

# DJELOVANJE I NUSPOJAVE KORTIKOSTEROIDA U LIJEČENJU ARTRITISA

---

**Perić, Ivna**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka / Sveučilište u Rijeci**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:193:636999>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-05**

*Repository / Repozitorij:*



[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Biotechnology and Drug Development - BIOTECHRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU  
Preddiplomski sveučilišni studij  
„Biotehnologija i istraživanje lijekova“

Ivna Perić

**DJELOVANJE I NUSPOJAVE KORTIKOSTEROIDA U LIJEČENJU  
ARTRITISA**

Završni rad

Rijeka, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU  
Preddiplomski sveučilišni studij  
„Biotehnologija i istraživanje lijekova“

Ivna Perić

**DJELOVANJE I NUSPOJAVE KORTIKOSTEROIDA U LIJEČENJU  
ARTRITISA**

Završni rad

Rijeka, 2019. godina

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivana Ratkaj

UNIVERSITY OF RIJEKA  
DEPARTMENT OF BIOTECHNOLOGY  
Undergraduate programme  
„Biotechnology and drug research“

Ivna Perić

**EFFECTS AND SIDE EFFECTS OF CORTICOSTEROIDS IN ARTHRITIS  
TREATMENT**

Bachelor thesis

Rijeka, 2019.

Završni rad obranjen je dana 12. rujna 2019.

pred povjerenstvom:

1. doc. dr. sc. Ivana Ratkaj (mentor)
2. prof. dr. sc. Anđelka Radojčić Badovinac
3. doc. dr. sc. Karlo Wittine

Rad ima 30 stranica, 9 slika i 25 literaturnih navoda.

## **SAŽETAK**

Artritis je kronična bolest koja uzrokuje oštećenje zglobova i gubitak njihove funkcije čime se narušava kvaliteta života. Postoji nekoliko različitih tipova artritisa. Najčešći su: reumatoidni artritis (RA), juvenilni idiopatski artritis (JIA), giht, osteoartritis te psorijatični artritis. Artritis je bolest koja nije izlječiva. Koriste se različiti imunosupresivni lijekovi kojima se ublažavaju simptomi bolesti čime se pacijentu omogućava normalan život. Glukokortikoidi, skupina su lijekova, koji se koriste za liječenje artritisa. Njihova je uloga djelovanje na različite vrste stanica koje su uključene u upalu, čime se smanjuje upalni proces u organizmu. Glukokortikoidi djeluju zahvaljujući aktivaciji glukokortikoidnih receptora. Oni imaju mogućnost da nakon aktivacije reguliraju različite stanične mehanizme kao što su transrepsija i transaktivacija. Kortikosteroidi, osim što suzbijaju upalu, imaju i mnogobrojne štetne posljedice. Dugotrajna primjena kortikosteroida povezana je s neželjenim učincima kao što su povećanje tjelesne težine, osteoporoza, psihički poremećaji, mrena. Također, nuspojave variraju ovisno o dozi te duljini trajanja terapije. Međutim, unatoč ozbiljnim nuspojavama, kortikostreoidi se i dalje koriste kao prva mjera za sprječavanje upala, ali se, s obzirom da još uvijek nema adekvatnih lijekova, koriste i za dugotrajno liječenje reumatskih bolesti.

### **Ključne riječi**

Artritis

Glukokortikoidi

Glukokortikoidni receptor

Nuspojave

## **ABSTRACT**

Arthritis is a chronic disease that causes joint damage and joint dysfunction and thereby reduces the quality of life. There are several types of arthritis, the most common being rheumatoid arthritis (RA), juvenile rheumatoid arthritis (JIA), gouty arthritis, osteoarthritis and psoriatic arthritis. Arthritis is a disease that cannot be cured. Several immunosuppressive treatments are available to relieve symptoms of the disease and enable patients lead a normal life. Arthritis treatments include glucocorticoids, a group of medicines that affects different types of cells involved in inflammation and thus reduces inflammatory processes in the body. Glucocorticoids are activated by the glucocorticoid receptor. After the activation the latter can regulate various cell mechanisms such as transrepression and transactivation. In addition to positive anti-inflammatory effects on the body, corticosteroids have numerous undesired harmful effects. Long-term use of corticosteroids has adverse effects such as weight gain, osteoporosis, mental disorders, cataract, etc. Adverse effects vary depending on the dosage and length of the treatment. However, despite serious side effects, corticosteroids are still used as the first measure to prevent inflammation, but given that, there are still no adequate medications, they are also used for the long-term treatment of rheumatic diseases.

### **Key words**

Arthritis

Glucocorticoids

Glucocorticoid receptor

Side effects

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA .....	3
3. REZULTATI PREGLEDA LITERATURE .....	4
<b>3.1. ŠTO JE ARTRITIS?</b> .....	4
<b>3.2. KLASIFIKACIJA</b> .....	5
<b>3.3. KORTIKOSTEROIDI</b> .....	10
<b>3.3.1. DJELOVANJE GLUKOKORTIKOIDA</b> .....	11
<b>3.3.2. GLUKOKORTIKOIDNI RECEPTOR</b> .....	12
<b>3.3.3. DJELOVANJE KORTIKOSTEROIDA NA UPALNE BOLESTI KOSTIJU</b> 14	
<b>3.3.4. PROTUUPALNI UČINCI GLUKOKORTIKOIDA</b> .....	16
<b>3.4. METILPREDNIZOLON</b> .....	17
<b>3.5. DEKSAMETAZON</b> .....	17
<b>3.6. BEKLOMETAZON</b> .....	18
<b>3.7. KLOBETAZOL</b> .....	18
<b>3.8. NUSPOJAVE KORTIKOSTEROIDA</b> .....	19
4. RASPRAVA .....	23
5. ZAKLJUČAK.....	25
6. KRATICE.....	26
7. LITERATURA .....	27
ŽIVOTOPIS .....	30



## 1. UVOD

Artritis je kronična upalna bolest zglobova koja pogađa 1-2 % populacije. U prošlosti je artritis uzrokovao ukočenost zglobova, što je rezultiralo nemogućnošću obavljanja poslova te povećanom smrtnošću. Bolje razumijevanje patofiziologije artritisa i razvoj novih terapija doveli su do poboljšanja rezultata te samim time i smanjene smrtnosti. Trenutna terapija koja se koristi za liječenje artritisa uključuje ranu i intenzivnu terapiju različitim imunosuprimirajućim lijekovima kao što su kortikosteroidi, kako bi se smanjila aktivnost bolesti i potaknula remisija. Od 1948. godine, kad je uspješno primijenjen hidrokortizon (kortizol), kao glavni glukokortikoid korteksa nadbubrežne žlijezde, sintetiziran je velik broj spojeva koji sadrže glukokortikoidnu aktivnost. Potentnost različitih sintetskih steroida ovisi o stopi apsorpcije, razini koncentracije u ciljanom tkivu, afinitetu vezanja za steroidni receptor, njihovu metabolizmu... Biološki su učinci kortikosteroida posredovani preko glukokortikoidnog receptora (engl. *glucocorticoid receptor*, GR). Ti biološki učinci glukokortikoida mogu biti sažeti kao protuupalni, imunosuprimirajući, metabolički te toksični. Protuupalni i imunosuprimirajući učinci kortikosteroida uključuju promjene u cirkulaciji/migraciji leukocita (npr. neutrofilija, limfopenija, monocitopenija) te promjene u određenim staničnim funkcijama kao što su inhibicija sinteze limfokina te funkcija monocita [1]. Antiupalni te imunosuprimirajući su učinci poželjni, a metabolički i toksični učinci nisu.

Trajanje terapije, doza lijeka, pravilan izbor glukokortikoida (engl. *glucocorticoids*, GC) te način primjene ovise o kliničkoj slici pacijenta te omjeru koristi i rizika. Uz osjetljivost bolesnika, jer svaki pacijent drukčije reagira na terapiju, ovi faktori određuju pojavu i težinu neželjenih učinaka. Prilikom sustavne uporabe kortikosteroida javljaju se ozbiljnije nuspojave nego prilikom topikalne uporabe. Neželjeni učinci javljaju se s različitom prevalencijom, u različitim organima te nakon različite duljine trajanja

terapije. Također, nuspojave se mogu pojaviti zasebno ili u kombinaciji. Tipična kombinacija nuspojava zabilježena je u slučaju Cushingova sindroma koji karakterizira mjesečevo lice, „bivolska grba“, hirzutizam, osteoporoza te intolerancija na glukozu. Upravo su ovi neželjeni učinci ograničavajući čimbenici za korištenje ovih lijekova [1]. U zadnje se vrijeme stavlja naglasak na razvoj tvari koje imaju protuupalni učinak kao i klasični kortikosteroidi, ali, naravno, sa smanjenim neželjenim učincima. Kako bi to bilo moguće, potrebno je bolje razumijevanje molekularnih i staničnih učinaka kortikosteroida.

U ovom će se završnom radu stoga provesti literaturno pretraživanje i pokušati opisati uzrok nastanka artritisa te objasniti molekularne i stanične promjene u organizmu pacijenata koji dovode do nastanka bolesti. Objasnit će se uloga i funkcija kortikosteroida te kortikosteroidnog receptora u pacijenata koji boluju od reumatoidnog artritisa. Dobivenim informacijama može se unaprijediti postojeće znanje te stvoriti kritički stav glede načina i tretmana bolesti.

