

Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju, KB "Firule",  
Split i Klinika za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju,  
KB "Sestre milosrdnice", Zagreb

## Utjecaj iontoforeze na funkcijski kapacitet ručnog zgloba u bolesnika s reumatoidnim artritismom

The effect of iontophoresis on the wrist functional capacity in patients with rheumatoid arthritis

T. Vlák, Marica Bedalov i Ivo Jajić

### Sažetak

Najčešće upalno promijenjeni zglob u bolesnika s reumatoidnim artritismom je ručni zglob, aficiran prema nekim autorima u više od 80% bolesnika.

Ocjenjujući učinak iontoforeze Voltaren gela (diklofenak) na povećanje funkcijskog kapaciteta i smanjenje bolnosti ručnog zgloba u 30 bolesnika s reumatoidnim artritismom, uočeno je da lijek unesen u zglob kroz intaktnu kožu preko katode, nakon 15 terapijskih obrada, značajno povećava dorzalnu fleksiju i adukciju u ručnom zglobu bolesnika.

Nije dokazana značajnost promjene palmarne fleksije i abdukcije ručnog zgloba.

Nakon 15 terapijskih obrada značajno se smanjila bolnost u zglobu pri pokretu te pri palpaciji stiloidnog nastavka palčane i lakatne kosti.

Na osnovi provedenog istraživanja može se zaključiti da iontoforeza diklofenaka vrlo povoljno djeluje na povećanje funkcijskog kapaciteta ručnog zgloba u bolesnika s reumatoidnim artritismom, a istodobno značajno smanjuje bolnost u upalno promijenjenom zglobu.

### Ključne riječi:

iontoforeza (diklofenak), ručni zglob, reumatoidni artritis

### Summary

Inflammatory changes of joint are most frequently observed in patients with rheumatoid arthritis. Among them, wrists are affected in about 80% of cases.

The authors have treated the wrists of 30 patients with rheumatoid arthritis by applying diclofenac (Voltaren) gele by means of iontophoresis, the wrist's functional capacity and pain being observed concurrently. It has thus been noted that after 15 iontophoretic treatments, the drug being introduced through the intact skin under the cathode, the dorsal flexion and adduction of the wrist have been considerably increased.

No significant changes in the palmar flexion and the wrist abduction have been observed.

Nevertheless, the 15 iontophoretic treatments have considerably relieved the pain both in the wrist movement and during the palpation of the radial and ulnar styloid of the affected joint. To conclude, the application of diclofenac by means iontophoresis on the affected wrist in patients with rheumatoid arthritis has shown double improvement: increasing the functional capacity of the wrist and reducing the pain in the affected joint.

### Key words:

Iontophoresis (diclofenac), wrist, rheumatoid arthritis

## UVOD

Reumatoidni artritis (RA) je sistemska upalna bolest nepoznate etiologije koja zahvaća sva tkiva mezenhimalnog podrijetla. Po svom tijeku napreduje, kronična je ili subakutna, s egzacerbacijama i remisijama. Svaka nova ataka ostavlja ireverzibilne promjene i uzrokuje novo oštećenje funkcije zgloba, čija je sinovija zahvaćena upalnim procesom. Iako bolest ima sistemski karakter (promjene na plućima, perikardu i srcu, bubrezima, očima, krvnim žilama i perifernim živcima), najizraženije promjene, u vidu proliferativnog sinovitisa, lokalizirane su u perifernim zglobovima uz patognomoničnu simetričnost.

Epidemiološki podaci govore o pretežitosti u populaciji od 2–3%, pri čemu žene obolijevaju češće od muškaraca. U Hrvatskoj je taj odnos 4,7:1 (1,2), a bolest je češća od četrdesete do šezdesete godine života (3,4,5).

Etiologija bolesti je nepoznata, ali ju karakterizira povećana učestalost nekih od antigena glavnog sustava histokompatibilnosti (HLA sustav) vezanih uz DR lokus: DR4 antigen se znatno češće pojavljuje u bolesnika s RA nego u ostaloj populaciji (40%:9%) (5,6), a DR1 antigen u mediteranskim zemljama (45%:22%) (6,7,8,9).

