



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Мирјана М. Цветковић

**Утицај биолошке и имуносупресивне
терапије на маркере оштећења миокарда
код пацијената оболелих од улцерозног
колитиса**

докторска дисертација

Крагујевац, 2025



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Mirjana M. Cvetković

**The influence of biologic and
immunosuppressive therapy on cardiac
injury markers in patients with ulcerative
colitis**

Doctoral dissertation

Kragujevac, 2025

Аутор
Име и презиме: Мирјана Цветковић
Датум и место рођења: 17.05.1971. Београд
Садашње запослење: Клиничко-болнички центар "Бежанијска коса", Клиника за интерну медицину, одељење за гастроентерохепатологију
Докторска дисертација
Наслов: Утицај биолошке и имуносупресивне терапије на маркере оштећења миокарда код пацијената оболелих од улцерозног колитиса
Број страница: 69
Број слика: Фигура 3, Табела 31
Број библиографских података: 119
Установа и место где је рад израђен: Универзитетски клинички центар у Крагујевцу, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
Научна област (УДК): Медицинске науке
Ментор: Проф. др Наташа Здравковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
Број и датум одлуке Већа универзитета о прихватању теме докторске дисертације: IV-03-888/9 од 10.11.2021. године

Author
Name and surname: Mirjana Cvetković
Date and place of birth: 17th May 1971, Belgrade
Current employment: Department of Gastroenterology and Hepatology, Clinic for Internal medicine, University Hospital Medical Center Bežanijska kosa
Doctoral Dissertation
Title: The influence of biologic and immunosuppressive therapy on cardiac injury markers in patients with ulcerative colitis
No. of pages: 69
No. of images: Figures 3, Tables 31
No. of bibliographic data: 119
Institution and place of work: University Clinical Center in Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Scientific area (UDK): Medical sciences
Mentor: Prof.dr Nataša Zdravković, full professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation topic: IV-03-888/9 date: 10.11.2021.

САЖЕТАК

Увод: Улцерозни колитис је запаљенска болест црева која захвата слузницу дебелог црева и карактерише је хронично, рекурентно запаљење. Инфламација у улцерозном колитису значајно повећава ризик од кардиоваскуларних нежељених догађаја.

Циљ: Главни циљ овог истраживања је испитати повезност биолошке и имуносупресивне терапије улцерозног колитиса са маркерима оштећења миокарда пре и након примене терапије, и корелацију клиничких, ендоскопских и патохистолошких параметара пацијената оболелих од улцерозног колитиса са маркерима оштећења миокарда.

Материјал и методе: У овој студији је укључено 84 пацијента са умерено-тешким или тешким обликом улцерозним колитисом. Пацијенти су били подељени у три групе, на основу модалитета даљег лечења: азатиоприн, инфликсимаб, адалимумаб. Свим пацијентима смо мерили вредности срчаних биомаркера (СК, СКМВ, proBNP, NT-proBNP, тропонин) пре терапије, 6 часова након терапије, као и 3 месеца након почетка терапије.

Резултати: Пацијенти лечени anti-TNF терапијом су имали више вредности натриуретских пептида пре започињања терапије. У све три групе пацијената је 6 часова након примене терапије забележен пораст натриуретских пептида, а најизраженији пораст је био у азатиоприн групи. У две anti-TNF групе је након 3 месеца лечења дошло до пада срчаних биомаркера, док је у азатиоприн групи регистрован даљи пораст.

Закључак: Најизраженији краткорочни и дугорочни нето ефекат на натриуретске пептиде је забележен у азатиоприн групи. Потребна су даља истраживања о безбедности и потенцијалној користи примене инфликсимаба и адалимумаба код пацијената са улцерозним колитисом и истовремено присутном срчаном слабошћу, у односу на азатиоприн.

Кључне речи: улцерозни колитис, срчани биомаркери, инфликсимаб, адалимумаб, азатиоприн

ABSTRACT

Introduction: Ulcerative colitis is an inflammatory bowel disease that affects the colonic mucosa and is characterized by chronic, recurrent inflammation. The inflammatory process in ulcerative colitis significantly increases the risk of cardiovascular adverse events.

Aim: The main objective of this study was to examine the association between biological and immunosuppressive therapy in ulcerative colitis and markers of myocardial injury before and after treatment, as well as to analyze the correlation between clinical, endoscopic, and histopathological parameters and myocardial injury markers in patients with ulcerative colitis.

Materials and Methods: This study included 84 patients with moderate to severe ulcerative colitis. Patients were divided into three groups based on the treatment modality: azathioprine, infliximab, and adalimumab. Cardiac biomarkers (CK, CKMB, proBNP, NT-proBNP, and troponin) were measured in all patients before therapy, 6 hours after therapy, and 3 months after treatment initiation.

Results: Patients treated with anti-TNF therapy had higher baseline values of natriuretic peptides prior to treatment initiation. In all three groups, an increase in natriuretic peptide levels was observed 6 hours after therapy administration, with the most pronounced increase recorded in the azathioprine group. After 3 months of treatment, a decrease in cardiac biomarkers was observed in both anti-TNF groups, while a further increase was registered in the azathioprine group.

Conclusion: The most pronounced short- and long-term net increase in natriuretic peptides was observed in the azathioprine group. Further studies are needed to evaluate the safety and potential benefits of infliximab and adalimumab therapy in patients with ulcerative colitis and concomitant heart failure, compared with azathioprine.

Keywords: ulcerative colitis, cardiac biomarkers, infliximab, adalimumab, azathioprine

Садржај

1. Увод	1
1.1 Улцерозни колитис, епидемиологија, природни ток, клиничка слика, процена активности болести	1
1.2 Етиологија и патогенеза улцерозног колитиса	3
1.3 Екстраинтестиналне манифестације (ЕИМ) у запаљенским болестима црева.....	4
1.4 Атеросклероза и запаљење	5
1.5 Биомаркери у кардиоваскуларним болестима	8
1.6 Антиинфламаторна терапија и атеросклероза	9
2. Циљ студије	12
3. Материјал и методе	13
3.1 Врста студије	13
3.2 Испитивани узорак	13
3.3 Критеријуми за укључивање и искључивање	13
3.4 Истраживачки поспутак.....	14
3.5 Одређивање фекалног калпротектина	16
3.6 Одређивање серумских концентрација CRP	16
3.7 Одређивање серумских концентрација proBNP и NT-proBNP	16
3.8 Статистичка анализа	16
4. Резултати	18
5. Дискусија.....	47
6. Закључци	57
7. Литература	58

1. Увод

1.1 Улцерозни колитис, епидемиологија, природни ток, клиничка слика, процена активности болести

Улцерозни колитис је запаљенска болест црева која захвата слузницу дебелог црева и карактерише је хронично, рекурентно запаљење. Болест се манифестује епизодама погоршања (релапси), које смењују мирне фазе болести (ремисија), док мањи број пацијената има хронично активну болест. Улцерозни колитис се најчешће јавља у одраслих између 30. и 40. године живота, док је други пик између 60. и 70. године. Подједнако је заступљен у оба пола, иако поједина истраживања указују да је болест чешћа код мушкараца. Примећена је повећана преваленца улцерозног колитиса током година (1).

Имајући у виду да захвата слузницу дебелог црева, најчешћа презентација болести је у виду течних слузавих столица, ректалног крварења, ургентног цревног прањњења, лажних позива на дефекацију и болова у трбуху. Један део пацијената са проктитисом и проктосигмоидитисом се жали на отежано цревно прањњење. Поред цревних, присутне су и системске манифестације као последица инфламације (повишена телесна температура, умор, малаксалост, губитак апетита и губитак у телесној тежини) (2). Око 30% пацијената има и екстраинтестиналне манифестације болести: мускулоскелетне, хепатобилијарне, дерматолошке, окуларне, васкуларне и др. Болест најчешће почиње захваћем слузнице ректума и може се проширити и на остале сегменте дебелог црева све до цекума, а у неким случајевима (5% случајева) захвата и завршни део танког црева ("backwash ileitis"). На основу екстензивности, болест се класификује као проктитис, левострани колитис и екстензивни колитис. При првој презентацији болести око 20%-30% пацијената има захваћен само ректум, 30%-50% пацијената има захваћену слузницу до лијеналне флексурае тј. левострани колитис, док панколитис има око 20-30% пацијената. Панколитис се развија код половине оболелих након 20 година трајања болести. Подаци о екстензивности болести приликом постављања дијагнозе се разликују од студије до студије. Екстензивност болести није фиксна карактеристика, тј. захваћеност сегмената дебелог црева се може мењати током трајања болести. Запаљење у континуитету захвата слузницу оболелог сегмента дебелог црева. Макроскопски га карактерише хиперемича, губитак васкуларног цртежа, улцерације појединачне или сливене, плиће или дубље, што се јавља у акутизацији инфламације тј. у релапсу болести. Насупрот томе, у ремисији слузница црева може изгледати неизмењено, или се могу видети ожиљци, стриктуре и псеудополипи који су последица агресивније болести, односно неадекватно леченог, дуготрајног запаљења. Данас су нам на располагању бројни индекси активности болести, клинички, ендоскопски и патохистолошки који нам помажу у процени тежине болести, као и у одабиру адекватног модалитета лечења и прањењу ефеката лечења. Најстарији индекс за процену клиничке активности улцерозног колитиса је Truelov-Witts-ов индекс, који се и данас користи у процени тежине улцерозног колитиса, тј. у прањењу ефеката лечења, односно за одређивање правога тренутка за започињања терапије спаса, односно за доношење одлуке за оперативно лечење пре свега у случају тешког акутног улцерозног колитиса. Поред Truelov-Witts-овог индекса који је преживео тест времена и употребљава се од 1955. године, на располагању су нам и други индекси за процену клиничке активности болести као што су Mayo скор, UCEIS и др.. Процена клиничке активности болести подразумева регистровање броја столица у току дана, присуство крви у столицама, као и друге, објективне параметре, као што су повишена телесна

