JIA, no najčešće se primjenjuju intraartikularne injekcije (63).

Intraartikularna primjena kortikosteroida kod djece prvi put je zabilježena 1979. godine, a prvu procjenu iste u liječenju artritisa kod djece proveli su Allen i sur. u 1986. godine (64). U navedenoj studiji je sudjelovalo 40 ispitanika te su u ukupno 53 koljena ubrizgani kortikosteroidi. Klinički odgovor je procjenjivan nakon 6, 12 i 24 mjeseci te su sva ispitanici dobro reagirali na liječenje, sa stopom relapsa od 36,7% (64). Lokalna injekcijska terapija najčešće se koristi za liječenje oligoartritisa, ali strategija izvođenja višestrukih injekcija za poticanje remisije bolesti, uz istovremeno započinjanje terapije biološkim lijekovima, također je predložena za djecu s poliartritisom JIA. Primjena kortikosteroida povezana je s potencijalno štetnim učincima, od kojih neki mogu biti nepovratni, što naglašava potrebu promišljene i dozirane uporabe ovih lijekova i pažljivog praćenja njihove toksičnosti (65). Kortikosteroidi mogu imati daleko više nuspojava od NSAID-a te mogu utjecati na gotovo svaku vrstu tkiva i organa u tijelu. Kortikosteroidi mogu ometati djetetov normalan rast i mogu uzrokovati nuspojave kao što su okruglo lice, dijabetes, hipertenzija, oslabljene kosti i povećana osjetljivost na infekcije. Cleary i suradnici su izvijestili da višestruka intraartikularna primjena kortikosteroida, u 10 ili više zglobova, rezultira dovoljnom sistemskom apsorpcijom za stvaranje Cushingovog izgleda. Kliničke značajke Cushingovog sindroma mogu uključivati lice u obliku mjeseca, centripetalnu adipoziju, nakupljanje supraklavikularnog masnog jastučića, modrice, strije i proksimalnu miopatiju, ali nuspojave također mogu biti subkliničke ili se preklapati s onima drugih medicinskih stanja (66).

Dakle, u prošlosti je terapija JIA ovisila o NSAID-ima, tradicionalnim antireumatskim lijekovima koji modificiraju bolest (DMARD – eng. *Disease-modifying antirheumatic drugs*) kao što su metotreksat i sulfasalazin te prednizon. Međutim, što je više zglobova zahvaćeno ili što su ozbiljniji sistemski simptomi, to su potrebne veće količine imunosupresiva i veće su i nuspojave liječenja. Nedavni razvoj bioloških terapija, koji selektivno blokiraju specifične ciljeve upalnog puta, revolucionirao je liječenje JIA. Biološki agensi se ne koriste samo za refraktorne slučajeve artritisa, već su postali i terapija prve linije za određene vrste JIA. Odnosno, kroz posljednjih 15 godina, napredak biološke terapije ili imunoterapije doveo je do

uspješnijeg liječenja JIA, bolje kontrole bolesti te prevencije dugotrajnih oštećenja koje mogu ograničiti tjelesni razvoj i narušiti kvalitetu života. Prije biološke terapije, otprilike 25% pacijenata s poliarтикуlarnim JIA imalo je nepovratna oštećenja zglobova, kao i 50% pacijenata sa sistemskim tipom JIA (67).

**Tablica 1.** prikazuje najčešće korištene biološke lijekove za liječenje JIA prema pojedinom tipu, mehanizam djelovanja i korištene doze te najčešće nuspojave (67-73).

<b>NAZIV LIJEKA (tip JIA)</b>	<b>DJELOVANJE I DOZA</b>	<b>NUSPOJAVE</b>
etanercept (poliarтикуlarni JIA)	fuzijski protein koji se veže na topljivi TNF $\alpha$ , smanjuje potpisivanje posredovano TNF receptorima (0,8 mg/kg/tjedan)	lokalna reakcija na mjestu ubrizgavanja
infiximab (juvenilni psorijatični artritis i uveitis)	himerno monoklonsko antitijelo koje ima visok afinitet prema TNF $\alpha$ , veže se i za membranu TNF $\alpha$ (3-6 mg/kg/4-8 tjedana)	blage infekcije gornjeg dišnog sustava
adalimumab (oligoartikularni JIA)	potpuno humanizirano monoklonsko protutijelo koje se veže na TNF $\alpha$ (24 mg/m <sup>2</sup> /15 dana)	blage infekcije
anakinra (sistemski JIA)	rekombinantni antagonist humanog receptora IL-1 (2-10 mg/kg/dan)	povremeno bol zbog injekcije i lokalne reakcije
canakinumab (sistemski JIA)	potpuno humanizirano monoklonsko protutijelo koje se specifično veže za IL-1 $\beta$ (4 mg/kg/svakih 4-8 tjedana)	lokalne reakcije na mjestu ubrizgavanja, blage infekcije
tocilizumab (sistemski JIA, poliarтикуlarni JIA)	rekombinantno monoklonsko protutijelo koje se veže na IL-6 receptor (12 mg/kg/2-4 tjedna)	blage infekcije
abatacept (poliarтикуlarni JIA)	rekombinantni fuzijski protein koji snižava stimulaciju T-stanica, što	blage infekcije

	dovodi do smanjene aktivacije B-stanica i makrofaga (10 mg/kg/mjesečno)	
rituksimab (ograničeni podaci o primjeni kod JIA)	ljudsko monoklonsko protutijelo koje povećava apoptozu B-stanica i smanjuje zrele B-stanice (375 mg/m <sup>2</sup> za tri ili četiri doze)	obavezno cijepljene za inkapsulirane bakterije