Kliničku sliku karakterizira, najčešće, postupan početak uz nespecifičnu simptomatologiju (mršavljenje, gubitak teka, umor...), a prvi objektivni simptom jest oteklina nekog od aficiranih zglobova uz ograničenost pokreta i karakterističnu simetričnost promjena. Progresijom bolesti, koja je najčešće centripetalna, jutarnja zakočenost, bol, oteklina i ograničenost pokreta se intenziviraju, a zbog trofičkih promjena mišića smanjuje se i gruba snaga šake. Zbog sistemskog karaktera bolesti, promjene na mišićima tijekom bolesti progrediraju, a vidljive su promjene i na koži koja postaje tanka, sjajnija i atrofična (1,3,5).

S obzirom na učestalost, najčešće su pogođeni sljedeći zglobovi (5):

ručni zglob	85%	rame	62%
MCP zglobovi	80%	gležanj	39%
koljeno	79%	vratna kralježnica	34%
MTP zglobovi	71%	kuk	27%
lakat	68%	PIP stopala	24%
PIP šake	63%	temporomandibularni zglob	23%

U svih bolesnika su neizostavno zahvaćene šake, najčešće simetrično uz promjene na malim zglobovima, mišićima i koži. Zbog brojnih karakterističnih promjena, šaka se i naziva "test-objektom" ili "vizit-kartom" bolesti.

Liječenje RA obuhvaća opće mjere liječenja, farmakoterapiju (temeljno liječenje i protuupalno liječenje), funkcionalno liječenje i edukaciju bolesnika (3).

Funkcionalno liječenje obuhvaća sve mjere i postupke koji imaju zadatak održavati ispravni položaj zgloba i povećavati funkcijski kapacitet zgloba. Tu spadaju brojni oblici fizikalne terapije (krioterapija, kineziterapija, ultrazvuk, elektroterapija, hidroterapija, iontoforeza i sonoforeza, laser) (10), korištenje udlaga i ortopedskih pomagala (3), balneoterapija i operativno liječenje.

Tijekom postupnog smirivanja upalne aktivnosti i u fazama remisije prim-

jenjuje se fizikalna terapija radi funkcionalnog liječenja. Naime, medikamentna terapija nije dostatna da bi se održala funkcija zgloba, a sama funkcionalna terapija nije dovoljna za smirivanje upalnog procesa pa je nužno primjenjivati oba načina liječenja istodobno.

Iontoforeza jest metoda uvođenja lijeka u organizam preko intaktne kože, posredstvom konstantne galvanske struje. Farmakološki aktivne tvari (lijekovi) pri tome moraju imati elektrolitska svojstva, pa se kationi unose u organizam preko anode, a anioni preko katode (11).

Iontoforeza se tehnički izvodi tako da lijek nanese na diferentnu elektrodu, a drugu, indiferentnu elektrodu, postavimo nedaleko prve. Pri tome brzina putovanja iona ovisi o jačini strujnog polja, a smanjuje se povećavanjem udaljenosti među elektrodama. Količina lijeka koji prodire u organizam ovisi o čistoći pripravka, veličini elektrode, jačini struje i o vremenu njenog proticanja. Elektrosmoza i elektroforeza omogućuju da se veći broj iona unese u organizam ili zglob, a sudbina tako unesene tvari u zglob jest njeno nakupljanje u sinoviji. Time se postiže maksimalni terapijski učinak u bolesnika s RA, jer u sinoviji se i zbiva upalni proces koji rezultira stvaranjem panusa i destrukcijom zglobnih tijela (3,5,12). Učinkovitost te metode liječenja RA bila bi značajno manja kada bi se lijek nakupljao samo u sinovijskoj tekućini.

Prednost iontoforeze je i u tome što lijek možemo primjenjivati ciljano, na pojedine aficirane zglobove, i to u relativno visokim lokalnim koncentracijama, a naročito je prikladna za primjenu na većim zglobovima (11).