температура, вредност хемоглобина, албумина, CRP. Сваки индекс активности има скоринг систем на основу којег болест можемо класификовати као благу, умерену, тешку и веома тешку (3). Процена лабораторијске активности улцерозног колитиса је такође важна када процењујемо тежину болести, као и када пратимо ефекте лечења. Лабораторијски налази у улцерозном колитису нису специфични, али одлично одражавају тежину инфламације и екстензивност болести. Пацијенти са проктитисом и проктосигмоидитисом, односно левостраним колитисом често имају потпуно нормалне лабораторијске налазе, јер инфламација кратког сегмента црева најчешће не утиче на системске инфламаторне параметре (CRP, леукоцити, тромбоцити, ниво албумина). Губитак крви у дисталном колитису најчешће није велики, тако да су лабораторијски знаци анемије веома благи. Параметри инфламације који могу указати на активност болести су CRP, SE, леукоцити и фибриноген. Најчешће коришћени је CRP јер је сензитивнији у односу на друге инфламаторне маркере из крви, има краћи полуживот и одражава акутне промене у инфламаторном статусу пацијента са улцерозним колитисом. Код пацијената са тешким улцерозним колитисом обично веће екстензивности, региструјемо знаке тешке системске инфламације (анемија, тромбоцитоза, леукоцитоза, хипоалбуминемија, пораст CRP, SE, фибриногена, електролитни дисбаланс, пораст трансаминаза, итд) (3). Поред лабораторијских анализа крви, у процени активности болести, односно тежине запаљења користе нам и параметри које анализирамо из столице. Најчешће употребљиван је фекални калпротектин, то је протеин који се налази у цитосолу полиморфонуклеарних леукоцита. Везује се за калцијум у ћелији и на тај начин штити ћелију од споствених ензима, везивањем за цинк испољава своје антимикуробно дејство, тј. блокира активност бактеријских ензима. Фекални калпротектин одраз је миграције неутрофила у мукозу дебелог црева у фази активне инфламације и представља добар сурогат маркер запаљења у цревима. Има високу сензитивност 100% и специфичност 92%. Поред фекалног калпротекина и други фекални маркери као што су фекални лактоферин и miRNA добро корелирају са ендоскопском и хистолошком активношћу болести (4).

За процену ендоскопске активности у пракси се најчешће користе Мауо ендоскопски субскор, Вагон скор, UCEIS, и др. Тежина ендоскопске активности се степењује на основу изгледа васкуларне шаре мукозе, мукозне рефлексације (хиперемична, замућеност), степена оштећења мукоза што подразумева присуство ерозија, улцерација, ексудата, фибрина и слузи; и рањивости (вулнерабилности) мукозе.

Поред клиничке, лабораторијске и ендоскопске активности, важна је и патохистолошка активност болести, те је неопходно увек биоптирати слузницу дебелог црева и онда када макроскопски изгледа здраво. Патохистолошке карактеристике улцерозног колитиса у активној фази су редукција муцина, појава нутрофила у епителу и лумену крипти, што резултира крипититисом, криптапсцесом и деструкцијом крипти. Криптапсцеси нису патогномични за улцерозни колитис, могу се јавити и у другим болестима- Кронова болест, инфективни колитис, диверзиони колитис. Специфична за улцерозни колитис је неутрофилна инфилтрација. Запаљенски инфилтрат у ламини проприји у активној фази је дифузан и мешовитог састава, са доминацијом плазмоцита и лимфоцита. Плазмоцити су најбројнији након друге, односно четврте недеље акутизације болести, и њихово присуство у базалним слојевима крипти указује на релапс болести. У дуготрајној болести карактеристична је хиперплазија лимфоидних фоликула у базалној зони. Промене у крипталној структури се јавља након 4-10 недеља трајања болести. У фази резолуције се повлачи постепено акутни запаљенски инфилтрат, уз регенерацију крипти, које постају скраћене и разгранате, у ћелијама

кристалног епитела се може се наћи метаплазија Панетхових ћелија, што уз базалну плазмоцитозу и формирање лимфодних агрегата у базалним деловима мукоза представља морфолошке маркере хроничног колитиса. Најчешће употребљавани индекси хистлошке активности су Nancy, Geboes, Simplified Geboes Score и др (3).

1.2 Етиологија и патогенеза улцерозног колитиса

Етиологија и патогенеза улцерозног колитиса још увек до краја нису истражени. Различити фактори, укључујући генетску предиспозицију, факторе средине и неадекватни имунски одговор доводе до појаве болести. Епителна баријера са муцинозним слојем је прва одбрана имунског система слузнице дебелог црева, јер обезбеђује физичко раздвајање епитела и имуних ћелија домаћина од луминалних микроба, и поред тога синтетише антимикуробне пептиде. У улцерозном колитису је повећана пермеабилност слузнице црева, што омогућава лак пролаз луминалних антигена ка ћелијама имунског систем црева. Међутим, нејасно је да ли су ова дешавања узрок или последица запаљења. Цревни имунски систем одржава равнотежу у виду толеранције на нормалну цревну флору и антигене из хране са једне стране и имунолошког, односно запаљенског одговора на ентеричке патогене. Цревни имунски систем је смештен у мукози и ламини проприји цревног епитела, чине га у мукози модификоване епителне „М“ ћелије и Пајерове плоче у којима долази до иницијалног контакта са антигенима; и ћелија у ламини проприји које генеришу имунолошки одговор. Цревни имунски систем је специфичан и другачији од системског имуног система. Системски имуни систем функционише у практично стерилним условима и као такав у конаткту са страним атигенима ствара снажан имунолошки одговор. За разлику од системског, цревни имунолошки систем је у сталном контакту са цревним бактеријама и др. микроорганизмима и њиховим продуктима било да се ради о патогеним или коменсалним микроорганизмима, као и са антигенима који потичу из хране. Тако да механизми контроле тј. супресије имунолошког и последично запаљенског одговора играју значајну улогу у очувању хомеостазе цревне мукозе. Примарну улогу у заштити цревне баријере има мукус. Танак слој мукуса покрива епителна ћелије и спречава контакт са различитим антигеима. „М“ ћелије нису покривене мукусом те су луминалном страном у директном контакту са антигенима из цревног садржаја, а базолатерална страна је у контакту са дендритичним ћелијама и макрофагима, које представљају антиген презентејуће ћелије. Имуни систем црева има бројне лимфоците, смештене у епителу где доминирају CD8⁺ Т лимфоцити, и у ламини проприји где доминирају CD4⁺ Т лимфоцити и Б лимфоцити. У мукусу се налази и велика количина секреторног IgA кога продукују Б лимфоцити из ламине проприје, стимулисане IL10 и трансформишућим фактором раста бета (TGF-β), које у највећој количини продукују антиген активирани Т лимфоцити у Пајеровим плочама. IgA неутралише микроорганизме и токсине, смањује каталитички ефекат микробних ензима, смањује хемотаксу макрофага и нетрофила и регулише синтезу проинфламаторних цитокина-TNF-α и IL-6. Епителне ћелије су повезане „чврстим спојевима“ и луче бројне антимикуробне пептиде што чини значајну компоненту цревне баријере. Обнављање цревне мукозе је континуирани сложени процес, који је битан у одржавању хомеостазе. Цревна микробиота је такође значајна у конроли функције цревног епитела, стална интеракција антигена микробиоте и њихових продуката имају важну улогу у стимулацији и регулацији локалног имунског одговора. Предпоставља се да нарушавање ове равнотеже и појава имунске и запаљенске реакције на патогене и непатогене микроорганизме цревне флоре може бити један од узрока хроничног

запаљења у улцерозном колитису. Неадекватан имунолошки одговор на патогене микроорганизме, антигене из хране или/и коменсалне бактерије, може бити последица полиморфозма на рецепторском нивоу дендритичних ћелија и макрофага које имају улогу антиген презентујућих ћелија, као део урођеног имунског система. Код пацијената оболелих од улцерозног колитиса повећан је број и активност дендритичних ћелија у ламини проприји, као и у циркулацији што је у корелацији са степеном активности болести. Дендритичне ћелије имају широк спектар рецептора за микробе, као што су „Toll-like“ (TLR) и “NOD-like” (NLR) рецептори. Главна улога TLR сигнализације је одбрана од патогена, и заштита од повреде епитела, чиме се одржава хомеостаза и чува цревна баријера. TLR су врста молекула за препознавање узорака патогена и препознају молекуларне обрасце повезане са патогеном (*Pathogen associated molecular patterns* - PAMP) и молекуларне обрасце повезане са оштећењем ткива (*Damage associated molecular patterns* - DAMP). TLR се експримирају у имуним ћелијама, фибробластима и епителним ћелијама. У здравим и болесним стањима, TLR 1 до 9 су детектовани у људском цреву барем на нивоу mRNA. Чини се да различити типови ћелија у гастроинтестиналном тракту експримирају TLR или конститутивно или индуковано, укључујући ентероците, моноците, макрофаге, дендритске ћелије ламине проприје и миофибробласте, ендотелне ћелије и адипоцит субмукозе црева. Ентероцити нормалне слузокоже конститутивно експримирају TLR2, TLR3, TLR4 и TLR5 и њихова експресија је промењена код пацијената са IBD. На пример, TLR4 и TLR2 су екстензивно изражени код IBD и других инфламаторних стања црева. TLR8 и TLR9 су такође повећане у ћелијама црева пацијената са улцерозним колитисом. С друге стране, у неким студијама је изгледало да је експресија TLR3 и TLR5 у епителу црева смањена код пацијената са улцерозним колитисом. Ови подаци сугеришу да запаљенске болести црева могу бити повезани са специфичним променама у селективној експресији TLR у цревном епителу. Активација TLR-а може довести до индукције инфламаторних процеса у цревима, с друге стране, трајна упала може довести до повећаног оштећења ткива, некрозе епителних ћелија и накнадног ослобађања DAMP-а, што индукују даљу упалу у циклусу који се понавља, што на крају доводи до хроничне упале. Узети заједно, имунолошка неравнотежа и запаљење код запаљенских боласти црева могу бити или узрок или последица TLR дисрегулације. Полиморфизам TLR може довести до измене одговора на инфективне и др. агенсе што може довести до поремећаја толеранције на цревну микробиоту, односно на сопствене ентероците. Недавне студије откривају да TLR имају виталну улогу у настанку и развоју атеросклерозе, укључујући покретање ендотелне дисфункције, интеракцију различитих имуних ћелија и активацију бројних инфламаторних путева. (5,6)

1.3 Екстраинтестиналне манифестације (ЕИМ) у запаљенским болестима црева

ЕИМ су инфламаторна дешавања код пацијента са IBD-ом која се јављају изван црева чија патогенеза није у потпуности разјашњена. Може бити последица проширења/транслокације имунолошких односно запаљенског одговора из црева ка другим органима, односно системима органа или је независан инфламаторни догађај, или се ради о инфламацији која дели заједничку предиспозицију са IBD-ом. ЕИМ-ови се могу поделити у три групе: ЕИМ-ови директно повезани са активношћу болести црева као што су еритема нодозум, еписклеритис и оралне афте; на оне који нису повезани са активношћу болести црева као што су анкилозирајући спондилитис и увеитис; и ЕИМ са нејасном везом са активношћу болести црева као што су пиодерма гангенозум и примарни склерозирајући холангитис.