Era biološke terapije uvelike je promijenila liječenje i ishode JIA, a inhibitori TNF- $\alpha$  su najčešće istraživani u liječenju JIA. TNF- $\alpha$  je izrazito proupalni citokin uključen u patogenezu brojnih autoimunih bolesti, a primjena 3 različita TNF inhibitora — etanercepta, infliximaba i adalimumaba najčešće je istraživana kod djece s JIA (8,74). TNF inhibitori preporučuju se kao terapija druge ili treće linije, nakon najmanje 3 mjeseca uzimanja metotreksata za pacijente s kontinuiranom aktivnom bolešću u oligoartikularnom ili poliartikularnom JIA. TNF inhibitori se ne preporučuju ni u jednom od konsenzusnih planova liječenja novonastalom sistemskog JIA, iako mogu biti indicirani ako pacijenti imaju refraktornu bolest s aktivnim artritismom (75).

Tynjala i suradnici proveli su 2011. godine randomizirano kliničko ispitivanje uspoređujući tri skupine liječenja: infliximab i metotreksat; samo metotreksat; i metotreksat, sulfasalazin i hidroksiklorokin. Rezultati su dokazali statistički značajnu razliku u postizanju neaktivne kliničke slike u skupini koja je primala infliximab (76). Slična studija Wallacea i suradnika objavljena 2012. godine, usporedila je metotreksat, etanercept i prednizolon s metotreksatom u kontroliranoj studiji koja je uključila pacijente s poliartikularnim JIA. Iako nisu pronađene statistički značajne razlike nakon 6 mjeseci, rezultati su dokazali bolju stopu odgovora, odnosno klinički neaktivnu bolest, u skupini koja je primala TNF inhibitor (40 %) u usporedbi sa skupinom koja je primala samo metotreksat (23 %) (77).

Zabrinutost za sigurnost primjene TNF inhibitora prvenstveno je povezana s njihovim imunosupresivnim učincima. Pacijenti su pod povećanim rizikom od infekcija i reaktivacije tuberkuloze, stoga je preporuka provesti probir pacijenata s obzirom na tuberkulozu prije početka liječenja ili pri prelasku na novo liječenje. Ostale potencijalne nuspojave uključuju povećani rizik za demijelinizirajuću bolest, leukocitoklastični vaskulitis i lijekom inducirani lupus (78). U istraživanjima se spominje i povećani rizik od maligniteta, što je potaknulo Upravu za hranu i lijekove (FDA – eng. *Food and Drug Administration*) da doda upozorenje „crne kutije“ navedenoj skupini lijekova 2009. godine. Međutim, studija objavljena u „Arthritis

& Rheumatism“ 2012. godine, dokazala je da nema povezanosti upotrebe bioloških lijekova kod djece s JIA s razvojem raka (79).

### **2.6.2. Fizikalna terapija**

Fizikalna terapija se kod djece s JIA provodi s ciljem održavanja opsega pokreta zahvaćenih zglobova, smanjenja boli i otekline, promicanja protuupalnog djelovanja, relaksacije miškulature i održavanja normalnog rasta i razvoja. Primjena procedura fizikalne terapije kod djece s JIA može biti otežana zbog bolnosti zglobova i nesuradljivosti djeteta koje nastoji izbjeći kretanje zglobova zbog boli, stoga treba primijeniti terapijske intervencije prema trenutnom stanju. Važno je da dijete ostane aktivno i uključeno u sport i aktivnosti sa svojim vršnjacima i prijateljima, stoga bi roditelji trebali poticati uključenost tijekom razdoblja remisije te omogućiti odmaranje i terapiju za smanjenje simptoma tijekom razdoblja aktivnosti JIA. Redovita tjelesna aktivnost pomaže u održavanju opsega pokreta u zahvaćenim zglobovima, održavanju snage i funkcionalnosti, a neke terapijske procedure mogu čak pomoći i u smanjenju simptoma (80).

Provedeno je nekoliko istraživanja s ciljem procjene najučinkovitijeg oblika kineziterapije za djecu s JIA (81,82,83), ali nije u potpunosti jasno ni dokazano koji oblik ni doza najbolje promiče zdravlje kostiju i mišića. Kod djece s JIA, održavanje strukture kostiju može biti otežano kombiniranim učincima upalnih citokina, terapije glukokortikoidima, niske mišićne mase i tjelesne neaktivnosti. Kao rezultat toga, djeca s JIA imaju dvostruko veću vjerojatnost za nisku površinsku mineralnu gustoću kostiju u usporedbi sa svojim zdravim vršnjacima, kao i nedostatak u strukturi i snazi kostiju (84). Također, navedeni koštani deficiti povezani su s 1,5-3 puta većim rizikom od prijeloma kod djece s JIA (85).