Tijekom iontoforeze, djelovanju lijeka se pridružuje i djelovanje konstantne galvanske struje povećavajući terapijski učinak (10,11). U dobre osobine ovog načina liječenja spadaju i te da je ta metoda potpuno bezbolna, a može se koristiti i u akutnoj fazi bolesti primjenjujući lijek na aficirani zglob.

Loša strana iontoforeze je nemogućnost preciznog doziranja lijeka, pa je tim načinom rizično davati jako djelotvorne lijekove ili primjenjivati one koji iziskuju veće doze (11).

Dubina prodiranja farmakološki aktivne tvari nije veća od 3 centimetra, što je dokazano markiranjem lijeka i termovizijom. Jačina primijenjene struje varira od 0,1 do 0,5 miliampera po kvadratnom centimetru, a trajanje obrade je kraće kada koristimo jače struje. Povoljnije je koristiti struje manjeg intenziteta, a duljeg djelovanja, kako bi u tretirani zglob ušla veća količina lijeka, tako da prosječno trajanje iontoforeze iznosi oko 20 minuta (11).

Jedan od lijekova koje je moguće primjenjivati iontoforezom je i diklofenak (Voltaren gel). Po svom sastavu to je diklofenak dietilamin u gelu, amonijeva sol koja ima malu lipofilnost i zato bolju perfuziju kroz potkožje i kožu, a s obzirom na ionsku disocijaciju, primjenjuje se preko katode.

Više autora je iznosilo svoja različita iskustva s iontoforezom diklofenaka (13–22) što nas je i potaknulo da i u našem Odjelu ispitamo učinkovitost iontoforeze diklofenaka (Voltaren gel) u bolesnika s RA. Budući da je u bolesnika s RA najčešće zahvaćeni i upalom promijenjeni zglob ručni zglob, odlučili smo se za primjenu tog načina liječenja upravo na taj zglob, želeći ustanoviti postoji li pozitivan učinak iontoforeze na povećanje funkcijskog kapaciteta zgloba.

## BOLESNICI I METODA RADA

U ispitivanje i ocjenjivanje učinkovitosti iontoforeze Voltaren gela u bolesnika s RA, u kojih je iontoforeza primijenjena na ručni zglob, uključeno je 30 bolesnika sa sigurnom dijagnozom RA uvažavajući kriterije Američkog reumatološkog društva iz 1987. godine. (tzv. ARA kriteriji) (23). Tijekom liječenja, u pet bolesnika očitovale su se nuspojave tako da je terapijski pokus kod njih bio prekinut, a rezultati su praćeni u 25 bolesnika.

Istraživanje je provedeno u Bolnici za reumatske bolesti i rehabilitaciju u Splitu, od srpnja do listopada 1992. g. a svi bolesnici su bili stacionarno liječeni na Reumatološkom odjelu naše bolnice. Ispitivanu skupinu je činilo 25 žena i 5 muškaraca, prosječne životne dobi 41,8 godina, a u rasponu od 20 do 72 godine. Provjeravani su rezultati za 23 žene i 2 muškarca prosječne životne dobi 42,4 godine u istom rasponu godina života.

Svi naši ispitanici pripadali su II. razvojnoanatomskom stadiju bolesti, što je ustanovljeno uvidom u rendgenske snimke i kliničkim nalazom (3). Tijekom terapijskog pokusa, svi su uzimali po jedan nesteroidni antireumatik (Artrocam tablete u dnevnoj dozi od 20 miligrama) nakon večere, a na ručne zglobove i šake nije bila primjenjivana nikakva fizikalna terapija osim iontoforeze Voltaren gelom. Prosječno trajanje bolesti u naših ispitanika bilo je 6,1 godinu uz raspon od 1 do 17 godina.