Системско запаљење, нарочито хронично, удружено је са убрзаним развојем атеросклерозе и кардиоваскуларних болести. Упркос разликама у резултатима истраживања, неколико великих мета-анализа показало је повећану стопу кардиоваскуларних болести код пацијената са инфламаторним болестима црева (7) Атеросклероза и последични догађаји повезани са атеросклерозом, дешавају се у млађој популацији кад оболелих од запаљенских болести црева у односу на општу популацију. (8). Осим тога, повећан је ризик од артеријских и венских тромбоемболијских догађаја, значајно је већи код пацијената оболелих од улцерозног колитиса, у поређењу са оболелима од Кронове болести (9). Најчешћи вид тромбоемболијских догађаја су акутни инфаркт миокарда (1,2 пута чешћи), инфаркт мозга (1,2 пута чешћи) и мезентерична исхемија (3,9 пута чешћи) (10,11). Међутим морталитет повезан са акутним коронарном синдромом је мања у оболелих од запаљенске болести црева (3.8%) у односу на општу популацију (5.3%). Нису статистички значајне разлике у морталитету од акутног коронарног синдрома између оболелих од Кронове болести и улцерозног колитиса (3.7% vs 4.1%). Срчана слабост се чешће јавља у популацији оболелих од улцерозног колитиса у односу на општу популацију (2.06 пута чешће). Даљом анализом је утврђено да пацијенти оболели од улцерозног колитиса са панколитисом, жене, и они којима је болест дијагностикована после 40. године живота имају већу шансу да развију срчану слабост (12). Анализом у Данској кохорти је показао да је број хоспитализација због срчане слабости значајно већи код пацијента са улцерозним колитисом у релапсу, односно код хронично активних пацијената у односу на популацију у ремисији улцерозног колитиса (13). Међу многобројним разлозима за повећану учесталост кардиоваскуларних болести, тј. тромбоемболијских дешавања наводе се хронична инфламација, ендотелна дисфункција и поремећен баланс интестиналне микробиоте, а дислипидемија и убрзан процес атеросклерозе, доприносе настанку тромбоемболизма. Код пацијената са инфламаторним болестима црева (укључују улцерозни колитис и Кронову болест) показана је смањена еластичност зидова крвних судова, повећана дебљина каротидне интима и ендотелна дисфункција, највише као резултат повишених циркулишућих маркера инфламације (14). Осим тога, пацијенти са инфламаторним болестима црева имају 4 до 5 пута већи ниво хомоцистеина, познатог прооксиданса, који доводи до ендотелне дисфункције и убрзане атеросклерозе, а последично и других кардиоваскуларних догађаја (15). Нетрадиционални кардиоваскуларни фактори ризика (анемија, леукоцитоза, тромбоза, повишена агрегација тромбоцита, употреба кортикостероидних лекова, високи нивои Ц-реактивног протеина (CRP) и убрзана седиментација еритроцита) присутни су код пацијената са улцерозним колитисом (15). Повишен ниво васкуларног ендотелног фактора раста, CRP, TNF- α , и IL-6 учествују у патогенези инфламаторних болести црева и убрзаној атерогенези (16).

1.4 Атеросклероза и запаљење

Хипотезу да је атеросклероза инфламаторна болест је први пут предложио Расел Рос 1999. године на основу запажања да се моноцити који циркулишу инфилтрирају у масне насlage у крвним судовима (17). Многи докази сугеришу да се потенцијално главни антигени укључени у атеросклерозу генеришу оксидацијом LDL у зиду крвних судова и ослобађају се из ћелија која пролазе програмирану смрт (апоптоза), то се пре свега односи на макрофаге, Т лимфоците и васкуларне глатко мишићне ћелије. Поремећени клиренс апоптотичких ћелија такође подстиче атерогенезу. Плакови код симптоматских пацијената показали су различиту CD4+ карактеризацију Т лимфоцита,

док су у плаковима асимптоматских пацијената, Т ћелије и макрофаги такође били активирани уз пораст интерлеукина-1 β (IL-1 β). Недавно је предложена метаболичко-имунска хипотеза атеросклерозе која има за циљ да укаже на комплементарни утицај хиперлипидемије и запаљења на патогенезу атеросклерозе. Оштећење ендотела изазвано упалом, механичком или физичком силом, инфективним или имунолошким агенсима, доводи до повећане пермеабилности ендотела за липопротеине и њихову субендотелну акумулацију, што покреће низ догађаја који резултирају формирањем и увећањем атеросклеротског плака. Повећана субендотелна акумулација LDL и његова оксидативна форма, повећавају регрутовање леукоцита и тромбоцита и повећавају њихову активност. Неколико ћелијских форми из артеријског зида и крви укључено је у процес атерогенезе, а то су ендотелне ћелије, глаткомишићне ћелије, макрофаги, тромбоцити, као и бројни фактори раста. Модификовани LDL доводи до повећања адхезивности и агрегације моноцита и Т лимфоцит, стимулишући активацију два адхезивна молекула на површини ендотела, васкуларни адхезивни молекул-1 (VCAM-1) и интерцелуларни адхезивни молекул-1 (ICAM-1); што доводи до стимулације ослобађања моноцитног хемотаксичког протеина из ендотелних ћелија и додатне мобилизације моноцита из циркулације. Моноцити хемотаксом пролазе кроз ендотел и у субендотелном простору се конвертују у макрофаге, преузимајући већу количину модификованог LDL претварајући се у пенушаве ћелије, што чини липидно језгро атерома, који активношћу фибробласта и др. ћелија бива инкапсулиран колагеном влакнастом капицом, те доводи до формирања фибро-атерома. Промена макрофага у пенушаве ћелије, као и оксидисани липопротеини такође утиче на функцију васкуларних глаткомишићних ћелија, које хемотаксом буду привучене из медије у интиму где настаје њихова деоба, и стимулисана секреција везивоткивног матрикса, што омогућава развој фибромускуларне пролиферативне лезије. Сматра се да су ендотелне и васкуларне глаткомишићне ћелије способне да модификују LDL покретањем процеса липидне пероксидације, након чега макрофаги препознају и ингестирају тако модификован LDL. Активирани макрофаги луче бројне факторе раста (PDGF, који стимулише пролиферацију фибробласта и глаткомишићних ћелија, TGF-R фактор раста за глаткомишићне ћелије). Оксидација LDL праћена је губитком ендотел зависне вазодилатације (смањења експресије ендотелне азот оксид синтетазе), и последично ендотелном дисфункцијом. Оксидисани LDL стимулише инфламаторни одговора и нарушава антикоагулантну заштиту што узрокује тромбозу. Регрутовани моноцити који се диференцирају у макрофаге могу развити про- или антиинфламаторна својства у складу са својим микроокружењем. Тако макрофаги –M1 имају проинфламаторни, а M2 антиинфламаторни фенотип. Прогресија или зарастање атерома је одређено равнотежом између ових функционалних фенотипова. Макрофаги - M1 и трансформисане глаткомишићне васкуларне ћелије луче инфламаторне цитокине укључујући интерлеукине IL-1 β , IL-12, IL-15, IL-18, IL-6, TNF- α . Неки од ових цитокина (IL-1 β , IL-6 и IL-12 и TNF) контролишу производњу Ц-реактивног протеина (CRP) у јетри, који је најзначајнији инфламаторни маркер кардиоваскуларног ризика. Са друге стране макрофаге-M2 секретују антиинфламаторне цитокине-IL4 и IL10. Липопротеини богати триглицеридима, испољавају такође проинфламаторне ефекте. У условима хроничне упале, макрофаги имају катаболички ефекат на фиброзу капицу, преко металопротеиназа и др. ензима за разлагање колагена, што резултира фибро-атеромом танке капице који плак чини рањивим. То значи да се њихова морфологија може променити током времена, прелазећи од високоризичних лезија до стабилнијих калцификованих плакова, и обратно. Значајну улогу у процесу атерогенезе имају Т и Б лимфоцити. Th1 субпопулација лимфоцита секретује TNF- α и IF- γ , који имају проинфламаторну и проатерогену улогу. Ефекат Th2, Th9 и Th17 ћелија на развој

атеросклерозе је контроверзно. Б лимфоцити могу имати и патогену и заштитну улогу у атеросклерози; имају два главна подгрупа ћелија Б1 и Б2. Б1 ћелије испољавају атеропротективни ефекат ослобађањем IgM антитела против епитопа специфичних за оксидацију. Слично делују и Б-рег ћелије атеропротективном производњом IL-10. Б2 ћелије показују и проатерогену и атеропротективну улогу у зависности од микроокружења. У хроничним инфламаторним болестима повећана је циркулација проинфламаторних цитокина, слободних радикала и активираних запаљенских ћелија што може стимулисати процес атерогенезе (17, 18,19, 20)