Trenutna istraživanja sugeriraju da kineziterapija može poboljšati fizičku i funkcionalnu sposobnost, kvalitetu života te smanjiti bol kod djece s JIA (82,86). Cochrane studija iz 2008. godine uključila je ukupno 212 ispitanika kroz 3 studije, a sve uključene studije ispunjavale su najmanje sedam od 10 metodoloških kriterija. Podaci o ishodu bili su homogeni i objedinjeni su u meta-analizi, a uključivali su funkcionalna sposobnost, kvalitetu života i aerobni kapacitet. Rezultati studija su dokazali napredak u svim navedenim sposobnostima nakon provođenja programa kineziterapije, no iako nijedna nije bila statistički značajna, sve uključene studije bile su dosljedne u pogledu izostanka štetnih učinaka kineziterapije (87).



Dokazano je da tjelovježba može imati izravan učinak, ne samo na funkcionalnu sposobnost i održavanje zglobova, već i na patogenezu autoimunih bolesti jer ublažava kroničnu sistemsku upalu niskog stupnja (88). Nakon tjelesne aktivnosti različitog intenziteta i trajanja, razine kalprotektina u plazmi kod zdravih odraslih osoba rastu stopom između 3,4 puta (klasičan ergospirometrijski test) i 96,3 puta (maraton) (89). Iako je IL-6 poznat kao snažan proupalni signal, uključen u patologiju JIA, prolazni porast cirkulirajućeg IL-6 tijekom vježbanja ima protuupalne učinke. Osim toga, IL-6 koji se oslobađa iz kontrakcije mišića djeluje na hormonski sustav, na način da mobilizira izvanstanične supstrate ili inhibira proizvodnju TNF- $\alpha$  niske razine što znači da dovodi do protuupalnog djelovanja (90).

Međutim, s obzirom da JIA zahvaća djecu, svakodnevno vježbanje može biti otežano nezainteresiranošću i gubitkom koncentracije pri provođenju istog. Longitudinalna studija koja je proučavala roditelje pacijenata s JIA u Dječjoj bolnici u Montrealu i Dječjoj bolnici u Vancouveru, procjenjivala je pridržavanje modaliteta liječenja kroz upitnik za izvješće o privrženosti roditelja. Ishodi su procjenjivani kroz aktivni broj zglobova, bol, funkcionalni rezultat djeteta na upitniku za procjenu zdravlja djece, ocjenu kvalitete života na upitniku kvalitete života juvenilnog artritisa i globalni dojam roditelja o cjelokupnoj dobrobiti. Umjereno pridržavanje pri korištenju lijekova povezano je s manjim brojem aktivnih zglobova, a umjereno pridržavanje svakodnevne tjelovježbe povezano je s boljim funkcionalnim rezultatom i manjom razinom boli tijekom prošlog tjedna. Autori su zaključili da pridržavanje redovitog modaliteta liječenja, osobito dugotrajnijeg tretmana vježbanja, predstavlja izazov za djecu i roditelje (91).

Krioterapija ili primjena hladnih agensa, na upalom zahvaćene zglobove djeluje analgetski i protuupalno. Led se može primijeniti na zahvaćene zglobove putem obloga ili ledenih kupki, a potrebno je educirati roditelje na koji način da provode isto kako bi se postigao najbolji učinak. Krioterapija dovodi do vazokonstrikcije krvnih žila u zahvaćenom području te se usporava protok krvi i osjet boli, a posljedično dolazi do vazodilatacije i ubrzanja protoka i metabolizma stanica što može pomoći u smanjenju upale (92,93).

Transkutana električna stimulacija živaca (TENS) je terapija koja koristi niskonaponsku električnu struju za ublažavanje boli i može se primjenjivati na području zahvaćenih zglobova. Postoje dvije teorije kojima se nastoji objasniti kako funkcionira TENS: električna struja stimulira živčane stanice koje blokiraju prijenos signala boli, dok druga teorija navodi da stimulacija živaca podiže razinu endorfina, prirodne kemikalije za ublažavanje boli u tijelu (94).

### 3. ZAKLJUČAK

Juvenilni idiopatski artritis najčešća je kronična reumatska bolest nepoznate etiologije u dječjoj dobi i ukoliko se adekvatno ne liječi, može dovesti do dugoročnih posljedica. Komplikacije mogu varirati od usporavanja rasta i osteoporoze kao posljedica različitih lijekova, do narušene kvalitete života uslijed smanjene funkcionalnosti zglobova, što može utjecati na pokretljivost i samostalnost u aktivnostima svakodnevnog života.