Tijekom terapijskog pokusa svi podaci o praćenim parametrima (dorzalna i palmarna fleksija ručnog zgloba, abdukcija i adukcija ručnog zgloba, bol pri pokretu i bol pri palpaciji) unošeni su u unaprijed pripremljene obrasce, a mjereni su prije započetog istraživanja, nakon 7 i nakon 15 terapijskih obrada. Tako dobiveni podaci za 25 bolesnika podvrgnuti su statističkoj obradi na računalu neparametrijskim testovima: Wilcoxonov i Friedmanov test uz prag prihvaćanja hipoteze  $P=0,05$  (24). Rabljeni su navedeni testovi zbog činjenice da dobivene vrijednosti nisu pokazivale pravilnu raspodjelu, a i uzorak je bio takav da je bilo nužno rabiti neparametrijske testove.

Vrijednosti opsega pokreta ručnog zgloba dobivene su mjerenjem preciznim goniometrom (25), a podaci o bolnosti su anamnestički podaci dobiveni od bolesnika prije, tijekom i nakon završene iontoforeze. Bolnost se ocjenjivala ocjenom od 0 do 10 te je tako unošena u obrazac i evaluirana. Opseg pokreta je izražavan u kutnim stupnjevima. Iontoforeza je rađena na aparatu Cosmogamma CG 1000 Diadinamic-Galvanic, nanošenjem 5 grama Voltaren gela na savitljive elektrode površine 20 kvadratnih centimetara uz galvansku struju  $0,2 \text{ mA/cm}^2$ . Trajanje pojedinačne obrade je bilo 20 minuta, a ukupno je bilo 15 terapijskih obrada. Elektrode su bile primjenjivane poprečno na upalno promijenjeni ručni zglob bolesnika s RA, a lijek je bio nanošen na katodu.

## REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Primjenjujući iontoforezu Voltaren gela na ručni zglob bolesnika s RA praćeno je 7 parametara vezanih uz funkcijski kapacitet i bolnost ručnog zgloba. Mjerenja su obavljena prije započete iontoforeze, nakon 7 te nakon 15 terapijskih

obrada, koje su trajale po 20 minuta. Istraživanjem učinkovitosti iontoforeze bilo je obuhvaćeno 25 bolesnika s RA, a dobiveni su sljedeći rezultati:

### 1. Dorzalna fleksija ručnog zgloba

Tijekom terapije značajno se povećala dorzalna fleksija ručnog zgloba i to već nakon 7 terapijskih obrada ( $P < 0,05$ ) (tablica 1). Povećanje dorzalne fleksije ručnog zgloba na koji je primjenjivana iontoforeza Voltaren gelom bilo je značajno i nakon 15 terapijskih obrada ( $P < 0,05$ ).

Tablica 1. DORZALNA FLEKSIJA RUČNOG ZGLOBA

Table 1. DORSAL FLEXION OF THE WRIST

Skupina	Vrijeme praćenja (dani)	Z	P	T	P
Ispitanici	0:7	-2,3944	<0,05		
Ispitanici	0:15	-3,8230	<0,05		
Ispitanici	0:7:15			21,1591	<0,05

Legenda:

0:7 = vrijednost parametra nakon 7 terapijskih obrada

0:15 = vrijednost parametra nakon 15 terapijskih obrada

0:7:15 = multifaktorijalna analiza parametara prije započete iontoforeze te nakon 7 i 15 terapijskih obrada

Legend:

0:7 = value of the parameter after 7 therapeutic procedures

0:15 = value of the parameter after 15 therapeutic procedures

0:7:15 = multi-factorial analysis of the parameters before iontophoresis, after 7 and 15 therapeutic procedures

### 2. Palmarna fleksija ručnog zgloba

Nakon 7 terapijskih obrada nije došlo do značajnog povećanja palmarne fleksije ručnog zgloba u bolesnika s RA ( $P < 0,05$ ) (tablica 2.), a razlika u opsegu pokreta nije bila značajna ni nakon 15. iontoforeze Voltaren gelom ( $P > 0,05$ ).