Недавне студије су показале да микробиом црева, односно дисбиоза такође може посредовати у патогенезу кардиоваскуларних болести. Један од метаболита добијен из цревних микроба- триметиламин N-оксид (ТМАО) је препознат као могући фактор ризика који доприноси атерогенези . Уочено је да ТМАО не регулише само равнотежу холестерола и нивоа жучне киселине, већ је повезан са раном атеросклерозом. ТМАО може активирати митогеном активiranу протеин киназу (МАРК) и NF-κB сигналне путеве у ендотелним ћелијама и ћелијама васкуларних глатких мишића, што резултира експресијом инфламаторних цитокина IL-6, IL-8, и TNF-α. Утврђено је да NF-κB важан медијатор који регулише активацију, диференцијацију и контролише функција имуних ћелија. Дакле, дисрегулација NF-κB може допринети патогенези атеросклерозе повећавајући регрутацију моноцита. Још један посредник инфламације је липополисахарид (LPS), такође познат као ендотоксин, који је компонента грам-негативних бактерија које су углавном распрострањене у цревима и усној дупљи. Недавне студије су показале да LPS може индукују васкуларни оксидативни стрес активирањем TLR4 пута, што доводи до ендотелне дисфункције и васкуларне упале (21). Ретроспективну анализу коју су спровели Yoshida, N. et al. установили су да пацијенти са КВБ имају виши ниво фекалног ЛПС у поређењу са популацијом без КВБ. (22). У запаљенским болестима црева често се региструје дислипидемија, пораст триглицерида (Trig) и низак ниво липопротеина велике густине (HDL) што са друге стране представља фактор ризика за атерогенеза. Тромбоцитоза је маркер активности у инфламаторним болестима црева, и удружена је са повећаним ризиком за тромбогена дешавања. Thara et al. су показали да је повећан ризик за настанак коронарне болести већи код пацијената са трмбоцитозом у односу на особе са нормалним бројем тромбоцита (36.1% vs 9.7%, p=0.002) (23). Поједини лекови који се користе за лечење запаљенске болести црева могу повећати шансу за настанак кардиоваскуларних догађаја, као што је дуготрајна и честа употреба кортикостероида и лечење са ЈАК инхибиторима. Поред хроничне инфламације изложеност акутном и хроничном психолошком стресу може повећати ризик од кардиоваскуларних болести кроз упалу посредовану повећаном активношћу симпатикуса што резултира ослобађањем инфламаторних цитокина. Упала је такође веза између старења и кардиоваскуларних болести кроз повећање клонова активираних леукоцита у периферној циркулацији. Антиинфламаторне интервенције које специфично блокирају путеве цитокина смањују ризик од инфаркта миокарда и можданог удара, иако са друге стране повећавају ризик од инфекција (24). Студија Kirchgessner et al са 177827 пацијената са инфламаторном болешћу црева је открила да је лечење anti-TNF терапијом повезана са смањеним ризиком од акутних артеријских догађаја са HR 0.79 (95%CI; 0.66-0.95) у поређењу са пацијентима који нису лечене анти-TNF терапијом (25). Запаљенске болести црева и кардиоваскуларне болести имау и неке заједничке факторе ризика, као што су пушење када је у питању Кронова болест, шећерна болест и исхрана засићеним мастима, која значајно ремете састав и функционисање цревне микробиоте.

1.5 Биомаркери у кардиоваскуларним болестима

Кардиоваскуларне болести су водећи узрок смртности у свету, 31% смртних исхода годишње су последица кардиоваскуларних дешавања. Поред познатих дијагностичких процедура које се користе за постављање дијагнозе, све су више у употреби маркери из крви на основу којих можемо проценити активност болести као и ефекте терапије, било да се ради о КВБ или запаљенским болестима црева. Биомаркери се користе за постављање дијагнозе, праћење и предвиђање тока болести, па самим тим имају улогу проактивном деловању у циљу смањења морталитета. Срчани биомаркери су биомолекуларне компоненте које настају оштећењем мицота узроковане исхемијом или прекомерним растезањем срчаног мишића. Биомаркери су моћно средство за идентификацију пацијената високог ризика за развој кардиоваскуларних болести и компликација, правовремену и поуздану дијагнозу и праћење ефикасности лечења. Данас су нам на располагању бројни биомаркери кардиоваскуларног оштећења али су у рутинској пракси користи само одређени број. Сви маркери оштећења срчаног мишића се могу поделити у неколико група:

1. Биомаркери протеинског порекла (креатин киназа-СК, креатин киназа МВ-СК, тропонин -ТnТ, натриуретски пептид- NT-pro-BNP, AST, ALT, LDH, угљенична анхидраза-САИИ, TNF-alfa, CRP, IL6, мијелопероксидаза- МРО, фибриноген, прокалцитонин, миоглобин, исхемијом модификовани албумин- IMA, и др.)
2. Липидни биомаркери (триглицериди, липотеини велике (HDL) и мале густине (LDL), липопотеинска фосфолипаза А2, оксипин)
3. Генетски биомаркери (солубилни СТ2, DEFA1/DEFA3)
4. Карбохидратни биомаркери (глоикоген фосфорилаза ВВ-GBPP)
5. Биомаркери порекла нуклеотидне киселине (mRNAs)

Већина биомаркера се не користу у рутинској пракси, нису сви подједнако специфични ни сензитивни. Дobar део маркера се детектује у оштећењима различитих ткива као што су јетра, мозак, скелетни мишићи, из тих разлога треба бити опрезан у тумачењу и узети у обзир друге параметре, клиничке и дијагностичке, пре постављања дијагнозе. Још 1979г Светска здравствена организација је одредила панел за дијагнозу АИМ- СК, AST и LDH. Временом како се проширивала листа специфичних биомаркера првобитни панел је изгубио на значају, иако се и данас користе, тако нпр. LDH може помоћи у разликовању акутног од субакутног инфаркта миокарда, када имамо повишен тропонин уз нормалне вредности креатин киназе.

Тропонин је калцијум зависни регулатор контракције срчаног мишића, представља везу између контракције и релаксације мишића. Кардијални тропонин представља комплекс три тропонина:

1. Тропонин Т (ТnТ)
2. Тропонин И (ТnI)
3. Тропонин Ц (ТnС)

С обзиром да се аминокиселинске секвенце ТnТ и ТnI скелетних мишића и миокарда разликују, у детекцији тропонина пореклом из срца користе се специфична моноклонска антитела која у серуму детектују само тропонин миокардног порекла, те је ова метода донекле златни стандард за дијагнозу акутног инфаркта миокарда, али је због продуженог полуживота отежана интерпретација у случају реинфаркта у првих 7-10 дана. Натриуретски пептид типа Б је мали пептид који се продукује у коморама срца,

чија је улога да регулише крвни притисак и баланс течности. Овај пептид се складишти у срцу у виду про-форме (proBNP). Приликом растезања срчаног мишића, он се отпушта у циркулацију у виду BNP који је физиолошки активан и NT-proBNP који је физиолошки неактиван. Оба параметра се користе за дијагностиковање и праћење срчане инсуфицијенције. Може бити повишен код валвуларних мана, у дисфункцији леве коморе, хипертензији и инфаркту миокарда, али у другим стањима и болестима, попут старости, бубрежне слабости, у акутним и хроничним запаљенским болестима. Зато треба бити опрезан приликом тумачења значаја NT-proBNP, и било би добро корелирати га са његовим прекурсорима, пре свега са BNP, тј. пратити њихов однос, да не би дошло до грешке приликом процене тежине срчане слабости. Предност се даје одређивању NT-proBNP јер има дуже време полураспада (1-2 сата у односу на BNP који има време полураспада 18 мин.) и стабилнији је у in-vitro условима (NT-proBNP 72 сата у односу на 4 сата за BNP). Ипак, неопходна је корелација клиничке слике, других лабораторијских параметера са вредностима натриуретских пептида да би се дошло до адекватне дијагнозе.

Ц реактивни протеин (CRP) се синтетише у јетри и представља маркер акутне фазе инфламације. Према епидемиолошким студијама CRP је снажан предиктор акутних кардиоваскуларних дешавања, нарочито у акутном инфаркту миокарда, исхемијском možданом удару, и периферним васкуларним болестима. Веома се рано појављује у циркулацији, у року од неколико сати од почетка инфламације, а потребно је више од 48 сати да нестане из циркулације након резолуције инфламације. С обзиром да се дуго задржава у циркулацији и да је неспецифичан маркер запаљења, у клиничкој пракси је практично помоћни маркер у дијагностици и праћењу пацијената са КВБ.

TNF- α је повишен у срчаној слабости, добар је маркер систолне и дијастолне дисфункције леве коморе, предиктор је лошег исхода у поодмаклој срчаној слабости.

IL-6 поред тога што је повишен у запаљењу, маркер је хипертрофије и апоптозе миоцита. Повишен је у срчаном попуштању, користи се за постављање дијагнозе и добар је предиктор погоршања срчане слабости, тј. може бити помоћ у разликовању компезоване од декомпезоване срчане слабости.

Многи други маркери се користе за процену степена оштећења срчаног мишића и процену кардиоваскуларног ризика. Већина маркера за сада се не употребљава у свакодневној клиничкој пракси. Идеални кардиоваскуларни биомаркер би требало истовремено да пружи клиничарима низ предиктивних, дијагностичких и прогностичких информација. Потребна су даља истраживања пре него што се обезбеди ефикасна платформа за анализу биомаркера која може заменити конвенционалну дијагностику КВБ у клиничкој пракси. (26,27).

1.6 Антиинфламаторна терапија и атеросклероза

Кључну улогу у запаљењу играју цитокини — протеински медијатори који учествују у различитим физиолошким процесима. Цитокини припадају прилично разноврсној групи молекула, којих има више од 100. Цитокини се могу класификовати као интерлеукини (IL), фактори туморске некрозе (TNF), интерферони (IF), трансформишући фактори раста (TGF), фактори који стимулишу колоније (CSFs) и разни хемокини. Као одговор на упалу и друге иритансе, Т ћелије, моноцити, макрофаги и тромбоцити, као и ендотелне ћелије, васкуларне глаткомишићне ћелије и

адипоцити, производе цитокине. Висок ниво производње проинфламаторних цитокина подстиче развој атеросклерозе. У касним стадијумима атеросклерозе, проинфламаторни цитокини доводе до нарушавања атеросклеротских плакова, апоптоза ћелија и пропадања матрикса плака, што убрзава оштећење плакова и изазива стварање тромба. Последњих 5 година објављено је неколико студија у којима је употребом статина и антиинфламаторних лекова показано да лекови усмерени према ћелијама које продукују цитокине, или који директно инхибирају цитокине или рецепторе за које се везују цитокини у значајној мери смањују ризик за поновну појаву кардиоваскуларних дигађаја. У овим студијама циљани молекули су били IL-1 β , IL-6, CRP; TNF- α и IF- γ . Резултати студија су обећавајући али још увек недовољни посебно када је у питању утицај лекова и ниво липида у крви, који су један од главних фактора ризика за кардиоваскуларне болести. Код пацијента оболелих од реуматоидног артритиса који су лечени anti-TNF лековима (етанерцепт и адалимумаб), примећено је значајно повећање нивоа укупног и HDL холестерола. Пацијенти лечени инфликсимабом показали су побољшања у функцији ендотела. Први одобрени антиинфламаторни лек од стране FDA и ЕМА од 2023г. је колхицин у малој дози. Користи се у примарној и секундарној превенцији кардиоваскуларних дешавања повезаних са атеросклерозом. Колхицин у дози од 0,5 mg дневно смањивао је стопу кардиоваскуларних догађаја за 31% код особа са утврђеном атеросклерозом и за 23% код особа са недавним инфарктом миокарда. Колхицин је био најефикаснији у комбинованој терапији са лековима за снижавање липида. Механизам за овај ефекат колхицина је недовољно познат. Иначе колхицин инхибира бројне механизме инфламације, супримира митозу ћелија, инхибира активацију и миграцију неутрофила на месту инфламације; омета инфлазамски комплекс који се налази у неутрофилима и моноцитима који посредују у активацији интерлеукина-1 β , компоненти упале; стабилизује маст ћелије и др..