## 2. SVRHA RADA

Svrha je ovoga završnog rada, temeljenog na recentnoj literaturi, ukazati na neželjene učinke kortikosteroida u liječenju artritisa te bolje razumijevanje kaskadnih događaja u organizmu koji dovode do nastanka i razvoja ove autoimune bolesti. Svrha je spoznati, naučiti i razumjeti novootkrivene metode i znanstvene činjenice koje pomažu unaprijediti dosadašnja saznanja o navedenoj bolesti.

### 3. REZULTATI PREGLEDA LITERATURE

#### 3.1. ŠTO JE ARTRITIS?

Artritis je opći pojam za brojna stanja koja utječu na koštane zglobove. To je kronična autoimuna bolest koja uzrokuje upalu zglobova, njihovo oticanje, ukrućenost te gubitak funkcije. Najčešće zahvaća periferne zglobove, osobito šake i stopala. Također, može zahvatiti i druge organe i organske sustave [2]. Kako nastaje artritis? Kada u organizmu dođe do upale, cirkulirajuće stanice i proteini iz tijela otpuštaju se u krv i dovode na mjesto infekcije i oštećenja tkiva. Primjerice, mirujući T- limfociti cirkuliraju između krvi i sekundarnih limfnih organa. Nakon što prepoznaju antigen, aktiviraju se u izvršne stanice koje odlaze iz limfe na mjesto infekcije gdje uništavaju mikroorganizam. Prije no što diferenciraju u izvršne stanice, mirujući T-limfociti, sazreli u timusu, ulaze u limfne čvorove kroz specijalizirane venule s visokim endotelom (engl. *high endothelial venules*, HEV). Pomoću adhezijske molekule L-selektina i kemokina, započinju kotrljanje po HEV-u. Nakon što se aktiviraju, izvršne T-stanice izražavaju receptore za kemokine koje proizvode makrofagi i dendritičke stanice. Budući da se ti kemokini nalaze na površini endotela, nakon što ih prepoznaju, T-stanice mogu se čvrsto vezati za endotel. Zatim, pomoću drugih adhezijskih molekula migriraju u tkivo na mjesto infekcije. Oslobođanje histamina i drugih posrednika iz mastocita i makrofaga doprinosi povećanom protoku krvi u mjesto ozljede ili infekcije i uzrokuje podraživanje živčanih završetaka. To može rezultirati crvenilom i toplinom, otokom i boli [3]. Povećan protok krvi privlači leukocite na mjesto upale, a povećan broj leukocita može uzrokovati iritaciju i oticanje membrane koja omotava zglob.

Artritis postoji od davnina. Najraniji dokaz o reumatoidnom artritisu pronađen je u kosturima ljudi koji su živjeli 4 500 godina prije Krista na području južnog SAD-a. Prije otprilike dvije tisuće godina indijski je medicinski stručnjak, imenom Charaka, pisao o bolesti čiji su glavni

simptomi bili groznica te otečeni i bolni zglobovi. Godine 1591. francuski je liječnik Guillaume de Baillou napisao prvu knjigu o artritisu. Bolest je nazvao reumatizam i ovako ju opisao: „Cijelo tijelo boli te je bolest najteža oko zglobova. Najmanji pokret stopala, ruke ili prsta uzrokuje neizdrživu bol.“ U 17. stoljeću za liječenje su artritisa korišteni lijekovi napravljeni od biljaka poput peruanske kore, koja sadrži kinin te vrbine kore, koja sadrži salicilat. Danas se moderne verzije ovih lijekova još uvijek koriste za liječenje artritisa [4].

### **3.2. KLASIFIKACIJA**

Postoji više od sto vrsta artritisa. Najčešći su reumatoidni, juvenilni idiopatski artritis, giht, osteoartritis te psorijatični artritis.

Reumatoidni artritis (engl. *rheumatoid arthritis*, RA) upalna je sistemska bolest mezenhima, odnosno vezivnog tkiva koja uzrokuje bolno oticanje što može dovesti do erozije kosti i deformiteta zglobova. Rani reumatoidni artritis utječe na manje zglobove, najčešće zglobove šaka. Napredovanjem bolesti, simptomi se šire na zapešća, ramena, koljena, laktove, bokove i gležnjeve. RA može utjecati i na druge organe kao što su koža, oči, pluća, srce, koštana srž. Kao i u ostalim vrstama artritisa, postoje faze aktivnosti bolesti, zvane bljeskovi i faze remisije kada oticanje i bolovi nestaju. Tijekom vremena RA može uzrokovati deformaciju zglobova te njihov pomak [2].

Uzrok je nastanka bolesti još uvijek nepoznat. Smatra se da dolazi do histokemijskog mijenjanja određenih bjelančevina u organizmu, koje time postaju „strane“. Organizam na njih reagira kao na strane tvari čime dolazi do imunološke reakcije koja ne prestaje, već postaje kronična. Iako uzrok nastanka bolesti nije poznat, „okidačem“ reumatoidnog artritisa smatra se kombinacija nekoliko čimbenika kao što su abnormalni autoimuni odgovor, virusna ili bakterijska infekcija. Važnu ulogu u razvoju bolesti ima nasljeđe. Dokazano je da se bolest javlja mnogo češće kod potomaka čiji pretci boluju

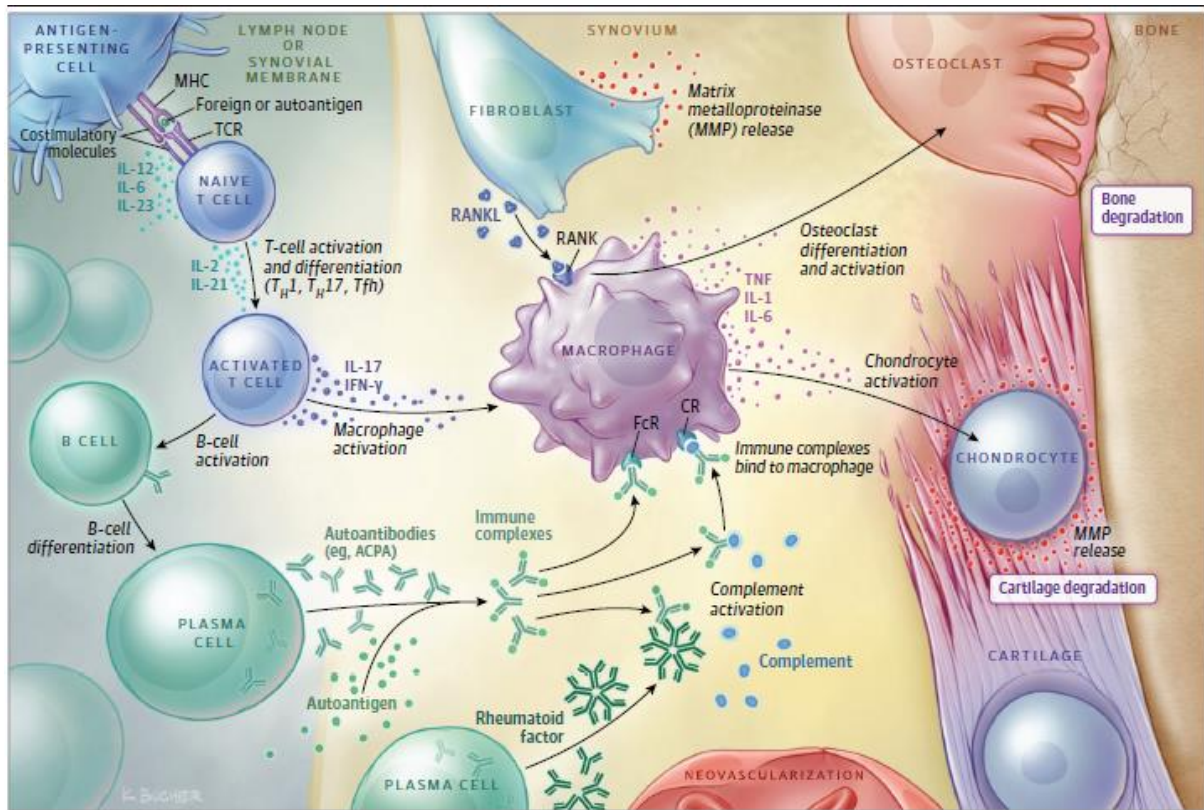
od reumatoidnog artritisa. Također, bolest se javlja češće u žena nego u muškaraca, na jednog bolesnog muškarca dolazi 3 do 5 oboljelih žena. Drugi faktori koji mogu uzrokovati manifestaciju ili „početak“ bolesti jesu trauma, teži fizički naponi, porođaj, klimakterij [2].