Tablica 2. PALMARNI FLEKSIJA RUČNOG ZGLOBA

Table 2. PALMAR FLEXION OF THE WRIST

Skupina	Vrijeme praćenja (dani)	Z	P	T	P
Ispitanici	0:7	-1,5120	>0,05		
Ispitanici	0:15	-1,6701	>0,05		
Ispitanici	0:7:15			4,1136	>0,05

### 3. Abdukcija ručnog zgloba

Nakon sedam terapijskih obrada nije bilo značajnog povećanja abdukcije ručnog zgloba ( $P < 0,05$ ) (tablica 3.), a razlika opsega pokretljivosti ostala je ista i nakon 15 terapijskih obrada ( $P > 0,05$ ) ne pokazujući značajno povećanje opsega pokreta.

Tablica 3. ABDUKCIJA RUČNOG ZGLOBA

Table 3. ABDUCTION OF THE WRIST

Skupina	Vrijeme praćenja (dani)	Z	P	T	P
Ispitanici	0:7	-1,0859	>0,05		
Ispitanici	0:15	-0,2427	>0,05		
Ispitanici	0:7:15			2,5455	>0,05

### 4. Addukcija ručnog zgloba

Nakon sedme iontoforeze Voltaren gelom u bolesnika s RA nije postojala značajna razlika addukcije ručnog zgloba ( $P > 0,05$ ) (tablica 4.), ali se razlika u opsegu pokreta ipak značajno promijenila nakon 15. terapijske obrade ( $P < 0,05$ ).

Tablica 4. ADDUKCIJA RUČNOG ZGLOBA

Table 4. ADDUCTION OF THE WRIST

Skupina	Vrijeme praćenja (dani)	Z	P	T	P
Ispitanici	0:7	-2,5199	>0,05		
Ispitanici	0:15	-2,7271	<0,05		
Ispitanici	0:7:15			9,0227	<0,05

### 5. Bol pri pokretu ručnog zgloba

Tablica 5. BOL PRI POKRETU RUČNOG ZGLOBA

Table 5. PAIN IN THE WRIST MOVEMENT

Skupina	Vrijeme praćenja (dani)	Z	P	T	P
Ispitanici	0:7	-1,8343	>0,05		
Ispitanici	0:15	-3,5058	<0,05		
Ispitanici	0:7:15			18,6136	<0,05

Nakon sedme terapijske obrade nije došlo do značajnog smanjenja boli pri pokretu ručnog zgloba ( $P>0,05$ ) (tablica 5.), ali je nakon završenog terapijskog pokusa bolnost bila značajno smanjena, u odnosu na onu prije iontoforeze ( $P<0,05$ ).

#### 6. Bol pri palpaciji ulnarnog stiloida

Već nakon sedme terapijske obrade značajno se smanjila bol pri palpaciji ulnarnog stiloida ( $P<0,05$ ) (tablica 6.), a tako je ostalo i nakon 15. iontoforeze Voltaren gelom.

Tablica 6. BOL PRI PALPACIJI ULNARNOG STILOIDA

Table 6. PAIN DURING THE PALPATION OF THE ULNAR STYLOID

Skupina	Vrijeme praćenja (dani)	Z	P	T	P
Ispitanici	0:7	-2,5424	<0,05		
Ispitanici	0:15	-3,5058	<0,05		
Ispitanici	0:7:15			14,2727	<0,05

#### 7. Bol pri palpaciji radijalnog stiloida

Nakon sedme terapijske obrade bol se nije značajnije smanjila pri palpaciji radijalnog stiloida ( $P>0,05$ ) (tablica 7.). Nakon 15 terapijskih obrada radijalni stiloid je postao manje osjetljiv na palpaciju te je došlo do značajnog smanjenja boli pri palpaciji ( $P<0,05$ ).

Tablica 7. BOL PRI PALPACIJI RADIJALNOG STILOIDA

Table 7. PAIN DURING THE PALPATION OF THE RADIAL STYLOID

Skupina	Vrijeme praćenja (dani)	Z	P	T	P
Ispitanici	0:7	-1,4220	>0,05		
Ispitanici	0:15	-2,9113	<0,05		
Ispitanici	0:7:15			6,3409	<0,05

Tijekom provedenog terapijskog pokusa očitivalo se i neželjeno djelovanje, uglavnom vezano uz galvansku struju, tako da je u pet bolesnika došlo do prekida liječenja iontoforezom. U tri bolesnika bol se povećavala u aficiranom zglobu te nije bio kontinuirani nastavak iontoforeze Voltaren gelom, a u dvije bolesnice izazvane su opekotine zbog nepravilne primjene elektroda. Zbog navedenog, terapijski pokus i ocjena učinkovitosti iontoforeze Voltaren gelom izvršena je za 25 bolesnika s RA.