Резултати често цитиране CANTOS студија, која је спроведена на 10061 испитаника који су имали акутни инфаркт миокарда и CRP \geq 2. указује да антиинфламаторни ефекат канакинумаба -моноклонско антитело усмерено на IL-1 β , позитивно утиче на секундарну превенцију кардиоваскуларних болести; међутим не сме се занемарити ниво липида у крви када је у питању превенција. Третман канакинумабом је довео до значајног смањења и hsCRP и IL-6: медијана hsCRP је смањена за 26–41% (у зависности од дозе) након 48 месеци, и на сличан начин, медијана IL-6 је смањена за 19–38% после 12 месеци. Показало се да је лек био неефикасан када су у питању нивои LDL и HDL и благо је био повећан просечни ниво триглицерида за 4–5% на крају студије. Ова и све сличне студије сугеришу на постојање нових опција лечења за оне који имају ризик од упале, који упркос одговарајућем смањењу LDL имају константно висок ниво hsCRP-a.

Примена тоцилизумаба (моноклонско антитело које се компетитивно везује за IL-6R) код пацијената оболелих од реуматоидног артритиса показала се ефикасна у побољшању ендотелне дисфункције. Међутим не смеју се занемарити нежељени ефекти, поред веће склоности ка инфекцијама, код великог процента испитаника који су лечени Тоцилизумабом повећава се ниво LDL холестерола, укупног холестерола и триглицерида, што представља независни фактор ризика за атеросклерозу. Из тог разлога, постоји јасна потреба за даљим истраживањима, укључујући рандомизована испитивања, како би се боље проценила могућа ефикасност и безбедност блокатора IL-6R у атеросклеротским болестима. Савремени блокатори IL-6 нису погодни за примену

у примарној или секундарној превенцији атеросклерозе. Постоји прилично хитна потреба да се истражи могућност даљег развоја терапија усмерених на IL-6 .

Упала игра веома важну улогу у развоју атеросклерозе. Цитокини прате атерогенезу у свим њеним фазама, што само наглашава значај упале у патогенези атеросклерозе. Наравно, избор цитокина као терапијске мете изгледа веома логично и обећавајуће. Студије на животињским моделима подржавају хипотезу о атеропротективном дејству антиинфламаторних лекова. Међутим, према резултатима студија и клиничких испитивања на људима, тренутни ниво знања о патогенези атеросклерозе је недовољан да се развије заиста ефикасан третман за ову болест. Ипак, употреба антиинфламаторних лекова може постати део комплексне терапије атеросклерозе, усмерене истовремено на неколико аспеката атерогенезе. Исто тако примена антиинфламаторне терапију у лечењу хроничних запаљенских болести црева, и др органа може бити ефикасна у примарној и секундарној превенцији кардиоваскуларних болести (28,29,30, 31)

2. Циљ студије

Главни циљ овог истраживања је испитати повезност биолошке и имуносупресивне терапије улцерозног колитиса са маркерима оштећења миокарда пре и након примене терапије, и корелацију клиничких, ендоскопских и патохистолошких параметара пацијената оболелих од улцерозног колитиса са маркерима оштећења миокарда.

На основу основног циља, дефинисани су следећи потциљеви:

1. Одредити степен тежине клиничке слике оболелих испитаника анализом биохемијских, клиничких, ендоскопских и патохистолошких параметара.
2. Анализом биохемијских и клиничких параметара одредити маркере оштећења миокарда пре и након примене биолошке и имуносупресивне терапије код оболелих од улцерозног колитиса и контролне групе.
3. Анализирати корелацију добијених вредности маркера оштећења миокарда пре и након примене биолошке и имуносупресивне терапије са параметрима тежине клиничке слике оболелих од улцерозног колитиса и контролне групе.
4. Упоредити маркере оштећења миокарда након примене терапије имуносупресивима и биолошке терапије инхибиторима TNF- α (адалимумаб и инфликсимаб).

Хипотезе:

1. Маркери оштећења миокарда су већи у групи испитаника оболелих од улцерозног колитиса када су упоређени са групом здравих испитаника - контролна група.
2. Након примене имуносупресивне и биолошке терапије долази до промене у вредностима маркера оштећења миокарда у поређењу са вредностима маркера оштећења миокарда пре примене терапије.
3. Маркери оштећења миокарда су у позитивној корелацији са тежином клиничке слике оболелих од улцерозног колитиса.
4. Степен промене у вредностима маркера оштећења миокарда након примене биолошке и имуносупресивне терапије се разликује у односу на степен тежине болести.

3. Материјал и методе

3.1 Врста студије

Спроведена је проспективна, опсервациона, клиничка студија у Универзитетском клиничком центру Крагујевац, на Клиници за гастроентерологију и хепатологију и на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Студија је одобрена од стране Етичких одбора Универзитетског клиничког центра Крагујевац, односно Факултета медицинских наука у Крагујевцу. Сви учесници студије су потписали образац сагласности за учешће у студији. Протокол студије је спроведен у складу са принципа Дobre клиничке праксе (*Good Clinical Practice, GCP*)

3.2 Испитивани узорак

У испитивање је укључено 84 пацијента са умереним до тешким обликом улцерозног колитиса и 25 здравих људи као контролна група. Пацијенти су подељени у 3 групе. Све три групе су се састојале од по 28 испитаника. Прва група испитаника је третирана инфликсимабом. Инфликсимаб се у индукцијском протоколу примењује интравенски у дози од 5mg/kg телесне тежине првог дана терапије, затим у истим дозама након две недеље и након 6 недеља од започињања терапије. Друга група испитаника је третирана адалимумабом. Адалимуаб се према индукционом протоколу примењује супкутано у стандардној дози од 160mg на почетку терапије, затим 80mg након две недеље, и потом 40mg четири недеље од почетка терапије. Трећа група испитаника је лечена азатиоприном у дози од 2 до 2,5mg/kg телесне тежине оралним путем.

3.3 Критеријуми за укључивање и искључивање

Да би учествовали у студији, било је потребно да пацијенти испуњавају све укључујуће критеријуме и да не испуњавају ниједан искључујући критеријум.

Укључујући критеријуми:

Постављена

1. За експерименталне групе: дијагноза улцерозног колитиса постављена на основу ендоскопског прегледа дебелог црева и патохистолошких налаза узетих током колоноскопије са биопсијама, у складу са критеријумима *Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis* из 2017. године (32).
2. За контролну групу: здрави испитаници
3. Добровољно потписан информисани пристанак за учешће у истраживању,
4. Испуњени сви услови за прописивање биолошке и имуносупресивне терапије.

Искључујући критеријуми су следећи:

1. Испитаници са претходно доказаном кардиоваскуларном болешћу (инфаркт миокарда у претходних 6 месеци и током истраживања, нестабилна ангина пекторис у претходних 6 месеци и током истраживања, дијагноза срчане слабости доказана било када, хипертензивна криза у претходних месец дана и током истраживања, мождани удар или транзиторни исхемијски атак у претходних 6 месеци и током истраживања, хронична бубрежна инсуфицијенција са дијализом као модалитетом лечења била када),

2. Испитаници млађи од 18 година, труднице, дојиље и особе са смањеним когнитивним способностима и лимитираном правном одговорношћу,
3. Инфективни сидроми и инфекција два месеца пре учешћа у истраживању, као и било када током истраживања,
4. Хроничне и малигне болести и/или узимање терапије која може директно и/или индиректно утицати на испитиване параметре и
5. Инфекција и инфективни синдроми два месеца пре и у тренутку истраживања.

Током истраживања сви истраживачи ће се у потпуности придржавати принципа Добре клиничке праксе, док ће истраживање претходно бити одобрено од надлежног етичког комитета.

3.4 Истраживачки поступак

Учесници студије су током првих посета доставили узорке столице за одређивање фекалног калпротектина и том приликом им је узоркована крв за анализе крвне слике, серумских маркера запаљења, односно срчаних биомаркера (специфична изоформа за срчани мишић креатин киназа, тропонина и натриуретских пептида).

У следећој посети је сваком пацијенту који је учествовао у овом истраживању након адекватне припреме урађен ендоскопски преглед дебелог црева (колоноскопија). Пацијентима су колоноскопије на апарату марке Olympus модела Ехега урађене на Клиници за гастроентерологију и хепатологију, Универзитетског клиничког центра Крагујевац.

Колоноскопија представља главни дијагностички алат за откривање било којег поремећаја слузнице дебелог црева. Основни алат који се користи у колоноскопији представља флексибилни колоноскоп. Овај апарат је опремљен LED светлом и камером на свом крају који омогућавају адекватну визуелизацију слузнице и лумена дебелог црева. Да би колоноскопија била адекватно обављена, неопходна је адекватна припрема пацијената у трајању од неколико дана и која се састоји од узимања оралног раствора макрогола последњег дана припреме, по стандардним протоколима. Колоноскопски преглед може бити допуњен биопсијама слузнице. Биопсије се узимају помоћу биоптерских клешта, тако да се сваком биопсијом добије узорак слузнице од неколико милиметара. У нашем истраживању, свим пацијентима са улцерозним колитисом је узето по 5 исечака слузнице дебелог црева, који су потом употребљени за патохистолошку анализу. Патохистолошка анализа је обављена у Служби за патологију Универзитетског клиничког центра Крагујевац. Узорци су одмах по узимању фиксирани у пуферисаном раствору 4% формалина, у трајању од 18 до 24 часа, а потом дехидрисани у алкохолу и фиксирани у парафину. Тако фиксирани блокови су сечени на пресеке дебљине 5-7 μ m, а затим бојени стандардним методом хематоксилин-еозин по Heidenhain-у (182) уз инкорпориране препоруке Gurr-a (183): На почетку су плочице са ткивним пресецима излагане пуферу формалдехида 10 секунди, онда с у опране у текућој води, а затим су потопљене два минута у Mayer-ов хематоксилин (Merck). Плочице на које су стављени ткивни пресецима су испране у текућој води у трајању од једног минута, те су бојене алкохолним еозином (Merck), такође у трајању од једног минута. Након бојења исечци су дехидрирани потапањем у серијски растуће концентрације алкохола и то следећим редом: најпре један минут у 85% алкохолу, затим два пута по 50 секунди у 96% и на крају два пута по 50 секунди у

апсолутном алкохолу. Након бојења и дехидратације, уследио је поступак просветљавања потапањем у мешавину ксилола и алкохола у односу 1:1,50 секунди, а затим два пута по 50 секунди само у ксилолу. На крају је на ткивне исечке нанет Канада балзам (Canada balsam, Centrohem, Србија) а препарати су прекривени покровним стаклима. Овако припремљени ткивни исечци су, након 24- часовног сушења, анализирани светлосном микроскопијом (увеличање 10x и 40x).