Primarni ciljevi liječenja su smanjenje aktivne upale, normalizacija funkcije zglobova, očuvanje normalnog rasta i sprječavanje dugotrajnih oštećenja zglobova. Pojavom novih terapijskih sredstava tijekom posljednjih 15 godina došlo je do značajnog poboljšanja u liječenju juvenilnog idiopatskog artritisa i dugoročnog ishoda bolesti. Liječenje pacijenata s juvenilnim idiopatskim artritisom zahtijeva multidisciplinarni pristup, uključujući iskusnog dječjeg reumatologa, oftalmologa, ortopeda, dječjeg psihijatra i fizioterapeuta.

Kroz pregled dostupne literature, naglašava se potreba za dugoročnijim istraživanjima koja bi dokazala kvalitetu liječenja tijekom nekoliko desetljeća te eventualnu povezanost s drugim autoimunim bolestima u odrasloj dobi. Također, dugotrajnija istraživanja mogla bi dokazati eventualne dugoročne nuspojave biološke terapije, što bi roditeljima uvelike olakšalo odluku o izboru liječenja za svoje dijete.

## 4. SAŽETAK

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je kronična upalna reumatska bolest, nepoznate etiologije koja se javlja u djetinjstvu, odnosno prije dobi od 16 godina, a karakterizira ju artritis koji traje duže od 6 tjedana. Međunarodna liga udruga za reumatologiju navodi kako JIA uključuje sistemski artritis, oligoartritis, poliartritis, psorijatični artritis, artritis povezan s entezitisom i nediferencirani artritis. Približna godišnja incidencija JIA na globalnoj razini je 8 na 100 000 djece, iako neke studije dokazuju kako se prevalencija kreće od 15 do 150 na 100 000 djece, ovisno o geografskoj regiji koja je istraživana i primijenjenoj metodologiji. Točan uzrok JIA još uvijek je nepoznat, a najprihvatljivija teorija je kombinacija imunogenih mehanizama, različitih genetskih čimbenika i čimbenike okoliša. Infekcije, stres ili trauma smatraju se najodgovornijim etiološkim čimbenicima koji uzrokuju odgovor imunološkog sustava. Najčešći simptom u kliničkoj prezentaciji JIA je artritis koji može zahvatiti jedan ili više zglobova. Artritični zglob pokazuje sve znakove upale, poput otekline, eritema, topline, boli i gubitka funkcije. Perikarditis i perikardni izljevi česte su komplikacije kod djece sa sistemskim tipom JIA, dok se uveitis razvija se kod 20% pacijenata s oligoartikularnim tipom i 10% pacijenata s poliartikularnim tipom. Dijagnoza JIA temelji se na kliničkim kriterijima, a zbog podmaklog tijeka bolesti postavljanje točne dijagnoze je često otežano. Imperativ liječenja JIA je maksimalno očuvati funkcionalnost zglobova i prevenirati moguće komplikacije, no pri farmakološkim terapijskim intervencijama nužno je uzeti u obzir i štetne učinke lijekova koje mogu uključivati osteoporozu, usporavanje rasta, infekcije i sl. Nesteroidni protuupalni lijekovi najčešće su prvi korišteni oblik liječenja, no zbog svojih štetnih učinaka, preporučuju se samo kao kratkotrajni prvi oblik liječenja. Kortikosteroidi ili glukokortikoidni lijekovi dokazano dovode do najjačeg protuupalnog djelovanja kada se primjenjuju intraartikularno. Kroz posljednjih 15 godina, napredak biološke terapije ili imunoterapije doveo je do uspješnijeg liječenja JIA, bolje kontrole bolesti te prevencije dugotrajnih oštećenja koje mogu ograničiti tjelesni razvoj i narušiti kvalitetu života. Inhibitori TNF- $\alpha$  su najčešće istraživani u liječenju JIA, točnije etanercepta, infliximaba i adalimumaba. Fizikalna terapija se kod djece s JIA provodi s ciljem održavanja opsega pokreta zahvaćenih zglobova, smanjenja boli i otekline, promicanja protuupalnog djelovanja, relaksacije miškulature i održavanja normalnog rasta i razvoja.

**Ključne riječi:** juvenilni idiopatski artritis, artritis, djeca, kortikosteroidi, biološka terapija, fizikalna terapija