Potrebno je navesti da ni jedna od zabilježenih nuspojava nije vezana uz tvar koja je unošena u aficirani zglob.

## RASPRAVA

Funkcionalno liječenje RA obuhvaća mnoge metode fizikalne medicine, koje se koriste radi simptomatskog liječenja pojedinih zglobova. Ovisno o veličini zgloba, vrsti patološke promjene i pristupačnosti zglobova, odabiremo pojedine metode liječenja. Među djelotvornima je i iontoforeza – metoda simptomatskog liječenja koja objedinjava povoljan terapijski učinak konstantne galvanske struje i farmakološki aktivne tvari (lijeka). Preduvjet za korištenje bilo kojeg lijeka jest njegova mogućnost ionske disocijacije, pri čemu se kationi apliciraju preko anode, a anioni preko katode. Budući da na tržištu postoje mnogi lijekovi za lokalnu, kutanu aplikaciju, mi smo iskoristili činjenicu da diklofenak u gelu ima elektrolitska svojstva (13) pa smo ga iontoforezom unosili u ručni zglob bolesnika s RA želeći na tom konkretnom primjeru ručnog zgloba (najčešće upalno promijenjenog zgloba u bolesnika s RA) potvrditi učinkovitost i metode i lijeka, opisivanu u literaturi i drugih autora (14,15,16,17).

Iz navedenih rezultata istraživanja (Tablice od 1 do 7) vidljivo je da iontoforeza diklofenaka spada u učinkovite metode funkcionalnog liječenja RA.

Odabirom diklofenaka ili nekog drugog nesteroidnog antireumatika s elektrolitskim svojstvima, moguće je ovom metodom značajno povećati funkcijski kapacitet bilo kojeg pristupačnog zgloba, koristeći istodobno povoljan terapijski učinak konstantne galvanske struje i potentnog lijeka. Zbog toga tu metodu fizikalne terapije ne treba marginalizirati, kako se u praksi često događa, jer iontoforeza zasigurno ima značajno mjesto u funkcionalnom liječenju RA.

## ZAKLJUČAK

Ocjenjujući učinkovitost iontoforeze Voltaren gelom, primijenjene na upalno promijenjeni ručni zglob u bolesnika s reumatoidnim artritisom dokazali smo da ona u 25 bolesnika djeluje tako da:

- značajno povećava opseg dorzalne fleksije šake nakon 15 terapijskih obrada od po 20 minuta,
- ne povećava značajno opseg palmarne fleksije,
- ne povećava značajno abdukciju u ručnom zglobovima
- značajno povećava opseg addukcije u ručnom zglobovima bolesnika SRA
- značajnije smanjuje bol pri pokretu aficiranog zgloba
- značajno smanjuje bol pri palpaciji radijalnog stiloida
- značajno smanjuje bol pri palpaciji ulnarnog stiloida

Na temelju spomenutih zaključaka i rezultata istraživanja, iontoforezu Voltaren gelom možemo smatrati jednom od uspješnijih metoda za funkcionalno liječenje aficiranih zglobova u bolesnika s RA, jer se njome povećava funkcijski kapacitet zgloba i smanjuje bolnost pri pokretu i palpaciji zgloba.