Клиничка активност болести је квантификована помоћу Truelove and Witts Severity Index. Овај скор бодује број столица у току дана (мање од 4, између 4-5, више од 6), присуство крви у столицама (нема крви у столицама, блага до умерена количина крви у столицама, јасно видљива крв), затим телесну температуру изнад 37,8 степени Celzijus-a, срчану фреквенцу (испод или изнад 90 у минути), присуство анемије (хемоглобин испод 105g/l), као и да ли је седиментација еритроцита испод или изнад 30mm/h. Збир бодова овог скорa указује на ремисију болести уколико је мањи од 10, збир бодова између 10 и 34 указује на благу форму болести, док зборови 35-64 указују на умерену форму, односно преко 65 на тешку форму болести. Ендоскопска активност болести је процењена помоћу Мауо ендоскопског подскора. Главне карактеристике овог скорa су: нормална или инактивна слузница се бодује са 0 поена, еритем, блага фрагилност слузнице, поремећена васкуларна шара бодује се са 1 поеном и представља благу форму болести, значајан еритем, губитак васкуларне шаре, фрагилност слузнице, ерозије бодују се са 2 поена и представљају умерену форму болести, док се тешка форма болести бодује са 3 бода и манифестује се са спонтаним крварењима и улцерацијама. Монреалска класификација проширености улцерозног колитиса је коришћена да се пацијенти класификују у три подгрупе. Прва група (E1) представља улцерозни проктитис, група E2 представља левострани (left-sided) колитис (дистално од спленичне флекуре), E3 представља екстензивни улцерозни колитис (захваћено је црево и проксимално од спленичне флекуре).

Хистопатолошки, тежина болести је одређена коришћењем Geboes скорa који карактерише степен оштећења слузнице као и степен инфламације. Категорије укључују промене архитектонику слузнице, затим присуство хроничног запаљенског инфилтрата, присуство неутрофила у ламини проприји, присуство неутрофила у епителу, уништење крипти, присуство ерозија и улцерација. Према величини структурних промена у улцерозном колитису, пацијенте смо сврстали у три категорије, пацијенте са минималним променама, благим или умереним променама и трећа категорија представља тешке, дифузне, мултифокалне промене. Према хроничном запаљенском инфилтрату пацијенте смо категорисали у групу са благим повећањем, умереним и значајним повећањем инфилтрата, неутрофила и еозинофила. Према налазу деструкције епитела, пацијенти су категорисани у три категорије, на могуће, вероватно и недвосмислено разарање слузнице. Према степену деструкције епитела на: без ерозија, са вероватним ерозијом, улцерацијама и гранулационим ткивом, са ерозијама и опоравком слузнице. Коначни Geboes скор се одређује тако што се за сваку категорију (архитектоника слузнице, хронични инфламаторни инфилтрат, присуство неутрофила у ламини проприји, присуство неутрофила у епителу, оштећење и деструкција крипти, присуство ерозија и улцерација) додељује степен оштећења по утврђеној скали. Свака категорија има свој распон вредности, а укупни скор се креће од 0 (нормална слузница, без инфламације) до 5.4 (најтежи степен – улцерације и гранулационо ткиво). За коначни резултат узима се највиши степен промена који је забележен у било којој категорији, што омогућава да скор одражава најизраженији облик хистопатолошког оштећења у биопсији.

3.5 Одређивање фекалног калпротектина

Фекални калпротектин је одређиван из једног узорка столице код свих испитаника. Узорак столице је прикупљан у периоду од 24 часа пре започете припреме за колоноскопију. Одређивање концентрације фекалног калпротектина вршено је квантитативном методом, применом комерцијално доступног ELISA теста. Приближно 100 mg фецеса је хомогенизовано у 5 ml пуфера за екстракцију, након чега је 2 ml добијеног хомогената подвргнуто центрифугирању у трајању од 5 минута при 3000 обртаја у минути. Потом је 100 µl разблаженог супернатанта (у размери 1:50 са инкубационим пуфером) инкубирано на собној температури у микротитарским плочама премазаним моноклонским антителима. Након иницијалне инкубације и поступка прања, уследила је друга инкубација ради специфичне детекције антитела, а затим поновљени циклус прања. Мерни опсег теста износио је 10–600 µg калпротектина по граму фецеса. Као гранична вредност (cut-off) за позитиван резултат узета је концентрација једнака или виша од 50 µg/g, у складу са препорукама произвођача. Сви узорци су обрађени у року од 72 сата након прикупљања. Особље лабораторије које је спроводило анализу није било упознато са клиничком анамнезом нити са ендоскопским налазом испитаника.

3.6 Одређивање серумских концентрација CRP

Одређивање серумских концентрација С-реактивног протеина (енгл. C-reactive protein, CRP) спроведено је у Централној биохемијској лабораторији Универзитетског клиничког центра Крагујевац применом стандардизованих метода на апарату Beckman Coulter AU 400 Unicel DXC 800 Synchron Clinical System. За анализу је код свих испитаника, путем венепункције, прикупљено по 5 ml венске крви. Добијени узорци су центрифугирани при 3000 обртаја у минути, у трајању од 20 минута, након чега је изолован серум. Концентрације CRP у серуму одређиване су турбидиметријском методом, коришћењем имунотурбидиметријског теста за квантитативно мерење CRP у хуманом серуму и плазми. Резултати су изражени у mg/L, при чему је референтни опсег вредности износио 0–5 mg/L.

3.7 Одређивање серумских концентрација proBNP и NT-proBNP

Одређивање серумских концентрација proBNP и NT-proBNP (енгл. Pro Natriuretic Peptide type B, N-Terminal Pro Natriuretic Peptide type B) спроведено је у Централној биохемијској лабораторији Универзитетског клиничког центра Крагујевац применом стандардизованих метода на анализатору Cobas e 411, Roche. За анализу је код свих испитаника, путем венепункције, прикупљено по 5 ml венске крви. Добијени узорци су центрифугирани при 3000 обртаја у минути, у трајању од 20 минута, након чега је изолован серум. Концентрације proBNP и NT-proBNP у серуму одређиване су електрохемилуминисцентном имуноасеј методом (ECLIA) на анализатору Cobas e411 Roche Diagnostics, коришћењем оригиналних реагенаса произвођача.

3.8 Статистичка анализа

Статистичка анализа података спроведена је употребом софтверског пакета IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Сви добијени резултати

систематизовани су и приказани табеларно и графички. За описивање мера централне тенденције и варијабилитета примењене су методе дескриптивне статистике. Резултати су представљени као средња вредност (mean), стандардна грешка (standard error), медијана (median), минималне и максималне вредности, као и процентуална заступљеност. Пре примене одговарајућих статистичких тестова испитана је нормалност расподеле унутар група. За проверу нормалности коришћени су Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk тестови. Категоричке варијабле приказане су као апсолутна (N) и релативна (%) учесталост. Како подаци нису пратили нормалну расподелу, употребили смо непараметарске тестове. Урађена су накнадна поређења Mann-Whitney U тестовима за парна поређења између група након Kruskal-Wallis теста. За праћење промена срчаних биомаркера у току времена, употребљен је непараметарски Friedman тест. Све статистичке анализе у овом истраживању спроведене су уз интервал поверења од 95%. Као општи праг статистичке значајности усвојена је вредност $p < 0,05$. У случајевима где је постојала потреба за корекцијом због вишеструког поређења, примењен је строжији критеријум значајности. Резултати су прихваћени као статистички значајни уколико је вероватноћа нулте хипотезе била мања од наведених прагова.

4. Резултати

Табела 1. Основне карактеристике испитаника.

Основне карактеристике испитаника	
Број оболелих од УС (n)/контролна група (n)	84 / 25
Старост (године), средња вредност \pm SD	56.59 \pm 17.69
Пол, n (%) Женски Мушки	45 (44.6%), 56 (55.4%)

Табела 1. Основне карактеристике испитаника. Студија обухвата 109 испитаника, од чега је 94 оболелих од УС и 25 испитаника који припадају контролној групи. Према полној структури, 44.6% испитаника је женског пола (45 испитаника), док је 55.4% испитаника мушког пола (56 испитаника). Просечна старост пацијената износи 56.59 \pm 17.69 година.

Табела 2. Учесталост пацијената према полу, старости и модалитету лечења

Група	Пол, n (%)	Старост n, Mean SD
УС + инфликсимаб	Женски, 8 (28.6)	53.17±19.15
	Мушки, 20 (71.4)	
УС + адалимумаб	Женски, 10 (41.7)	52.58±19.68
	Мушки, 14 (58.3)	
УС + азатиоприн	Женски, 16 (66.7)	64.58±10.26
	Мушки, 8 (33.3)	
Контролна група	Женски, 11 (44)	40.13±9.23
	Мушки, 14 (56)	

Табела 2. Учесталост пацијената према полу, старости и модалитету лечења.
 Испитанике смо поделили на оболеле од УС и контролну групу. Пацијенте оболеле од УС, поделили смо у 4 групе, зависно од модалитета лечења, биолошком терапијом и азатиоприном. Такође су пацијенти категорисани према полној и старосној структури.

Табела 3. Број оболелих у свакој од категорија према врсти терапије.