Reumatoidni artritis najčešće se javlja u osoba zrele životne dobi, odnosno između dvadesete i 45. godine života. Učestalost raste starenjem. Prva tegoba karakteristična za RA jest jutarnja ukočenost koja najčešće prvo zahvati šake. Nakon određenog vremena, javlja se i drugi simptom, bol u zglobovima. Prvi je vidljivi simptom bolesti oteklina zgloba, rezultat upalnoga procesa u sinovijalnoj membrani, koja omotava zglob tvoreći zaštitnu vrećicu. Ona je ispunjena sinovijalnom tekućinom koja služi za podmazivanje zgloba. Osim zaštite, ova tekućina pruža hranjive tvari i kisik hrskavici, glatkom tkivu koje oblaže krajeve kostiju. Budući da je hrskavica građena od kolagena, strukturnog proteina koji tvori mrežu vlakana i podupire zglobove, stalni upalni procesi kod RA-a razaraju kolagen. Nagomilavanjem tekućine i upalnih stanica u sinoviji, dolazi do stvaranja granulacijskog tkiva, panusa. On proizvodi više enzima čime privlači više upalnih stanica, odnosno time se upalni proces stalno ponavlja, što dovodi do razaranja zglobne površine, deformacije i, u konačnici, ukočenosti zgloba [2].

Kao što je već rečeno, patogenezu RA-a karakterizira infiltracija sinovijalne membrane u zglobovima. Neovaskularizacija prethodi tom procesu te je također značajka reumatoidnog artritisa. Isto tako, dolazi do ekspanzije sinovijalnih fibroblasta i stanica sličnih makrofagu, što dovodi do stvaranja panusa koji uzrokuje eroziju kosti i degradaciju hrskavice [5].

Molekule kao što su receptorski aktivator NF- $\kappa$ B liganda (engl. *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*, RANKL), prostaglandini i metaloproteinaze matriksa (engl. *matrix metalloproteinase*, MMP) induciraju se proupalnim citokinima kao što su TNF (engl. *tumor necrosis faktor*) i interleukin-6, što dovodi do oticanja zglobova i propadanja hrskavice. Ovi molekularni događaji, detaljno opisani na Slici 1, uzrokuju

vidljivost simptoma bolesti [5]. Slika 2 prikazuje razlike između zdrave osobe i osobe koja boluje od RA-a.

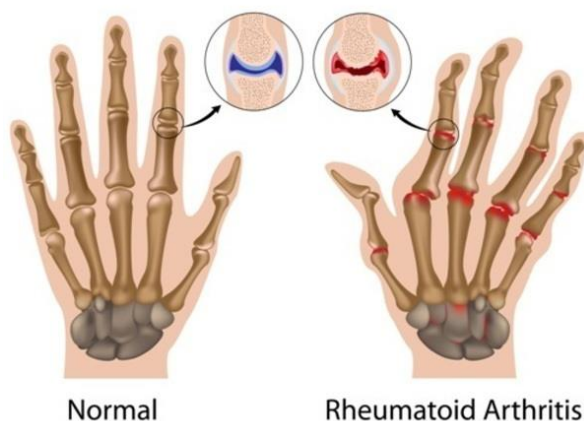


Slika (1). Patogeneza reumatoidnog artritisa [5]

Na Slici 1 vidljivo je da se autoantigen ili strani peptid (npr. virusni) veže pomoću antigen-prezentirajuće stanice preko MHC molekula klase II (engl. *major histocompatibility complex*, MHC) na mirujućem T-limfocitu. Nakon toga, T-stanica diferencira se u  $T_H1$ ,  $T_H17$  i  $T_{fh}$ , te oslobađa limfokine koji aktiviraju makrofage i B-stanice. B-stanica diferencira se u plazma stanice koje izlučuju autoantitijela koja se vežu na odgovarajuće autoantigene, čime dolazi do stvaranja imunoloških kompleksa u sinoviji. Imunološki se kompleksi preko Fc dijela vežu na B-stanice i potiču ih da stvaraju anti-IgG protutijela, čime se povećava aktivacija komplementa. Također, preko Fc dijela mogu se vezati i na makrofage i druge stanice, čime potiču lučenje proupalnih citokina i drugih medijatora upale, kao što su TNF i IL-6. Fibroblasti izražavaju RANKL, mogu aktivirati makrofage i potaknuti diferencijaciju potonjih u osteoklaste, čime dolazi do propadanja kosti.

Također, dolazi do aktivacije hondrocita koji luče enzime kao što su MMP koji degradiraju hrskavicu [5].

Važno je zajedničko djelovanje adaptivnog i urođenog imunološkog sustava. Dendritičke stanice, mastociti, makrofagi i neutrofilni imaju važnu ulogu u različitim aspektima bolesti. T-stanice i B-stanice proizvode antitijela i imunološke komplekse te luče citokine. Fosfoinozimid-3-kinaze (engl. *phosphoinositide 3-kinases*, PI3K), delta i gama, povezane s T-stanicama i B-stanicama koje signaliziraju molekule uključene u funkciju neutrofila i mastocita, uključene su u patogenezu reumatoidnog artritisa [6].



Slika (2). Razlika zglobova zdrave osobe i osobe koja boluje od RA-a [Preuzeto s [www.terrapromo.eu/reumatoidni-artritis/](http://www.terrapromo.eu/reumatoidni-artritis/)]

Ljudi koji boluju od RA-a mogu doživjeti duboku starost, ali je socijalno-medicinska strana ove bolesti teška jer invalidnost može trajati jako dugo.

Juvenilni idiopatski artritis (engl. *juvenile idiopathic arthritis*, JIA) razlikuje se od klasičnog reumatoidnog artritisa time što su zahvaćeni i distalni interfalangealni zglobovi i mali zglobovi vratne kralježnice. Također, jače su pogođeni veliki zglobovi poput koljena. Simptomi ovog oblika artritisa obično se javljaju prije šesnaeste godine života. Budući da u toj dobi rast skeleta još nije završen i patološki upalni proces može razoriti područje epifiznih hrskavica, u takvih bolesnika često dolazi do zastoja u rastu kostiju, osobito dugih cjevastih kostiju [2].



Prognoza juvenilnog artritisa nije nužno loša. Bolest nerijetko spontano stane i više ne napreduje.

Psorijatični artritis oblik je zglobne bolesti u kojoj je artritis udružen s kožnom bolesti, psorijazom. Smatra se da se javlja u osoba u kojih je poremećen imunološki odgovor, što uzrokuje filtraciju imunoloških stanica te otpuštanje citokina [2].

Pri psorijatičnom artritisu kožna žarišta psorijaze obično su najčešće izražena u okolini zglobova koji su pogođeni upalom. Jednako pogađa žene i muškarce te počinje u zreloj životnoj dobi. Ljudi koji boluju od psorijatičnog artritisa imaju povećani rizik od infarkta miokarda i hipertenzije u usporedbi s općom populacijom [6].

Giht (urički artritis) bolest je koja se također očituje na zglobovima. Uzrokovan je povećanjem koncentracije mokraćne kiseline u krvi koja se ne može otopiti pa se kristali te kiseline ili njenih soli talože u tkivima. Kristali se talože u hrskavici te se mogu vidjeti u obliku bijelih čvorića što prosijavaju kroz kožu, a nazivaju se tofi. Mogu se nakupljati i u bubrezima, srcu, mozgu [2]. Slika 3 prikazuje nakupljanje kristala mokraćne kiseline u zglobu nožnog palca, najčešćeg mjesta nastanja gihta.

Ako veći talog kristala iz zglobne hrskavice prodre u zglobni prostor, nastaje akutni artritis. To je najburnija i najbolnija zglobna upala uopće. Zglob je otečen, crven i topao, a bolesnik nije sposoban ni za kakav pokret [2].

Bolest se javlja nakon četrdesete godine života, a najčešće pogađa bazalni zglob nožnog palca.



Slika (3). Prikaz nakupljanja kristala mokraćne kiseline u zglobu nožnog palca [Preuzeto s [www.plivazdravlje.hr/bolest-clanak/bolest/67/Giht.html](http://www.plivazdravlje.hr/bolest-clanak/bolest/67/Giht.html)]

Za razliku od bolesnika koji pate od reumatoidnog artrisa, čovjek koji boluje od uričkog artrisa može postati teški lokomotorni invalid te mu je život ugrožen zbog drugih bolesti koje mogu nastupiti, kao što su bolest srca, bubrega i centralnog živčanog sustava.

Osteoartritis (artroza) progresivno je stanje čiji je uzrok propadanje zglobne hrskavice. Na površini hrskavice dolazi do pucanja vlakana, čime ona gubi glatkoću.

Budući da više nije sposobna apsorbirati sinovijalnu tekućinu, svako opterećenje i pokret dodatno oštećuje površinski sloj. Gubitkom debljine hrskavice, prostor između kostiju postaje sve uži, što dovodi do njihova međusobnog trenja i oštećenja, čime postaju slabije. Na rubovima kostiju stvaraju se osteofiti (koštane izbočine), a unutar kosti može doći do cističnih promjena [4].