## 5. SUMMARY

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a chronic inflammatory rheumatic disease, of unknown etiology that occurs in childhood or before the age of 16 and is characterized by arthritis that lasts longer than 6 weeks. The International League of Rheumatology Associations states that JIA includes systemic arthritis, oligoarthritis, polyarthritis, psoriatic arthritis, enthesitis-associated arthritis, and undifferentiated arthritis. The approximate annual incidence of JIA globally is 8 per 100,000 children, although some studies prove that the prevalence ranges from 15 to 150 per 100,000 children, depending on the geographical region being researched and the methodology applied. The exact cause of JIA is still unknown, and the most plausible theory is a combination of immunogenic mechanisms, different genetic factors, and environmental factors. Infections, stress, or trauma are considered to be the most responsible etiological factors that cause the immune system to respond. The most common symptom in the clinical presentation of JIA is arthritis, which can affect one or more joints. The arthritic joint shows all the signs of inflammation, such as swelling, erythema, heat, pain, and loss of function. Pericarditis and pericardial effusions are common complications in children with systemic JIA type, while uveitis develops in 20% of patients with oligoarticular type and 10% of patients with polyarticular type. The diagnosis of JIA is based on clinical criteria, and due to the insidious course of the disease, making an accurate diagnosis is often difficult. The imperative of JIA treatment is to preserve the functionality of the joints and prevent possible complications, but in pharmacological therapeutic interventions it is necessary to consider the harmful effects of drugs that may include osteoporosis, growth retardation, infection, etc. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs due to their harmful effects, they are recommended only as a short-term first form of treatment. Corticosteroids or glucocorticoid drugs have been shown to have the strongest anti-inflammatory effect when administered intraarticularly. Over the past 15 years, advances in biologic therapy or immunotherapy have led to more successful treatment of JIA, better disease control, and prevention of long-term damage that can limit physical development and impair quality of life. TNF- $\alpha$  inhibitors have been most investigated in the treatment of JIA, specifically etanercept, infliximab, and adalimumab. Physical therapy in children with JIA is performed with the aim of maintaining the range of motion of the affected joints, reducing pain, and swelling, promoting anti-inflammatory action, relaxing the muscles, and maintaining normal growth and development.

**Key words:** juvenile idiopathic arthritis, arthritis, children, corticosteroids, biological therapy, physical therapy

## 6. LITERATURA

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390-2.
2. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine.* 2014;81(2):112-7.
3. Grom AA, et al. Juvenile idiopathic arthritis: Epidemiology and immunopathogenesis. Until today., dostupno na <https://www.uptodate.com/contents/juvenile-idiopathic-arthritis-epidemiology-and-immunopathogenesis> , pristupljeno 20.05.2021.
4. Arthritis Foundation, Arthritis By the Numbers. 2019; v3; 4100.17.10445
5. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Med J.* 2017;34(2):90-101.
6. Eisenstein EM, Berkun Y. Diagnosis and classification of juvenile idiopathic arthritis. *J Autoimmun.* 2014;48-49:31-3.
7. Kumar S. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Management. *Indian J Pediatr.* 2016;83(4):322-7.
8. T, Nigrovic PA, Onel K, Prahalad S, Schneider R, Stoll ML, Angeles-Han S, Milojevic D, Schikler KN, Vehe RK, Weiss JE, Weiss P, Ilowite NT, Wallace CA; Juvenile Idiopathic Arthritis Disease-specific Research Committee of Childhood Arthritis Rheumatology and Research Alliance. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(7):1001-10.
9. Ross E, Petty RML, Lucy R, Wedderburn. Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology.* Elsevier Saunders Company; 2016. pp. 188–284.
10. Demirkaya E, Ozen S, Bilginer Y, Ayaz NA, Makay BB, Unsal E, Erguven M, Poyrazoglu H, Kasapçopur O, Gok F, Akman S, Balat A, Cavkaytar O, Kaya B, Duzova A, Ozaltin F, Topaloglu R, Besbas N, Bakkaloglu A, Arisoy N, Ozdogan H, Bakkaloglu S, Turker T. The distribution of juvenile idiopathic arthritis in the eastern

- Mediterranean: results from the registry of the Turkish Paediatric Rheumatology Association. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1):111-6.
11. Lovell DJ, Brunner HI, Reiff AO, Jung L, Jarosova K, Němcová D, Mouy R, Sandborg C, Bohnsack JF, Elewaut D, Gabriel C, Higgins G, Kone-Paut I, Jones OY, Vargová V, Chalom E, Wouters C, Lagunes I, Song Y, Martini A, Ruperto N. Long-term outcomes in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis receiving adalimumab with or without methotrexate. *RMD Open*. 2020;6(2)
  12. Adrovic A, Barut K, Sahin S, Kasapcopur O. Juvenile Spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(8):55.
  13. Ravelli A, Consolaro A, Schiappapietra B, Martini A. The conundrum of juvenile psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Sep-Oct;33(5 Suppl 93):S40-3.
  14. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2011; 18;377(9783):2138-49.
  15. Pardeo M, Bracaglia C, De Benedetti F. Systemic juvenile idiopathic arthritis: New insights into pathogenesis and cytokine directed therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(4):505-16.
  16. Glerup M, Herlin T, Twilt M. Remission rate is not dependent on the presence of antinuclear antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2017 ;36(3):671-76.
  17. Hügler B, Hinze C, Lainka E, Fischer N, Haas JP. Development of positive antinuclear antibodies and rheumatoid factor in systemic juvenile idiopathic arthritis points toward an autoimmune phenotype later in the disease course. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12:28.
  18. Oberle EJ, Harris JG, Verbsky JW. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis - epidemiology and management approaches. *Clin Epidemiol*. 2014;6:379-93.
  19. Asproudis I, Katsanos A, Kozeis N, Tantou A, Konstas AG. Update on the Treatment of Uveitis in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Review. *Adv Ther*. 2017;34(12):2558-65.
  20. Tiwari V, Jandu JS, Bergman MJ. Rheumatoid Factor. 2020 Jul 27. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021–.
  21. Berntson L, Nordal E, Fasth A, Aalto K, Herlin T, Nielsen S, Rygg M, Zak M, Rönnelid J; Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology (NoSPeR). Anti-type II collagen antibodies, anti-CCP, IgA RF and IgM RF are associated with joint damage, assessed