Променљива	Категорије	Азатиоприн	Инфликсимаб	Адалимумаб
		n (%)	n (%)	n (%)
Локализација болести	Левострани	18 (75)	8 (28.6)	12 (50)
	Екстензивни колитис	6 (25)	20 (71.4)	12 (50)
Клинички скор	Блага форма	10 (41.7)	/	1 (4.2)
	Умерено тешка форма	10 (41.7)	13 (46.4)	11 (45.8)
	Тешка форма	4 (16.7)	15 (53.6)	12 (50)
Ендоскопски скор	Блага форма	9 (37.5)	/	/
	Умерено изражена форма	12 (50)	15 (53.6)	13 (54.2)
	Тешка форма	3 (12.5)	13 (46.4)	11 (45.8)
Нарушеност архитектоники слузнице	Минималне абнормалности	10 (41.7)	/	/
	Благе или умерене абнормалности	9 (37.5)	15 (53.6)	9 (37.5)
	Тешке, дифузне, мултифокалне абнормалности	5 (20.8)	13 (46.4)	15 (62.5)
Запаљенски инфилтрат	Благо, али недвосмислено повећање	10 (41.7)	/	2 (8.3)
	Умерено повећање	9 (37.5)	15 (53.6)	6 (25)
	Значајно повећање	5 (20.8)	13 (46.4)	16 (66.7)
Неутрофилна инфилтрација	<5% крипти	8 (33.3)	/	/
	<50% крипти	10 (41.7)	8 (28.6)	4 (16.7)
	>50% крипти	6 (25)	20 (71.4)	20 (83.3)
Еозинофилна инфилтрација	Благо, али недвосмислено повећање	9 (37.5)	/	1 (4.2)
	Умерено повећање	12 (50)	14 (50)	8 (33.3)
	Значајно повећање	3 (12.5)	14 (50)	15 (62.5)
Деструкција крипти	Без деструкције крипти	3 (12.5)	/	/
	Могући локални вишак неутрофила	5 (20.8)	/	1 (4.2)
	Вероватно разарање крипти	11 (45.8)	16 (57.1)	4 (16.7)
	Недвосмислено разарање крипти	5 (20.8)	12 (42.9)	19 (79.2)
Ерозије и улцерације	Без ерозија, улцерација, гранулационог ткива	6 (25)	/	/

	Опоравак епитела + суседно запаљење	4 (16.7)	/	/
	Вероватна фокусирана ерозија	8 (33.3)	11 (39.3)	3 (12.5)
	Ерозија	2 (8.3)	8 (28.6)	11 (45.8)
	Улцерације или гранулационо ткиво	4 (16.7)	9 (32.1)	10 (41.7)

Табела 3. Број оболелих у свакој од категорија према врсти терапије.

Пацијенти лечени азатиоприном су у највећем броју имали левострани колитис, благу или умерено тешку форму према клиничком и ендоскопском скору, са минималним, благим или умереним абнормалностима слузнице, благим, али недвосмисленим повећањем хроничног запаљенског инфилтрата, умереним повећањем еозинофилне инфилтрације, као и инфилтрацијом неутрофила у мање од 50% крипти, са вероватним разарањем крипти, и присуством вероватних фокусираних ерозија у највећем броју.

Пацијенти лечени инфликсимабом су у највећем броју имали екстензивни колитис, тешку форму болести према клиничком и ендоскопском скору, као и тешке, дифузне, мултифокалне абнормалности са умереним повећањем запаљенског инфилтрата, значајним повећањем инфилтрације еозинофила и инфилтрацијом неутрофила у више од 50% крипти, са вероватним разарањем крипти и присуством ерозија и улцерација.

Пацијенти лечени адалимуабом су имали левострани или екстензивни колитис, умерено тешку или тешку форму болести према клиничким и ендоскопском скору, уз тешке, дифузне, мултифокалне абнормалности са умереним повећањем запаљенског инфилтрата, значајним повећањем инфилтрације еозинофила и инфилтрацијом неутрофила у више од 50% крипти, са недвосмисленим разарањем крипти и присуством ерозија и улцерација.

Табела 4. Поређење параметара групе оболелих од улцерозног колитиса лечених азатиоприном пре започињања терапије са здравим контролама

	Леукоцити	Тромбоцити	CRP	Тропонин	proBNP	NT-proBNP
Азатиоприн	9.16±4.05	283.12±114.03	101.28±81.74	0.001±0.000	148.29±104.91	126.83±89.13
Здрави	5.58±1.26	239.72±53.44	1.74±2.17	0.001±0.000	85.52±71.87	76.76±61.39
Значајност (P вредност)	0.03	>0.05	0.000	>0.05	0.022	0.025

Табела 5. Поређење параметара групе оболелих од улцерозног колитиса лечених инфликсимабом пре започињања терапије са здравим контролама.

Табела 4. Поређење параметара групе оболелих од улцерозног колитиса лечених азатиоприном пре започињања терапије са здравим контролама.

Група пацијената оболелих од улцерозног колитиса лечених азатиоприном имала је статистички значајно више вредности леукоцита, CRP-а, као и proBNP и NT-proBNP-а.

Табела 5. Поређење параметара групе оболелих од улцерозног колитиса лечених инфликсимабом пре започињања терапије са здравим контролама.

инфликсимабом пре започињања терапије са здравим контролама

	Леукоцити	Тромбоцити	CRP	Тропонин	proBNP	NT-proBNP
Инфликсимаб	10.5±4.52	395.14±123.51	70.72±87.28	0.0067±0.008	293.67±169.37	276.32±182.61
Здрави	5.58±1.26	239.72±53.44	1.74±2.17	0.001±0.000	85.52±71.87	76.76±61.39
Значајност (P вредност)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Табела 6. Поређење параметара групе оболелих од улцерозног колитиса лечених адалимумабом пре започињања терапије са здравим контролама

	Леукоцити	Тромбоцити	CRP	Тропонин	proBNP	NT-proBNP
Адалимумаб	9.90±3.95	411.54±159.30	58.92±63.76	0.004±0.004	281.38±139.90	270.12±132.94
Здрави	5.58±1.26	239.72±53.44	1.74±2.17	0.001	85.52±71.87	76.76±61.39
Значајност (P вредност)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Табела 6. Поређење параметара групе оболелих од улцерозног колитиса лечених адалимумабом пре започињања терапије са здравим контролама.

Група пацијената оболелих од улцерозног колитиса лечених адалимумабом имала је статистички значајно више вредности леукоцита тромбоцита, CRP-а, тропонина, као и proBNP и NT-proBNP-а.

Табела 7. Поређење параметара пре започињања терапије између две групе оболелих од улцерозног колитиса лечених адалимумабом и азатиоприном.

	Леукоцити	Хемоглобин	Тромбоцити	CRP	FKP	Феритин
Адалимумаб	9.90±3.95	111±18	411.54±159.30	58.92±63.76	1000±938	37.4±67.08
Азатиоприн	9.16±4.05	116±17	283.12±114.03	101.28±81.74	486.64±386.91	95.58±102.4
Значајност (P вредност)	>0.0083*	>0.05	0.006	>0.0083*	0.015	0.001

*Након примењене корекције значајности, за праг значајности је израчуната вредност $p < 0.0083$

Табела 7. Поређење параметара пре започињања терапије између две групе оболелих од улцерозног колитиса лечених адалимумабом и азатиоприном.

Две групе пацијената оболелих од улцерозног колитиса су се статистички значајно разликовале у вредностима тромбоцита, фекалног калпротектина и феритина. Пацијенти лечени адалимумабом су имали више вредности тромбоцита, фекалног калпротектина, а ниже вредности феритина.

Табела 8. Поређење параметара пре започињања терапије између две групе оболелих од улцерозног колитиса лечених адалимумабом и инфликсимабом.

	Леукоцити	Хемоглобин	Тромбоцити	CRP	FKP	Феритин
Адалимумаб	9.90±3.95	111±18	411.54±159.30	58.92±63.76	1000±938	37.4±67.08
Инфликсимаб	10.5±4.52	117±17	395.14±123.51	70.72±87.28	1522±2263	69.1±151.6
Значајност (P вредност)	>0.0083*	>0.05	>0.0083*	>0.0083*	>0.05	>0.05

Табела 8. Поређење параметара пре започињања терапије између две групе оболелих од улцерозног колитиса лечених адалимумабом и инфликсимабом.

Пацијенти лечени адалимумабом и инфликсимабом нису имали статистички значајну разлику у параметрима крвне слике, CRP-а, фекалног калпротектина и феритина.

Табела 9. Поређење параметара пре започињања терапије између две групе оболелих од улцерозног колитиса лечених инфликсимабом и азатиоприном.

	Леукоцити	Хемоглобин	Тромбоцити	CRP	FKP	Феритин
Азатиоприн	9.16±4.05	116±17	283.12±114.03	101.28±81.74	486.64±386.91	95.58±102.4
Инфликсимаб	10.5±4.52	117±17	395.14±123.51	70.72±87.28	1522±2263	69.1±151.6
Значајност (P вредност)	>0.0083*	>0.0167**	0.003	>0.0083*	0.01	0.021

*Након примењене корекције значајности, за праг значајности је израчуната вредност $p < 0.0083$

** Након примењене корекције значајности, за праг значајности је израчуната вредност $p < 0.0167$

Табела 9. Поређење параметара пре започињања терапије између две групе оболелих од улцерозног колитиса лечених инфликсимабом и азатиоприном.

Групе азатиоприн и инфликсимаб су се статистички значајно разликовале у вредностима тромбоцита и фекалног калпротектина који су били виши код пацијената лечених инфликсимабом, док је феритин био виши у групи леченој азатиопрном.

Табела 10. Поређење срчаних биомаркера унутар 2 групе оболелих од улцерозног колитиса (азатиоприн и инфликсимаб) пре почетка терапије.

	СК	СКМВ	Тропонин	proBNP	NT-proBNP
Азатиоприн	80.33±60.45	27.95±23.09	0.001±0.000	148.29±104.91	126.83±89.13
Инфликсимаб	92.03±48.79	24.57±9.93	0.0067±0.008	293.67±169.37	276.32±182.61
Значајност (P вредност)	>0.0167**	>0.0167**	0.000	0.000	0.000

** Након примењене корекције значајности, за праг значајности је израчуната вредност $p < 0.0167$

Табела 10. Поређење срчаних биомаркера унутар 2 групе оболелих од улцерозног колитиса (азатиоприн и инфликсимаб) пре почетка терапије.

Група лечена инфликсимабом је имала статистички значајно више вредности тропонина, proBNP и NT-proBNP-а.

Табела 11. Поређење срчаних биомаркера унутар 2 групе оболелих од улцерозног колитиса (азатиоприн и адалимумаб) пре почетка терапије.

	СК	СКМВ	Тропонин	proBNP	NT-proBNP
Азатиоприн	80.33±60.45	27.95±23.09	0.001±0.000	148.29±104.91	126.83±89.13
Адалимуаб	102.67±54.49	43.00±23.09	0.004±0.004	281.38±139.90	270.12±132.94
Значајност (P вредност)	>0.0167**	0.004	0.000	0.001	0.000

** Након примењене корекције значајности, за праг значајности је израчуната вредност $p < 0.0167$

Табела 11. Поређење срчаних биомаркера унутар 2 групе оболелих од улцерозног колитиса (азатиоприн и адалимумаб) пре почетка терапије.

Група лечена адалимумабом је имала статистички значајно више вредности тропонина, proBNP и NT-proBNP-а.

Табела 12. Поређење срчаних биомаркера унутар 2 групе оболелих од улцерозног колитиса (адалимумаб и инфликсимаб) пре почетка терапије.