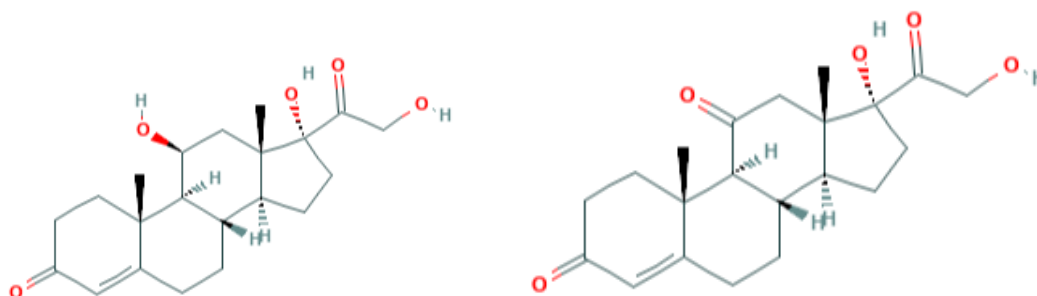
Iako je artritis autoimuna bolest koja je neizlječiva, promjena načina života i terapija imunosuprimirajućim lijekovima, primjerice, kortikosteroidima, ublažavaju simptome ove bolesti.

### **3.3. KORTIKOSTEROIDI**

Kortikosteroidi, ili 17-hidroksikortikosteroidi, koriste se u liječenju mnogih bolesti. U kori nadbubrežne žlijezde sintetiziraju se dvije vrste kortikosteroida: androgeni s devetnaest ugljikovih atoma i kortikosteroidi s dvadeset i jednim ugljikovim atomom. Potonja klasa kortikosteroida podijeljena je na glukokortikoide i mineralokortikoide, ovisno o njihovim ulogama u regulaciji metabolizma ugljikohidrata i ravnoteže elektrolita.

Mineralokortikoidi djeluju na ravnotežu elektrolita u izvanstaničnoj tekućini. Najvažniji je predstavnik aldosteron. Glukokortikoidi (GC) imaju integralnu ulogu u širokom rasponu fizioloških sustava u tijelu. Utječu na koncentraciju glukoze u krvi, odnosno sudjeluju u regulaciji metabolizma ugljikohidrata, masti i proteina. Također, djeluju na rast, reprodukciju i funkciju mozga [7]. Prirodni su glukokortikoidi kortizol (hidrokortizol) i kortizon (Slika 4). Sintetski kortikosteroidi oponašaju djelovanje prirodnih i mogu se koristiti

kao zamjena u osoba koje ne mogu proizvesti dovoljne količine prirodnih kortikosteroida, ali se češće koriste u većim dozama za liječenje bolesti imuniteta, upala ili za regulaciju ravnoteže soli i vode. Primjeri su nekih sintetskih kortikosteroida: betametazon, prednizon, prednizolon, metilprednizolon, deksametazon. Fludrokortizon, sintetski je mineralokortikoid, koji se, osim što ima protuupalno djelovanje, koristi i zbog jakog učinka zadržavanja soli [8].



Slika (4.) Kortizol i kortizon strukturne formule [Preuzeto s PubChem]

Prije se smatralo da su korisni samo u liječenju pacijenata koji boluju od Addisonove bolesti, ali se danas njihova klinička primjena temelji na njihovim protuupalnim i imunosupresivnim svojstvima. Također, poznato je da je dugotrajna upotreba kortikosteroida povezana s određenim nuspojavama koje mogu ostaviti dugotrajne i štetne posljedice na organizam. Kao i kod primjene drugih lijekova, nuspojave mogu biti blaže i teže, u rasponu od pojave akni pa do Cushingova sindroma, koji može dovesti do razvoja šećerne bolesti i po život opasne bolesti srca ako se ne liječi [9].

### 3.3.1. DJELOVANJE GLUKOKORTIKOIDA

Osnovni mehanizam djelovanja uključuje pasivnu difuziju slobodnih glukokortikoida koji cirkuliraju kroz plazminu membranu i vežu se za specifične unutarstanične citoplazmatske receptore, koji su prisutni u svim stanicama. Aktivirani hormon-receptor kompleks vezan je za specifična mjesta unutar DNA, uzrokujući modulaciju specifičnih gena [10].

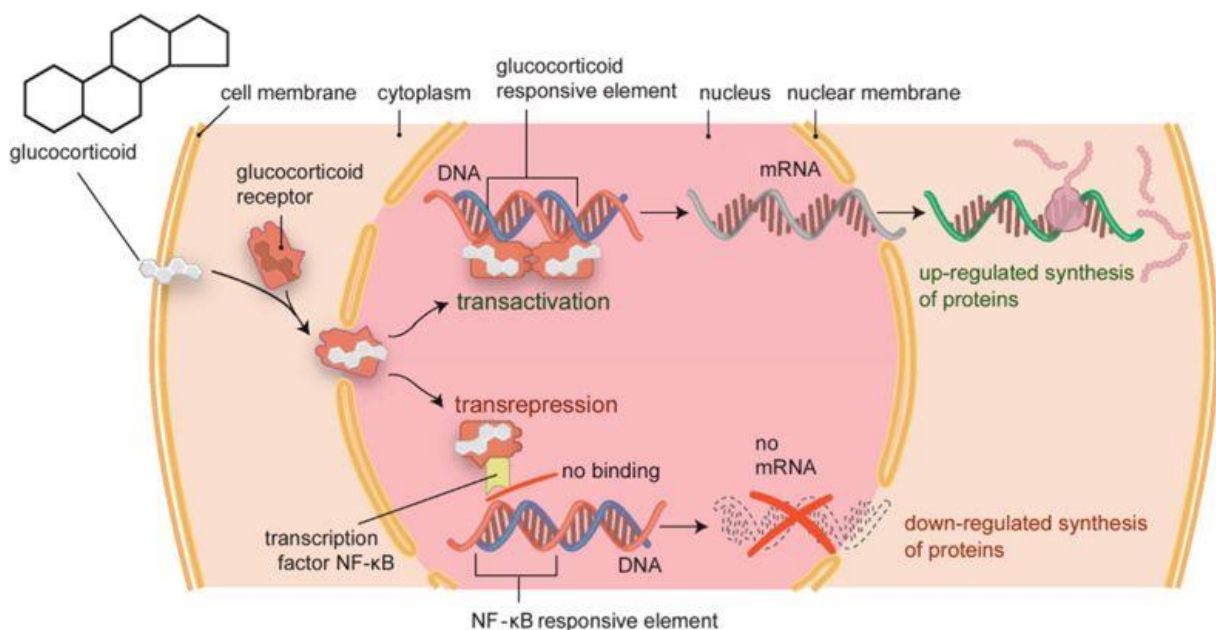
Glukokortikoidi djeluju na različite tipove stanica koje su uključene u upalni proces. Inhibiraju proliferaciju, diferencijaciju i funkciju makrofaga, neutrofila i fibroblasta, čime se suzbija sinteza i oslobađanje citokina kao što su interleukin-1, interleukin-6 i TNF- $\alpha$ . Također utječu na proizvodnju metabolita arahidonske kiseline, uključujući prostaglandine i leukotriene. Mogu stimulirati proizvodnju protuupalnih proteina kao što je lipokortin (engl. *lipocortin*), inhibitor fosfolipaze A2 (engl. *inhibitors of phospholipase A2*) te smanjuju ekspresiju ciklooksigenaze tipa 2 (engl. *cyclooxygenase type 2*). Oni moduliraju funkcije fibroblasta i hondrocita čime se potiskuje oslobađanje enzima koji degradiraju hrskavice i kosti. Svi su ovi učinci važni za kliničko poboljšanje u bolesnika s RA-om koji su liječeni glukokortikoidima [10].

### **3.3.2. GLUKOKORTIKOIDNI RECEPTOR**

Glukokortikoidni receptor (GR), poznat kao i NR3C1, receptor je koji veže i kojeg aktiviraju glukokortikoidi. Pripada velikoj obitelji transkripcijskih faktora poznatih kao jezgri hormonski receptori. Ljudski gen za glukokortikoidni receptor lociran je na q kraku petog kromosoma [11]. Izražen je u gotovo svakoj stanici u tijelu i regulira gene koji kontroliraju metabolizam i imunološki odgovor. Aktivirani GR regulira ekspresiju gena preko nekoliko mehanizama. Nakon što se receptor veže za glukokortikoid, nastali kompleks može regulirati ekspresiju protuupalnih proteina u jezgri ili inhibirati ekspresiju proupalnih proteina u citosolu [7]. Kao i drugi steroidni receptori, GR je modularni protein koji sadrži N-terminalnu transaktivacijsku domenu (engl. *n-terminal transactivation domain*, TAD), središnju DNA-vezujuću domenu (engl. *DNA-binding domain*, DBD), C-terminalnu ligand-vezujuću domenu (engl. *ligand-binding domain*, LBD) te fleksibilnu regiju koja odvaja LBD i DBD. U odsutnosti hormona, GR se nalazi u citoplazmi u kompleksu s raznim proteinima, kao što je protein toplinskog šoka (engl. *heat-shock protein*, hsp90) [11]. Nakon vezanja hormona, glukokortikoidni receptor mijenja konformaciju, postaje hiperfosforiliran, odvaja se od drugih proteina i putuje u jezgru gdje može

djelovati putem različitih mehanizama (Slika 5) [12]. U jezgri, GR djeluje kao transkripcijski faktor koji regulira ekspresiju gena vežući se za specifične glukokortikoidne elemente (engl. *glucocorticoid response elements*, GRE) regulirajući transaktivaciju i transrepresiju [7]. Glukokortikoidni receptor veže se na GRE preko DNA-vezujućih i ligand-vezujućih domena.