- eight years after onset of juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12:22.
22. Hinks A, Marion MC, Cobb J, Comeau ME, Sudman M, Ainsworth HC, Bowes J; Juvenile Idiopathic Arthritis Consortium for ImmunoChip, Becker ML, Bohnsack JF, Haas JP, Lovell DJ, Mellins ED, Nelson JL, Nordal E, Punaro M, Reed AM, Rose CD, Rosenberg AM, Rygg M, Smith SL, Stevens AM, Videm V, Wallace CA, Wedderburn LR, Yarwood A, Yeung RSM, Langefeld CD, Thompson SD, Thomson W, Prahalad S. Brief Report: The Genetic Profile of Rheumatoid Factor-Positive Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Resembles That of Adult Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(6):957-62.
  23. Ringold S, Weiss PF, Colbert RA, DeWitt EM, Lee T, Onel K, Prahalad S, Schneider R, Sheno S, Vehe RK, Kimura Y; Juvenile Idiopathic Arthritis Research Committee of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(7):1063-72.
  24. Pää S, Pää L, Birkenfeldt R. Correlation of serum IgA rheumatoid factor levels with disease severity in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1998;27(4):252-6.
  25. Hahn YS, Kim JG. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Korean J Pediatr*. 2010 ;53(11):921-30.
  26. Joanna E. Cobb, Anne Hinks, Wendy Thomson, The genetics of juvenile idiopathic arthritis: current understanding and future prospects, *Rheumatology*, Volume 53, Issue 4, 2014, Pages 592–99.
  27. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol*. 2019;10:119.
  28. Ravelli A, Davì S, Minoia F, Martini A, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(5):927-41.
  29. Tambić Bukovac L., Perica M. Juvenilni idiopatski artritis, *Reumatizam* 2016;63(Suppl 1):53–58.
  30. Vandenhoute J, Wouters CH, Matthys P. Natural Killer Cells in Systemic Autoinflammatory Diseases: A Focus on Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol*. 2020;10:3089.
  31. Albert LJ. Infection and rheumatoid arthritis: guilt by association? *J Rheumatol*. 2000;27(3):564-6.

32. Aslan M, Kasapcopur O, Yasar H, Polat E, Saribas S, Cakan H, Dirican A, Torun MM, Arısoy N, Kocazeybek B. Do infections trigger juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatol Int.* 2011;31(2):215-20.
33. Eisenstein EM, Berkun Y. Diagnosis and classification of juvenile idiopathic arthritis. *J Autoimmun.* 2014;48-49:31-3
34. Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):1974-84.
35. Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52(2):413-42.
36. Abdwani R, Abdalla E, Al Abrawi S, Al-Zakwani I. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Oman. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015;13:33.
37. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine.* 2014;81(2):112-7.
38. Huang JL, Yao TC, See LC. Prevalence of pediatric systemic lupus erythematosus and juvenile chronic arthritis in a Chinese population: a nation-wide prospective population-based study in Taiwan. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(6):776-80.
39. Adib N, Hyrich K, Thornton J, Lunt M, Davidson J, Gardner-Medwin J, Foster H, Baildam E, Wedderburn L, Thomson W. Association between duration of symptoms and severity of disease at first presentation to paediatric rheumatology: results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(7):991-5.
40. Fujikawa S, Okuni M. A nationwide surveillance study of rheumatic diseases among Japanese children. *Acta Paediatr Jpn.* 1997;39(2):242-4.
41. Berntson L, Andersson Gäre B, Fasth A, Herlin T, Kristinsson J, Lahdenne P, Marhaug G, Nielsen S, Pelkonen P, Rygg M; Nordic Study Group. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria. *J Rheumatol.* 2003;30(10):2275-82.
42. Oberle EJ, Harris JG, Verbsky JW. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis - epidemiology and management approaches. *Clin Epidemiol.* 2014;6:379-93.
43. Klinička slika JIA, dostupno na <https://emedicine.medscape.com/article/1007276-overview> , pristupljeno 20.06.2021.
44. Klinička slika JIA, dostupno na <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Juvenile-Arthritis> , pristupljeno 20.06.2021.