## LITERATURA

1. Jajić I, Dürrigl T, Domljan Z, et al. Reumatoidni artritis u djece i odraslih, Sjögrenov i Feltyjev sindrom, seronegativni artritis (ankilozantni spondilitis, Reiterov sindrom, psori-



- jatični artritis, Behcetov sindrom). U: Dekaris D, Čulo F, ur. Klinička imunologija u nas. Zagreb: Naprijed; Jugoslavenska akademija znanosti i umjetnosti, 1990:349–362.
2. Ivanišević G, Jajić I, Krapac L, Plasaj T. The register of rheumatic diseases in Croatia. *Period Biol* 1990; 92 (suppl. 2):37.
  3. Jajić I. Klinička reumatologija. 2. izd. Zagreb: Školska knjiga, 1982:4–73.
  4. Jajić I, Jajić Z, Jajić I, Vlak T. Some epidemiological features of rheumatoid arthritis in Croatia. *Period Biol* 1990;92 (suppl. 2):17.
  5. Konečni J. Reumatoidni artritis. U: Konečni J, ur. Klinička reumatologija. Beograd–Zagreb: Medicinska knjiga, 1984:153–226.
  6. Jajić Z. Antigeni glavnog sustava histokompatibilnosti i obilježja reumatoidnog artritisa. (Dissertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1991.
  7. Jajić Z, Jajić I, Kerhin-Brkljačić V. HLA antigens in Yugoslav population with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1990;9:48–50.
  8. Domljan Z, Kerhin-Brkljačić V, Balog V, Brkljačić Lj. Antigeni lokusa DR u bolesnika s reumatoidnim artritisom. *Reumatizam* 1988;35:18–22.
  9. Galeazzi M, Cappellacci S, Lulli P, Mazzilli M, Tosi R, Tanigaki N. HLA-DR association in rheumatoid arthritis and the shared susceptibility epitope hypothesis. *Arthritis Rheum* 1989;32:663–664.
  10. Jajić I. Specijalna fizikalna medicina. 2. izd. Zagreb: Školska knjiga, 1991:1–12.
  11. Licul F. Elektrodijagnostika i elektroterapija. Zagreb: Školska knjiga, 1981:193–194.
  12. Fye K H, Sack K. E. Reumatske bolesti. U: Stites DP, Stobo J D, Wells J V, eds.: Osnovna i klinička imunologija. Beograd: Savremena administracija, 1989:361–368.
  13. Martin M. The role of Voltaren ionization. *Gazete Medicale* 1984;91:107–108.
  14. Pöfrringer W. Treatment with an emulsion gel containing diclofenac applied iontophoresis. *Rheuma* 1989;9:197–199.
  15. Vecchini L et al. Ionisation with diclofenac sodium in rheumatic disorders: a double-blind placebo-controlled trial. *J Int Med Res* 1984;12:346.
  16. Saverino G et al. Iontophoretic application of diclofenac in rheumatoid arthritis. *Minerva Ortop* 1987;38:403–407.
  17. Famaey J P, Broux G, Cleppe D et al. Ionisation with Voltaren: a multi-centre trial. *Journal Belge de Medicine Physique et de Rehabilitation* 1982;5:55–60.
  18. Banga A K, Chien Y W. Iontophoretic delivery of drugs: fundamentals, development and biomedical applications. *J Controll Rel* 1988;7:1–24.
  19. Diebschlag W. Diclofenac in the treatment of ankle-joint swelling caused by sprains: volumetric monitoring in a placebocontrolled, double blind study. *Fortschritte der Medizin* 1986;104:437–440.
  20. Manteuffel G E, Häring E. Topical dosage forms of non-steroidal antirheumatic agents for treatment of activated osteoarthritis: a comparative study. *Rheuma* 1986:6.
  21. Riess W, Schmid K, Botta L et al. Percutaneous absorption of diclofenac. *Arzneim Forsch* 1986;36:1092–1096.
  22. Riess W, Botta L, Degen P H, Maier R. Pharmacokinetic aspects of the percutaneous delivery of diclofenac from Voltaren emulgel. *Period Biol* 1990;92 (suppl 1) : 90.
  23. Arnett F C, Edworthy S M, Bloch D A et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315–324.
  24. Ivanković D i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1988.
  25. Majkić M. Kineziometrija za fizioterapeute. 2. izd. Zagreb: Viša medicinska škola Sveučilišta u Zagrebu, 1983 : 3–50.