U mehanizmu transaktivacije obično sudjeluju GR-dimeri koji se vežu za specifične glukokortikoidne elemente DNA, čime potiču ekspresiju gena te sintezu određenih regulatornih proteina za koje se smatra da su odgovorni za metaboličke učinke te neke antiupalne i imunosupresivne učinke [7]. Mehanizam transrepresije uključuje aktivirani glukokortikoidni receptor koji stupa u interakciju s proinflamatornim transkripcijskim faktorima kao što su aktivatorski protein (engl. *activator protein*, AP-1) i nuklearni faktor (engl. *nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells*, NF- $\kappa$ B), što dovodi do inhibicije vezanja tih transkripcijskih faktora na njihove DNA konsenzusne lokacije. Time je transkripcija tih proupalnih faktora potisnuta te omogućena regulacija sinteze upalnih i imunosupresivnih proteina [7] [13].



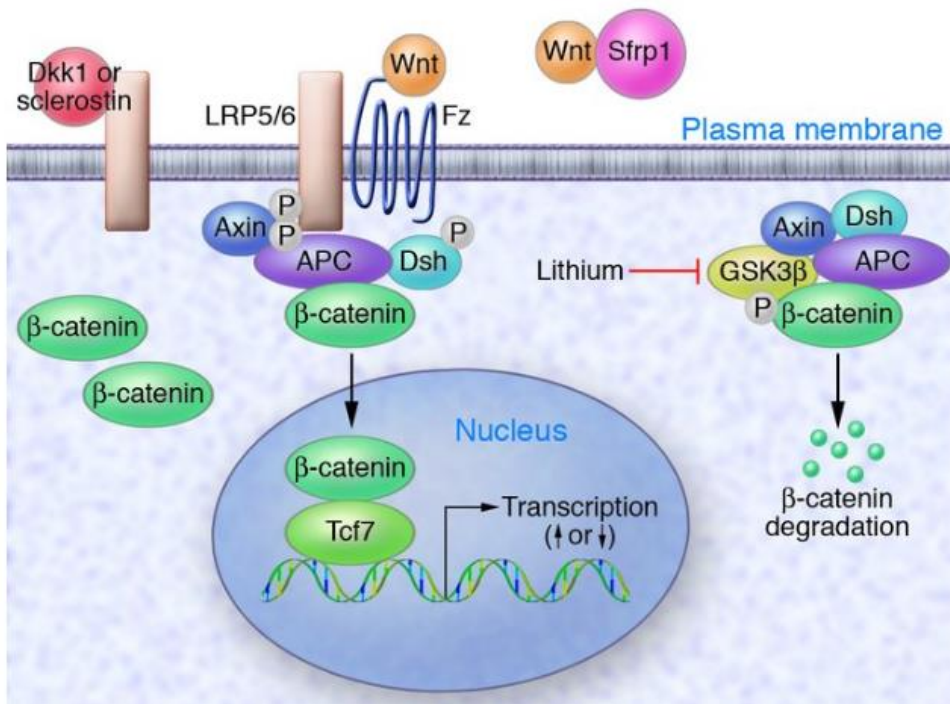
Slika (5.) Mehanizam djelovanja glukokortikoidnog receptora [13]

Glukokortikoid se veže za GR u citoplazmi. Nastali kompleks putuje u jezgru. Aktivacija transkripcije (transaktivacija) postiže se vezanjem za GRE, čime se potiče ekspresija gena te sinteza proteina koji imaju anitupalne i imunosupresivne učinke. Mehanizam transrepresije uključuje interakciju nastalog kompleksa s transkripcijskim faktorima kao što su aktivatorski protein (AP-1) i nuklearni faktor (NF- $\kappa$ B), što onemogućava njihovo vezanje za ciljane gene. Time je glukokortikoidnom receptoru omogućeno indirektno reguliranje ekspresije gena [7] [13].

### **3.3.3. DJELOVANJE KORTIKOSTEROIDA NA UPALNE BOLESTI KOSTIJU**

Terapija glukokortikoidima rezultira povećanim rizikom od prijeloma, zbog izravnih i neizravnih učinaka glukokortikoida na koštanu masu te snagu kostiju i mišića. GC potiču apoptozu zrelih osteoblasta i osteocita, što rezultira smanjenjem koštane mase. Također, dovodi do oštećenja kostiju čime se smanjuje njihova čvrstoća. Wnt (engl. *The wingless type*) signalizacija ima važnu ulogu u razvoju mnogih organa i tkiva, uključujući i kosti. Ta je signalizacija izražena u osteoblastima te ima važnu ulogu u kontroli diferencijacije stanica [14].

U stanicama koje eksprimiraju odgovarajuće receptore i unutarstanične komponente aktivira se Wnt signalizacija nakon vezanja Wnt proteina na transmembranski receptor Frizzled (Fz) i njegov koreceptor niske gustoće lipoprotein receptor srodni protein (engl. *low-density lipoprotein receptor-related protein*, LRP5 ili 6) [15]. Tim procesom dolazi do stabilizacije  $\beta$ -katenina što potiče transkripciju ciljanih gena te inducira formiranje kostiju. GC inhibiraju diferencijaciju osteoblasta te u konačnici i formiranje kostiju, stimuliranjem proizvodnje inhibitora Wnt signalizacije, kao što su sklerostin i glikogen sintaza kinaza-3 $\beta$  (engl. *glycogen synthase kinase 3 beta*, GSK-3 $\beta$ ) (Slika 6) [14].



Slika (6). Put Wnt signalizacije [16]

Wnt proteini vežu receptorski kompleks koji se sastoji od Fz proteina te LRP5 ili LRP6. Tim se procesom sprječava fosforilacija i kasnija degradacija  $\beta$ -katenina glikogen sintazom kinazom  $3\beta$  i drugim kinazama. Stabilizirani  $\beta$ -katenin translocira se u jezgru gdje stupa u interakciju s transkripcijskim faktorom 7 (engl. *transcription factor 7*, Tcf7) i srodnim transkripcijskim faktorima, čime regulira ekspresiju ciljanih gena. Izvan stanice, molekule kao što su sklerostin ili Sfrp (engl. *secreted frizzled related protein*) negativno kontroliraju Wnt signalni put jer se njihovim vezanjem na Wnt sprječava vezanje potonjeg na Fz protein. Litij inhibira učinak GSK- $3\beta$  unutar stanice [16].

Također, glukokortikoidi utječu na remodeliranje kostiju. To postižu djelovanjem na metabolizam kalcija. Uzrokuju smanjenu intestinalnu apsorpciju kalcija i povećano izlučivanje putem bubrega. Drugi je negativni učinak GC-a povećani rizik od pada zbog smanjene ravnoteže uzrokovane atrofijom mišića. Atrofija mišića rezultat je inhibicije faktora rasta sličnog inzulinu i stimulacije mišića da proizvodi miostatin koji inhibira rast i diferencijaciju stanica mišića [14].

### 3.3.4. PROTUUPALNI UČINCI GLUKOKORTIKOIDA

Glukokortikoidi imaju jak učinak na upalu. Smatra se da prilikom terapije glukokortikoidima, niskim do umjerenim dozama (2,5-10 mg/dan) prednizona, klasični genomski mehanizmi vezanja GC molekula na inaktivni glukokortikoidni receptor imaju ključnu ulogu. GR, koji je izražen na gotovo svim imunološkim stanicama u tijelu, potiskuje transkripciju mnogih gena koji kodiraju proupalne transkripcijske faktore kao što su NF- $\kappa$ B i AP-1, koji imaju važnu ulogu u pokretanju i održavanju upale. Negenomski mehanizmi, posredovani interakcijom GC-a s membranskim receptorima ili staničnim membranama, često se javljaju prilikom terapije većim dozama (~100 mg/dan prednizona) te su uglavnom odgovorni za metaboličke učinke GC-a. Prilikom terapije niskim dozama GC-a, ti mehanizmi ne mogu značajno djelovati na suzbijanje upale. U akutnoj fazi upale, GC inhibiraju vazodilataciju, povećavaju propusnost krvnih žila te smanjuju emigraciju leukocita na mjesto upale. U kroničnoj fazi dolazi do inhibicije ključnih upalnih citokina kao što su TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 i IL-7 [14].

U reumatskim bolestima GC se koriste na različite načine. Često se koriste kao pomoćna terapija prilikom terapije antireumatskim lijekovima (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) u početnoj fazi RA-a. Vrlo su učinkoviti u ublažavanju simptoma boli i oticanja zglobova u bolesnika s aktivnim RA-om. Veliki broj istraživanja pokazao je značajnu korist GC-a za pacijente koji boluju od reumatoidnog artritisa s obzirom na njihov utjecaj na aktivnost bolesti [17].

Glukokortikoidi imaju sposobnost postizanja stanja remisije te sprječavanja dugotrajnog oštećenja zglobova što upućuje na njihovo svojstvo da modificiraju bolesti. Isto tako, uspoređujući GC s „modernim“ terapijama za liječenje RA-a, cijena je liječenja glukokortikoidima niska [14].