45. Christina Boros, Juvenile idiopathic arthritis, *Australian Family Physician* 2010; Vol. 39, No. 9.
46. Giancane G, Consolaro A, Lanni S, Davì S, Schiappapietra B, Ravelli A. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. *Rheumatol Ther.* 2016;3(2):187-207.
47. Yu HH, Chen PC, Wang LC, Lee JH, Lin YT, Yang YH, Lin CP, Chiang BL. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: a nationwide population-based study in Taiwan. *PLoS One.* 2013 ;8(8):
48. Clarke SL, Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14(1):27.
49. Ross E, Petty RML, Lucy R. Wedderburn. Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology.* Elsevier Saunders Company; 2016. 188–284.
50. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N; Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(7):929-36.
51. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, Malattia C, Viola S, Martini A, Ravelli A; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(5):658-66.
52. CHAQ, dostupno na [https://www.niehs.nih.gov/research/resources/assets/docs/chaq\\_instructions\\_508.pdf](https://www.niehs.nih.gov/research/resources/assets/docs/chaq_instructions_508.pdf) , pristupljeno 20.06.2021.
53. Kasapçopur Ö, Barut K. Treatment in juvenile rheumatoid arthritis and new treatment options. *Turk Pediatri Ars.* 2015;50(1):1-10.
54. Finch SL, Rosenberg AM, Vatanparast H. Vitamin D and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018;16(1):34.
55. Makay B, Unsal E, Kasapçopur O. Juvenile idiopathic arthritis. *WJR. World.* 2013;3:16–24
56. Sheridan DC, Hendrickson RG, Lin AL, Fu R, Horowitz BZ. Adolescent Suicidal Ingestion: National Trends Over a Decade. *J Adolesc Health.* 2017;60(2):191-95.

57. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Fraser MO, Banner W. 2016 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 34th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017;55(10):1072-252.
58. Kimmey MB, Silverstein FE, Saunders DR, Chapman RC. Reduction of endoscopically assessed acute aspirin-induced gastric mucosal injury with cimetidine. *Dig Dis Sci*. 1987;32(8):851-6.
59. Marciniak KE, Thomas IH, Brogan TV, Roberts JS, Czaja A, Mazor SS. Massive ibuprofen overdose requiring extracorporeal membrane oxygenation for cardiovascular support. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;8(2):180-2.
60. Ershad M, Ameer MA, Vearrier D. Ibuprofen Toxicity. 2021 Oct 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021–.
61. Sura A, Failing C, Sturza J, Stannard J, Riebschleger M. Patient characteristics associated with response to NSAID monotherapy in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018 ;16(1):2.
62. Stoll ML, Cron RQ. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12:13.
63. Schiappapietra B, Varnier G, Rosina S, Consolaro A, Martini A, Ravelli A. Glucocorticoids in juvenile idiopathic arthritis. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(1-2):112-8.
64. Allen RC, Gross KR, Laxer RM, Malleson PN, Beauchamp RD, Petty RE. Intraarticular triamcinolone hexacetonide in the management of chronic arthritis in children. *Arthritis Rheum* 1986;29:997–1001.
65. Schiappapietra B, Varnier G, Rosina S, Consolaro A, Martini A, Ravelli A: Glucocorticoids in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Neuroimmunomodulation* 2015;22:112-18.
66. Cleary AG, Murphy HD, Davidson JE. Intra-articular corticosteroid injections in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 2003;88:192–6.
67. Bowyer SL, Roettcher PA, Higgins GC. i sur. Health status of patients with juvenile rheumatoid arthritis at 1 and 5 years aft er diagnosis. *Rheumatology* 2003;30: 394-400.
68. Tambić Bukovac L, Vidović M, Lamot L, Perica M, Harjaček M. Smjernice za primjenu biološke terapije u djece s juvenilnim idiopatskim artritismom (JIA). *Reumatizam* 2013. 60(1):57-66. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/123601>
69. Katsicas MM, Russo R. Biologic agents in juvenile spondyloarthropathies. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):17.

70. Horneff G. Biologic-associated infections in pediatric rheumatology. *Curr Rheumatol Rep.* 2015 ;17(11):66.
71. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, Cuttica R, Ravelli A, Schneider R, Woo P, Wouters C, Xavier R, Zemel L, Baildam E, Burgos-Vargas R, Dolezalova P, Garay SM, Merino R, Joos R, Grom A, Wulffraat N, Zuber Z, Zulian F, Lovell D, Martini A; PRINTO; PRCSSG. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2385-95
72. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, Abud-Mendoza C, Burgos-Vargas R, Gerloni V, Melo-Gomes JA, Saad-Magalhães C, Chavez-Corrales J, Huemer C, Kivitz A, Blanco FJ, Foeldvari I, Hofer M, Horneff G, Huppertz HI, Job-Deslandre C, Loy A, Minden K, Punaro M, Nunez AF, Sigal LH, Block AJ, Nys M, Martini A, Giannini EH; Paediatric Rheumatology International Trials Organization and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(6):1792-802.
73. Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, Semikina EL, Isaeva KB, Lisitsyn AO, Denisova RV, Chistyakova EG. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2011;30(9):1163-72.
74. Shenoi S, Wallace CA. Tumor necrosis factor inhibitors in the management of juvenile idiopathic arthritis: an evidence-based review. *Paediatr Drugs.* 2010;12(6):367-77.
75. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Martini A, Rabinovich CE, Ruperto N. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(4):465-82.
76. Tynjälä P, Vähäsalo P, Tarkiainen M, Kröger L, Aalto K, Malin M, Putto-Laurila A, Honkanen V, Lahdenne P. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(9):1605-12.
77. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O'Neil KM, Zeff AS, Szer IS, Ringold S, Brunner HI, Schanberg LE, Sundel RP, Milojevic D, Punaro MG, Chira P, Gottlieb BS, Higgins GC, Ilowite NT, Kimura Y, Hamilton S, Johnson A, Huang B,

- Lovell DJ; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):2012-21.
78. Ilowite NT, Laxer RM. Pharmacology and Drug Therapy. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 6th Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. 71–126.
79. Beukelman T, Haynes K, Curtis JR, Xie F, Chen L, Bemrich-Stolz CJ, Delzell E, Saag KG, Solomon DH, Lewis JD; Safety Assessment of Biological Therapeutics Collaboration. Rates of malignancy associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):1263-71.
80. Juvenilni reumatoidni artritis, dostupno na [https://www.physio-pedia.com/Juvenile\\_Rheumatoid\\_Arthritis](https://www.physio-pedia.com/Juvenile_Rheumatoid_Arthritis), pristupljeno 05.07.2021.
81. Catania H, Fortini V, Cimaz R. Physical Exercise and Physical Activity for Children and Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis: A Literature Review. *Pediatr Phys Ther.* 2017;29(3):256-260.
82. Sule SD, Fontaine KR. Slow speed resistance exercise training in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Open Access Rheumatol.* 2019;11:121-26.
83. Tarakci E, Yeldan I, Baydogan SN, Olgar S, Kasapcopur O. Efficacy of a land-based home exercise programme for patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized, controlled, single-blind study. *J Rehabil Med.* 2012;44(11):962-7.
84. Lien G, Selvaag AM, Flatø B, Haugen M, Vinje O, Sørskaar D, Dale K, Egeland T, Førre Ø. A two-year prospective controlled study of bone mass and bone turnover in children with early juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(3):833-40.
85. Burnham JM, Shults J, Weinstein R, Lewis JD, Leonard MB. Childhood onset arthritis is associated with an increased risk of fracture: a population based study using the General Practice Research Database. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(8):1074-9.
86. Jones F, Rodger S, Broderick S, De Monte R. Living with juvenile idiopathic arthritis: parents' experiences of treatment regimens and home exercise programmes. *Br J Occup Ther.* 2009;72(6):249–58.
87. Takken T, Van Brussel M, Engelbert RH, Van Der Net J, Kuis W, Helders PJ. Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis: a Cochrane Review. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2008;44(3):287-97.

88. Gualano B, Sá Pinto AL, Perondi B, Leite Prado DM, Omori C, Almeida RT, Sallum AM, Silva CA. Evidence for prescribing exercise as treatment in pediatric rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2010;9(8):569-73.
89. Fagerhol MK, Nielsen HG, Vetlesen A, Sandvik K, Lyberg T. Increase in plasma calprotectin during long-distance running. *Scand J Clin Lab Invest.* 2005;65(3):211-20.
90. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(9):607-15.
91. Feldman DE, De Civita M, Dobkin PL, Malleson PN, Meshefedjian G, Duffy CM. Effects of adherence to treatment on short-term outcomes in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;57(6):905-12.
92. Juvenilni idiopatski artritis: vježbe istezanja i jačanja, dostupno na <https://www.mottchildren.org/health-library/hw100889> , pristupljeno 05.07.2021.
93. Fizikalna terapija kod juvenilnog idiopatskog artritisa, dostupno na <https://www.meddiagnosticrehab.co/physical-therapy-for-juvenile-rheumatoid-arthritis.php> , pristupljeno 05.07.2021.
94. TENS, dostupno na <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/15840-transcutaneous-electrical-nerve-stimulation-tens> , pristupljeno 05.07.2021.

## 7. PRILOZI

Slika 1 - grafički prikaz patofiziologije JIA.....	13
Slika 2 - artritis desnog koljena, preuzeto sa <a href="https://www.physio-pedia.com/Juvenile_Rheumatoid_Arthritis">https://www.physio-pedia.com/Juvenile_Rheumatoid_Arthritis</a> .....	15
Slika 3 - osip karakterističan za sistemski JIA, preuzeto sa <a href="https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-96929-9_13">https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-96929-9_13</a> .....	15
Slika 4 - uveitis, preuzeto sa <a href="https://entokey.com/uveitis-2/">https://entokey.com/uveitis-2/</a> .....	16
Tablica 1. prikazuje najčešće korištene biološke lijekove za liječenje JIA prema pojedinom tipu, mehanizam djelovanja i korištene doze te najčešće nuspojave.....	21

## **8. ŽIVOTOPIS**

Katarina Horvat – rođena sam 26. studenog 1998 godine. Završila sam osnovnu školu Ivo Lole Ribar u Labinu s odličnim uspjehom 2012.-e godine. Potom sam upisala Pazinski kolegij – klasična gimnazija s pravom javnosti u Pazinu koju sam također završila sa odličnim uspjehom. 2018.-e godine sam upisala preddiplomski studij fizioterapije na Fakultetu zdravstvenih studija u Rijeci tijekom kojeg sam obavljala stručnu praksu na lokalitetima Kliničkog bolničkog centra Kantrida, Rijeka i Sušak . Trenutno sam na kraju treće i finalne godine navedenog studija.