Liječenje kortikosteroidima može negativno utjecati na gubitak koštane mase u pacijenata koji boluju od reumatoidnog artritisa. Dnevna doza  $\leq$  5 mg prednizona može dovesti do smanjenja gustoće kostiju (engl. *bone*



*mass density*, BMD) i povećanog rizika od prijeloma. Koliki će učinak biti, ovisi o dozi. Već u prva tri mjeseca javljaju se određeni simptomi. Šest do dvanaest mjeseci od početka uzimanja terapije može doći do značajnog smanjenja BMD-a kralježnice te bedrene kosti [18].

Osim negativnih učinaka na BMD te snagu kostiju, terapija glukokortikoidima doprinosi povećanom riziku razvoja osteoporoze. Također, liječenje drugih upalnih bolesti glukokortikoidima, karakterizira umor, smanjena pokretljivost, slabost mišića, što u konačnici može utjecati na dodatne čimbenike koji povećavaju rizik od prijeloma [14].

### **3.4. METILPREDNIZOLON**

Metilprednizolon, poznat i kao Medrol, sintetski je glukokortikoid koji se koristi za brzo potiskivanje upale. On smanjuje formiranje, oslobađanje i aktivnost endogenih medijatora upale, uključujući citokine, prostaglandine, kinine, histamin i sustav komplementa. Modificira imunološki odgovor te je njegovo djelovanje posredovano glukokortikoidnim receptorom. Također, smanjuje broj cirkulirajućih limfocita, inducira diferencijaciju stanica i stimulira apoptozu u tumorskih stanicama [19]. Prema jačini djelovanja, metilprednizon spada u najslabiju skupinu GC-a.

### **3.5. DEKSAMETAZON**

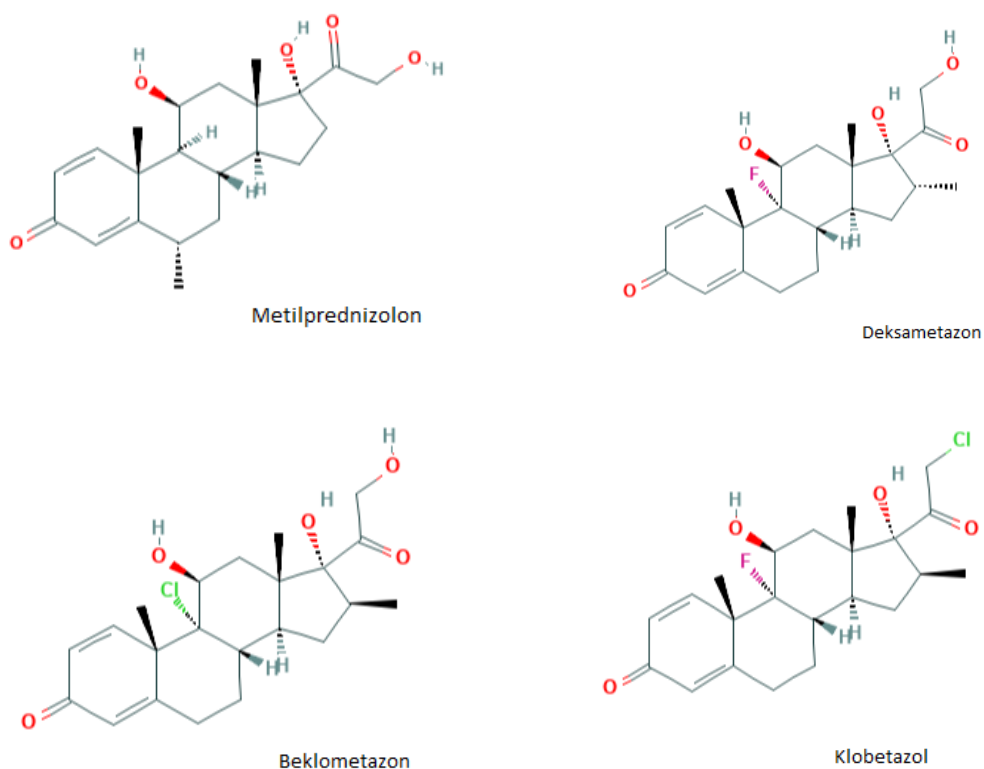
Deksametazon je sintetski adrenalni kortikosteroid koji zbog svojeg jakog protuupalnog djelovanja pripada skupini GC-a koji imaju umjereno jako djelovanje. U slobodnoj formi prolazi kroz stanične membrane i veže se visokim afinitetom na specifične citoplazmatske GR. Taj se kompleks veže na elemente DNA-a, što dovodi do sinteze proteina koji sprječavaju migraciju leukocita na mjesto upale. Osim što se veže za specifične receptore, ometa i aktivaciju NF- $\kappa$ B te puteve apoptoze [20] [21].

### 3.6. BEKLOMETAZON

Beklometazon je sintetski GC s jakim protuupalnim i vazokonstriktivnim djelovanjem. Pripada skupini GC-a s jakim učinkom. U terapiji liječenja Cronhove bolesti, beklometazon djeluje na način da se veže na interleukin-13, što dovodi do inhibicije citokina [22].

### 3.7. KLOBETAZOL

Klobetazol je sintetski kortikosteroid koji pripada glukokortikoidima s izrazito jakim djelovanjem. Mehanizam djelovanja klobetazola isti je kao i kod prethodno opisanih kortikosteroida. Budući da je to visokopotentni kortikosteroid, preporučuje se da liječenje bude ograničeno na 2 uzastopna tjedna, a terapija se treba prekinuti kada se postignu željeni rezultati [23]. Slika 7 prikazuje strukturne formule navedenih kortikosteroida.

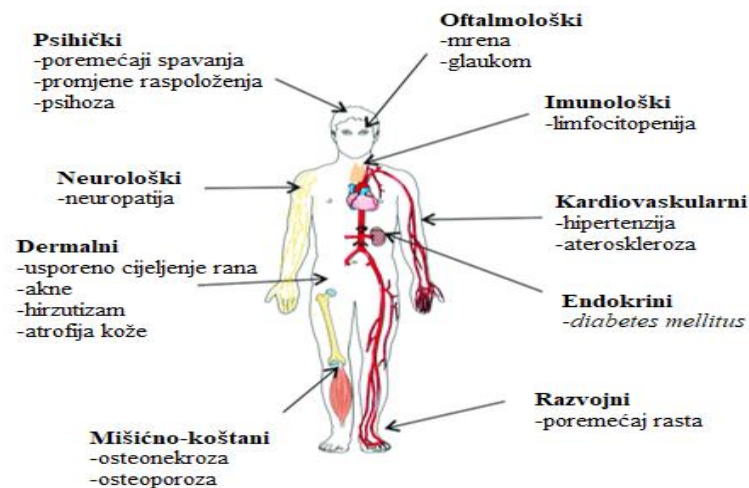


Slika (7). Strukturne formule prethodno opisanih GC-a po jačini djelovanja [Preuzeto s PubChema]

### 3.8. NUSPOJAVE KORTIKOSTEROIDA

Dobro je poznato da terapije glukokortikoidima izazivaju mnogobrojne simptome. Što je veća doza i duže razdoblje liječenja, štetni su učinci češći i ozbiljniji.

Relativna sigurnost liječenja niskim dozama glukokortikoida dokumentirana je u jednom radu 1991. godine. Na Slici 8 prikazani su štetni učinci koji se javljaju prilikom terapije kortikosteroidima.



Slika (8). Štetni učinci glukokortikoida [Preuzeto s [www.researchgate.net-Overview-of-glucocorticoid-associated-side-effects](http://www.researchgate.net-Overview-of-glucocorticoid-associated-side-effects)]

Najčešća je nuspojava u bolesnika koji su liječeni glukokortikosteroidima povećanje težine. Zabilježeno je da su pacijenti koji boluju od RA-a te koji su uzimali 5-10 mg/d tijekom 2 godine imali povećanje srednje tjelesne težine od 4 % do 8 %. Preraspodjela masti uzrokuje pojavu Cushingova sindroma, pretilost, „bivoljsku grbu“, pojačane supraklavikularne masne naslage i mjesečevo lice kod pacijenata koji su bili tretirani umjerenim dozama prednizona tijekom duljeg razdoblja [24].

Neke studije ukazuju da će čak 40 % pacijenata koji su tretirani glukokortikoidima razviti prijelom povezan s gubitkom koštane mase. To uključuje osteoporozu, osteonekrozu, slabost mišića i miopatiju [24]. Osteoporoza može biti primarna koju karakterizira starenje (> 60 godina), nizak indeks tjelesne mase, gubitak funkcije, ili sekundarna koja se javlja

zbog upotrebe lijekova, uglavnom kortikosteroida [24] [25]. Istraživanja su pokazala da se gubitak koštane mase odvija u dvije faze. Brza, početna faza, od 12 % odvija se tijekom prvih nekoliko mjeseci, a sporija faza, koja rezultira gubitkom od 2-5 %, tijekom godinu dana [1]. Kako bi se spriječila sekundarna osteoporoza, terapija uključuje minimalnu efektivnu dozu GC-a, dodatak kalcija i vitamina D te tjelesnu aktivnost. Rizik od osteonekroze, također je povećan prilikom terapije većim dozama i produljenim trajanjem liječenja. GC inducira osteonekrozu poticanjem apoptoze osteocita, čime dolazi do remodeliranja kostiju [25].

Lokalna, kao i sustavna terapija GC-om može izazvati brojne neželjene dermatološke učinke. Neki od njih su atrofija kože, strije, poremećeno zacjeljivanje rana, akne, modrice... Simptomi variraju ovisno o dozi GC-a.

GC djeluju na keratinocite, čime blokiraju lučenje kolagena, glavne komponente ekstracelularnog matriksa i hijaluronske kiseline u dermisu. Time ometaju proliferaciju stanica što rezultira stanjivanjem kože. Kronična kožna insuficijencija naziva se dermatoporoza [25]. Stanjivanje barijere kože uzrokuje povećanu propusnost, što dovodi do povećanog transepidermalnog gubitka vode. Istraživanja su pokazala da žene češće pate od dermatoporoze [1].

Atrofija kože najčešća je nuspojava koja nastaje prilikom topikalne primjene GC-a. Mjerenja debljine kože pokazala su da topikalna primjena visokopotentnog klobetazola dva puta dnevno tijekom 16 dana uzrokuje stanjivanje kože do 15 % [1].

Nakon liječenja kortikosteroidima, zabilježeni su određeni psihički poremećaji. Blaži, kao što su razdražljivost, blaga tjeskoba, euforija te teži, depresija, promjene raspoloženja, nedostatak koncentracije i pažnje. U rijetkim slučajevima može se javiti psihoza, demencija te pokušaj samoubojstva [1] [25].

Hipokampus je područje u mozgu s velikim brojem kortikosteroidnih receptora, stoga ima značajnu ulogu u kognitivnim poremećajima prilikom terapije GC-om [25].

Navedeni simptomi češće se javljaju kod žena te nastupaju dva tjedna nakon početka terapije, posebno ako je doza > 40mg/dan prednizona [1].

Mrena i glaukom dvije su najčešće oftalmološke nuspojave kortikosteroida. Rjeđe su nuspojave makulopatija i infekcije. Rizik od navedenih nuspojava povećava se dozom i duljinom liječenja [1] [25].

Mrena je замуćenje očne leće. Stražnja subkapsularna katarakta komplikacija je koja se javlja nakon produljene terapije kortikosteroidima [13]. Kortikalna mrena također je povezana s upotrebom GC-a.

Sistemske GC-i mogu uzrokovati povećanje intraokularnog tlaka (engl. *intraocular pressure*, IOP). Uz terapiju kortikosteroidima, veći rizik za nastanak glaukoma javlja se kod pacijenata koji imaju dijabetes, obiteljsku povijest glaukoma te visoku miopiju [13].

U većini slučajeva IOP će se normalizirati unutar nekoliko tjedana nakon prestanka terapije.

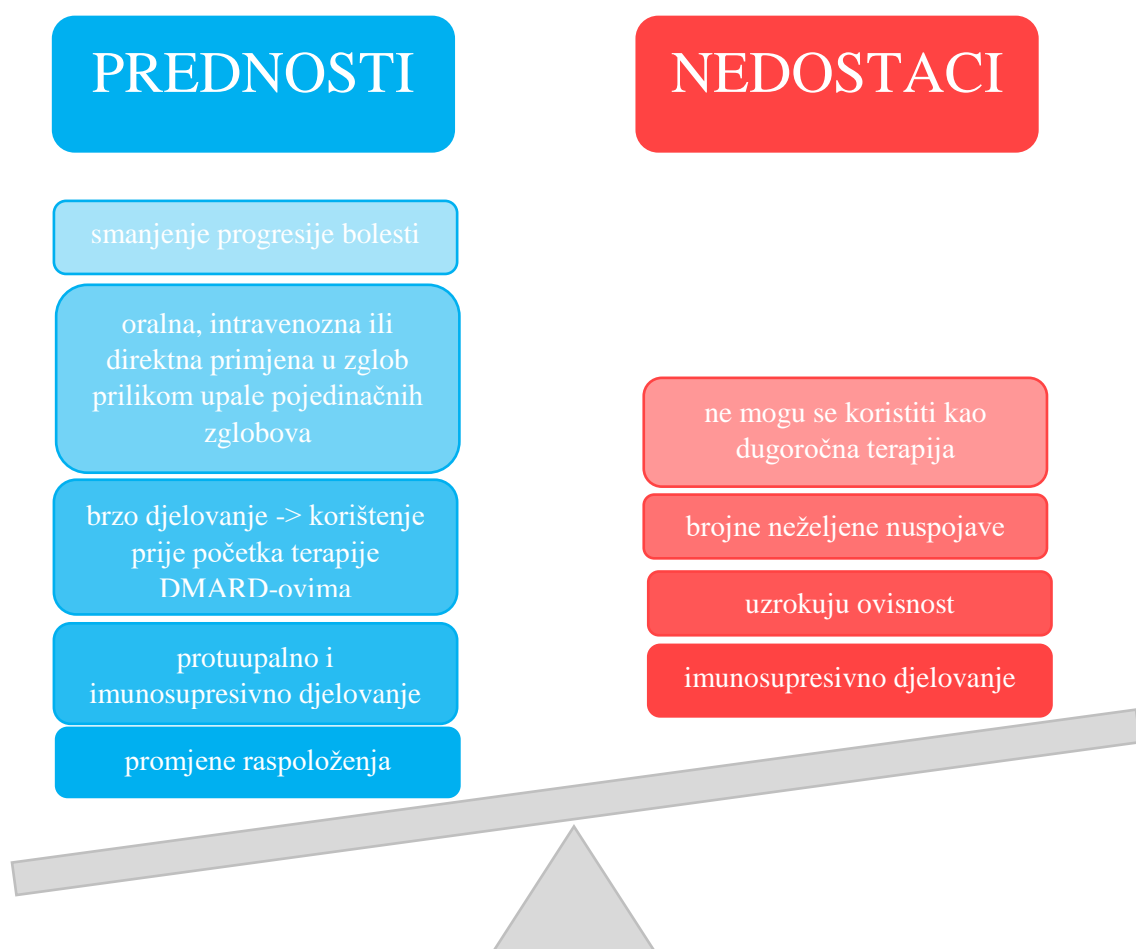
Terapija kortikosteroidima povećava rizik od koronarne bolesti srca, ishemijske bolesti te zatajenja srca [1]. Također, hipertenzija, hiperglikemija i hipertrigliceridemija povezane su s upotrebom GC-a. Učestalost hipertenzije od čak 88 % uočena je kod 163 djece koji boluju od teške astme te su primali visoku oralnu ili inhalacijsku terapiju GC-om [25].

Navedeni kardiološki rizici ovise o dozi i duljini trajanja terapije te se smanjuju prestankom uzimanja lijeka.

Klinička ispitivanja dokazala su povećani rizik od infekcija kod pacijenata koji su liječeni kortikosteroidima. Međutim, kohortne studije pokazale su povećanu pojavu infekcija u pacijenata koji boluju od RA-a. Također, kombinirana terapija GC-om i drugim imunosupresivnim lijekovima povećava rizik [13] [24].

GC djeluju na način da smanjuju proizvodnju proupalnih citokina, čime povećavaju rizik od infekcija. Infekcije mogu biti virusne infekcije herpesa, bakterijske te gljivične.

Učinci kortikosteroida vrlo su složeni te čvrsto kontrolirani. Kontrola je potrebna kako bi se osiguralo preživljavanje organizma poradi stresa, infekcija... Razvojem novih tehnika postignut je veliki napredak u otkrivanju mehanizama koje posreduju kortikosteroidi [25]. Slika 9 grafički prikazuje prednosti i nedostatke koji se javljaju prilikom terapije kortikosteroidima.



Slika (9.) Prikaz prednosti i mana terapije kortikosteroidima [vlastiti izvor]

#### 4. RASPRAVA

Novija saznanja o nastanku i razvoju reumatoidnog artritisa omogućila su preciznije određivanje terapije. Rana dijagnoza omogućava kliničarima da odmah djeluju ciljano kako bi se djelovalo na progresiju bolesti.

Prve generacije kortikosteroida razvijene su korištenjem dizajnerskog pristupa prolijeka koji uključuje promjene ili modifikacije u molekulama kortikosteroida, uvodeći različite supstituente kako bi postigli bolje prodiranje u kožu, sporiju razgradnju enzima te veći afinitet za glukokortikoidni receptor.

Učinci kortikosteroida složeni su i strogo kontrolirani. Kontrola je potrebna kako bi organizam opstao u različitim uvjetima, kao što su infekcije i stres. Napretkom različitih metoda u molekularnoj i staničnoj biologiji te biokemiji, ostvaruju se uspješni rezultati u otkrivanju različitih molekularnih mehanizama koje uzrokuju kortikosteroidi. Istraživanja su usmjerena na prednosti terapije glukokortikoidima te na njihovo protuupalno i imunosupresivno djelovanje. Aktiviranjem pomoću glukokortikoidnog receptora, imaju mogućnost regulacije različitih mehanizama kao što su transaktivacija i transrepresija. Također, novija su istraživanja omogućila bolje razumijevanje molekularnih mehanizama koji nastaju prilikom terapije kortikosteroidima, ali za velik broj nuspojava molekularni su mehanizmi i dalje nepoznati. Poznato je da neke nuspojave nastaju transrepresijom (atrofija kože), a neke transaktivacijom (glaukom).

Uporaba kortikosteroida povećava rizik od prijeloma kostiju jer oni neizravno negativno djeluju na koštanu masu te snagu kostiju i mišića. Zdrav način života, konzumiranje različitih suplemenata te redovita tjelovježba, neki su od načina koji preveniraju progresiju bolesti. Omega-3 masne kiseline preporučuju se pacijentima oboljelim od reumatoidnog artritisa jer ublažavaju upalne procese u organizmu. Međutim, prema statističkim podacima dobivenim na jednom američkom sveučilištu u

Detroitu, pacijenti koji su koristili omega-3 masne kiseline, nisu osjetili znatno poboljšanje.

Posljednih pedeset godina, glukokortikoidi su često bili predmet različitih studija i istraživanja. Međutim, zbog neželjenih učinaka i ograničene dugoročne terapije, uporaba ovih lijekova u kliničkoj praksi mora biti strogo kontrolirana. U skladu s time, istraživanja su usmjerena na poboljšanje omjera koristi i rizika kortikosteroida. Dolazi do razvoja novih lijekova koji ne izazivaju toliko štetnih nuspojava.

Prema mišljenju profesora Eugena Feista, reumatologa iz jedne od najvećih sveučilišnih bolnica u Europi, *Charite University hospital* u Berlinu, glukokortikoidi se ne bi trebali dugo koristiti u liječenju, dozu bi trebalo nakon nekoliko mjeseci smanjiti, a zatim i ukinuti. Liječenje se treba nastaviti ciljanom sintetskom i biološkom terapijom. Vrlo se često uočava ovisnost o kortikosteroidima kod pacijenata koji ih koriste dulje vrijeme te je iz toga razloga njihovo ukidanje iz terapije još teže.



## 5. ZAKLJUČAK

- Artritis je kronična autoimuna bolest zglobova koja uzrokuje njihovu upalu, ukrućenost te gubitak funkcije
- Uzrok je nastanka bolesti nepoznat
- U reumatoidnom artritisu dolazi do upale sinovijalne membrane koja omata zglob čineći zaštitnu vrećicu
- Kortikosteroidi su steroidi koji se sintetiziraju u kori nadbubrežne žijezde te imaju protuupalna i imunosuprimirajuća svojstva
- Glukokortikoidi djeluju inhibirajući proliferaciju, diferencijaciju i funkciju stanica koje sudjeluju u upali, kao što su makrofagi i neutrofili
- Glukokortikoidni receptor aktiviraju glukokortikoidi te je njegova uloga regulacija ekspresije gena putem nekoliko mehanizama
- GC induciraju apoptozu zrelih osteocita i osteoblasta, čime dolazi do smanjenja koštane mase te čvrstoće
- Terapija glukokortikoidima uzrokuje brojne neželjene učinke koji variraju ovisno o dozi lijeka te duljini trajanja terapije
- Iako su kortikosteroidi iznimno djelotvorni u liječenju artritisa, zbog nuspojava koje izazivaju, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se otkrila djelotvorna terapija koja će te neželjene učinke svesti na minimum

## 6. KRATICE

AP-1 – activator protein

BMD - bone mass density

DBD – DNA-binding domain

DMARD – disease-modifying anti-rheumatic drug

Fz – frizzled receptor

GSK-3 $\beta$  – glycogen synthase kinase 3 $\beta$

GC – glucocorticoids

GR – glucocorticoid receptor

GRE – glucocorticoid response element

HEV – high endothelial venules

Hsp90 – heat-shock protein

IOP – intraocular pressure

IL – interleukin

JIA – juvenile idiopathic arthritis

LRP – low-density lipoprotein receptor-related protein

LBD – ligand-binding domain

MHC – major histocompatibility complex

MMP – matrix metalloproteinase

NF- $\kappa$ B – nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells

PI3K - phosphoinositide 3-kinases

RA – rheumatoid arthritis

RANKL – receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

Sfrp - secreted frizzled related protein

Tcf7 – transcription factor 7

T<sub>H</sub> – T helper cell

T<sub>fh</sub> – T follicular cells

TNF- $\alpha$  – tumor necrosis faktor  $\alpha$

Wnt – The wingless type

## 7. LITERATURA

1. H. Schacke, Wolf-Dietrich Docke, K. Asadullah, " Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids", *Pharmacology & Therapeutics*, 2002.
2. T. Durrigl, V. Vitulić, *Reumatologija*, Zagreb: Jumena, 1982.
3. K. Abbas, A.H. Lichtman, S. Pillai, *Osnove imunologije: funkcije i poremećaji imunološkog sustava*, Split: Medicinski fakultet, 2017.
4. R. Bjorklund, "Arthritis", Marshall Cavendish, 2010.
5. D. Aletaha, J. S. Smolen, " Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis", *Clinical Review& Education*, 2018.
6. L. C. Coates, O. Fitzgerald, P. S. Helliwell, C. Paul, " Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: Is all inflammation the same?", *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2016.
7. G. Moraitis, T. Block, D. Nguyen, J. K. Belanof, "The role of glucocorticoid receptors in metabolic syndrome and psychiatric illness", *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2017.
8. O. Ogbru, J. W. Marks, "Corticosteroids: Drug List, Side Effects and Dosage", *MedicineNet*, 2019.
9. W. Ericson-Neilsen, A. D. Kaye, "Steroids: Pharmacology, Complications and Practice Delivery Issues", *National Institute of Health*, 2014.
10. R. Laan, T. L. Jansen, P. van Riel, "Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis", *British Society for Rheumatology*, 1999.
11. S. Ramamoorthy, J. A. Cidlowski, "Exploring the Molecular Mechanisms of Glucocorticoid Receptor Action from Sensitivity to Resistance", *National Institute of Health*, 2013.
12. S. Ramamoorthy, J. A. Cidlowski, "Corticosteroids: Mechanism of Action in Health and Disease", *National Institute of Health*, 2016.

13. M. C. van der Goes, J. W. Jacobs, J. W. Bijlsma, "The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases – positive and adverse effects", *Arthritis Research and Therapy*, 2014.
14. M. Guler-Yuksel, J. N. Hoes, I. E. M. Bultink, W. F. Lems "Glucocorticoids, Inflammation and Bone", *Calcified Tissue International*, 2018.
15. R. Baron, G. Rawadi, "Wnt signaling and the regulation of bone mass", *Current Osteoporosis Reports*, 2007.
16. S. Kholsa, J. J. Westendorf, M. J. Oursler, "Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures", *The Journal of Clinical Investigations*, 2008.
17. Y. P. Goekoop-Ruiterman, J. K. de Vries-Bouwstra, C. F. Allaart, D. van Zeben, P. J. Kerstens, J. M. Hazes, A. H. Zwinderman, H. K. Ronday, K. H. Han, M. L. Westedt, A. H. Gerards, J. H. van Groenendael, W. F. Lems, M. V. van Krugten, F. C. Breedveld, B. A. Dijkmans, "Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis", *National Institute of Health*, 2005.
18. C. Verhoeven, M. Boers, "Limited bone loss due to corticosteroids: a systematic review of prospective studies in rheumatoid arthritis and other diseases", *National Institute of Health*, 1997.
19. "Methylprednisolone", *National Center for Biotechnology Information*, 2005.
20. "Dexamethasone", *National Center for Biotechnology Information*, 2005.
21. "Dexamethasone", *DrugBank*, 2005.
22. "Beclomethasone dipropionate", *DrugBank*, 2005.
23. "Clobetasol propionate", *DrugBank*, 2005.
24. L. S. Gensler, "Glucocorticoids: Complications to Anticipate and Prevent", *National Institute of Health*, 2013.

25. M. Oray, K. Abusamra, N. Ebrahimiadib, H. Meese, C. Stephen Foster, "Long-term side effects of glucocorticoids", *Expert Opinion on Drug Safety*, 2016.


## ŽIVOTOPIS

### OSOBNJE INFORMACIJE

Perić Ivna

(Republika Hrvatska)

 Mirka Viriusa 36, 48 000 Koprivnica

 [ivnaperic96@gmail.com](mailto:ivnaperic96@gmail.com)

 0998702118

### OBRAZOVANJE

I

---

### OSPOSOBLJAVANJE

(2016.-danas) Biotehnologija i  
istraživanje lijekova, Rijeka (Hrvatska)

(2011.-2015.) Gimnazija „Fran Galović“,  
Koprivnica (Hrvatska)

### OSOBNJE

### VJEŠTINE

---

Materinski jezik

hrvatski

Strani jezici

engleski

njemački

Komunikacijske vještine komunikativna, sklona timskom radu

Digitalne vještine MS OFFICE – napredna uporaba