	СК	СКМВ	Тропонин	proBNP	NT-proBNP
Адалимумаб	102.67±54.49	43.00±23.09	0.004±0.004	281.38±139.90	270.12±132.94
Инфликсимаб	92.03±48.79	24.57±9.93	0.0067±0.008	293.67±169.37	276.32±182.61
Значајност (P вредност)	>0.0167**	0.000	>0.0083*	>0.0083*	>0.0083*

*Након примењене корекције значајности, за праг значајности је израчуната вредност $p < 0.0083$

Табела 12. Поређење срчаних биомаркера унутар 2 групе оболелих од улцерозног колитиса (адалимумаб и инфликсимаб) пре почетка терапије.

Група лечена адалимумабом је имала статистички значајно више вредности СКМВ-а.

** Након примењене корекције значајности, за праг значајности је израчуната вредност $p < 0.0167$

Табела 13. Поређење срчаних биомаркера унутар 2 групе оболелих од улцерозног колитиса (азатиоприн и инфликсимаб) након 6 часова од примене терапије.

	Тропонин	proBNP	NTproBNP
Азатиоприн	0.0039±0.0037	244.67±110.07	229.04±161.34
Инфликсимаб	0.00764±0.02	351.39±200.27	348.82±205.99
Значајност (P вредност)	>0.0167**	>0.0167**	0.007

** Након примењене корекције значајности, за праг значајности је израчуната вредност $p < 0.0167$

Табела 13. Поређење срчаних биомаркера унутар 2 групе оболелих од улцерозног колитиса (азатиоприн и инфликсимаб) након 6 часова од примене терапије.

Вредности NT-proBNP-а 6 часова након терапије је статистички значајно виша у групи пацијената лечених инфликсимабом.

Табела 14. Поређење срчаних биомаркера унутар 2 групе оболелих од улцерозног колитиса (азатиоприн и адалимумаб) након 6 часова од примене терапије.

	Тропонин	proBNP	NTproBNP
Азатиоприн	0.0039±0.0037	244.67±110.07	229.04±161.34
Адалимумаб	0.0059±0.0077	311.45±133.12	293.95±132.43
Значајност (P вредност)	>0.0167**	>0.0167**	0.014

** Након примењене корекције значајности, за праг значајности је израчуната вредност $p < 0.0167$

Табела 14. Поређење срчаних биомаркера унутар 2 групе оболелих од улцерозног колитиса (азатиоприн и адалимумаб) након 6 часова од примене терапије.
Група лечена азатиоприном је имала статистички значајно више вредности NT-proBNP-а.

Табела 15. Поређење срчаних биомаркера унутар 2 групе оболелих од улцерозног колитиса (адалимумаб и инфликсимаб) након 6 часова од примене терапије.

	Тропонин	proBNP	NTproBNP
Адалимумаб	0.0059±0.0077	311.45±133.12	201.50±131.05
Инфликсимаб	0.00764±0.02	351.39±200.27	348.82±205.99
Значајност (P вредност)	>0.0167**	>0.0167**	>0.0167**

** Након примењене корекције значајности, за праг значајности је израчуната вредност $p < 0.0167$

Табела 15. Поређење срчаних биомаркера унутар 2 групе оболелих од улцерозног колитиса (адалимумаб и инфликсимаб) након 6 часова од примене терапије.
Између група адалимумаб и инфликсимаб није било статистички значајне разлике у вредностима тропонина, proBNP и NT-proBNP-а.

Табела 16. Поређење срчаних биомаркера унутар 2 групе оболелих (адалимумаб и инфликсимаб) након 3 месеца од почетка примене терапије.

	СК	СКМВ	Тропонин	proBNP	NTproBNP
Адалимумаб	77.12±43.59	37.33±26.22	0.0072±0.0073	127.87±81.76	201.50±131.05
Инфликсимаб	62.17±55.02	21.53±16.49	0.0090±0.0169	144.85±117.51	130.60±102.89
Значајност (P вредност)	>0.0167**	>0.0167**	>0.0167**	>0.0167**	0.016

** Након примењене корекције значајности, за праг значајности је израчуната вредност $p < 0.0167$

Табела 16. Поређење срчаних биомаркера унутар 2 групе оболелих (адалимумаб и инфликсимаб) након 3 месеца од почетка примене терапије.

Пацијенти након тромесечне терапије инфликсимабом и адалимумабом нису имали статистички значајно различите вредности СК, СКМВ, тропонина, proBNP, док је група лечена адалимумабом имала статистички значајно више вредности NT-proBNP-а.

Табела 17. Поређење срчаних биомаркера унутар 2 групе оболелих (азатиоприн и инфликсимаб) након 3 месеца од почетка примене терапије.

	СК	СКМВ	Тропонин	proBNP	NTproBNP
Азатиоприн	196.75±71.13	64.66±41.16	0.0010±0.0000	326.37±126.60	248.87±170.02
Инфликсимаб	62.17±55.02	21.53±16.49	0.0090±0.0169	144.85±117.51	130.60±102.89
Значајност (P вредност)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Табела 17. Поређење срчаних биомаркера унутар 2 групе оболелих (азатиоприн и инфликсимаб) након 3 месеца од почетка примене терапије.

Вредности СК, СКМВ, тропонина, proBNP, NT-proBNP-а су се статистички значајно разликовале након тромесечне терапије између група. СК, СКМВ, proBNP, NT-proBNP су били повишени у групи леченој азатиоприном, док је тропонин био статистички значајно повишен у групи леченој инфликсимабом.

Табела 18. Поређење срчаних биомаркера унутар 2 групе оболелих (азатиоприн и адалимумаб) након 3 месеца од почетка примене терапије.

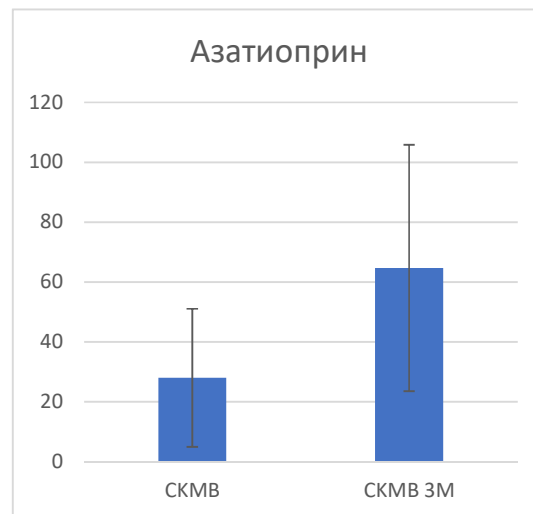
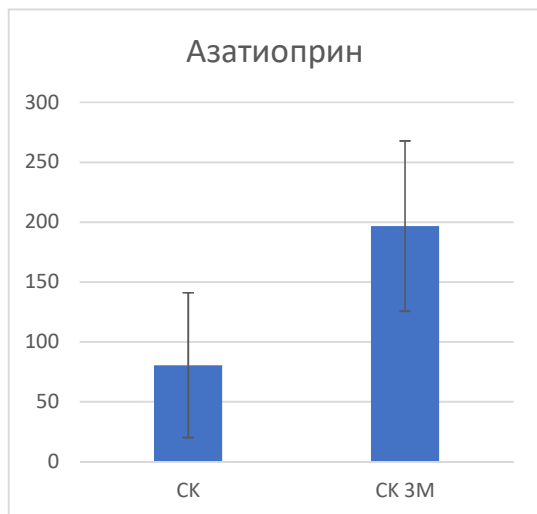
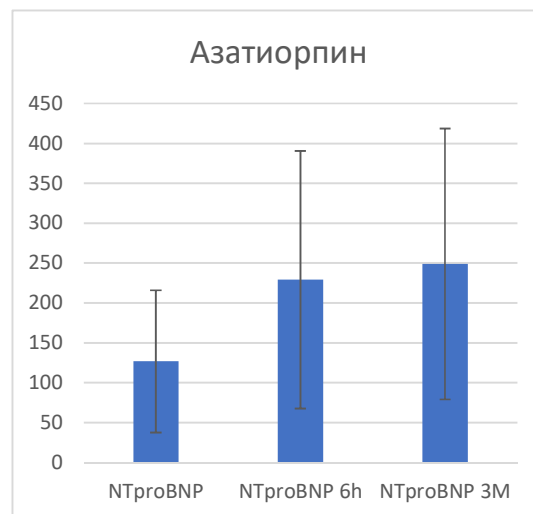
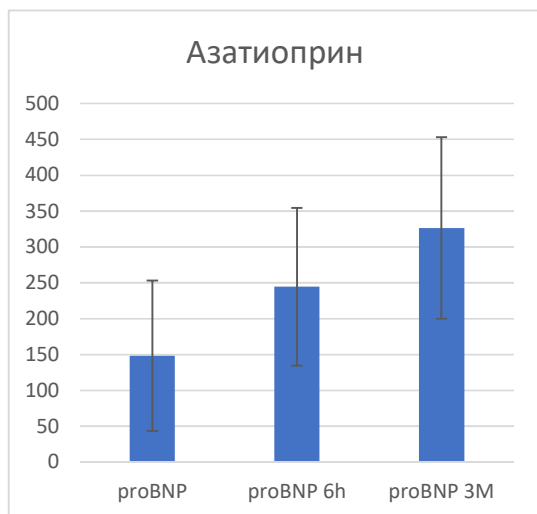
	СК	СКМВ	Тропонин	proBNP	NTproBNP
Азатиоприн	196.75±71.13	64.66±41.16	0.0010±0.0000	326.37±126.60	248.87±170.02
Адалимумаб	77.12±43.59	37.33±26.22	0.0072±0.0073	127.87±81.76	201.50±131.05
Значајност (P вредност)	0.000	0.012	0.000	0.000	>0.0167**

** Након примењене корекције значајности, за праг значајности је израчуната вредност $p < 0.0167$

Табела 18. Поређење срчаних биомаркера унутар 2 групе оболелих (азатиоприн и адалимуамб) након 3 месеца од почетка примене терапије.

Вредности СК, СКМВ, тропонина и proBNP су се статистички значајно разликовале након тромесечне терапије између група. СК, СКМВ, proBNP су били повишени у групи леченој азатиоприном, док је тропонин био статистички значајно повишен у групи леченој адалимумабом.

Фигура 1 (а, б, в, г, д). Вредности срчаних биомаркера пре, 6 часова након терапије, као и 3 месеца након терапије код пацијената лечених азатиоприном.

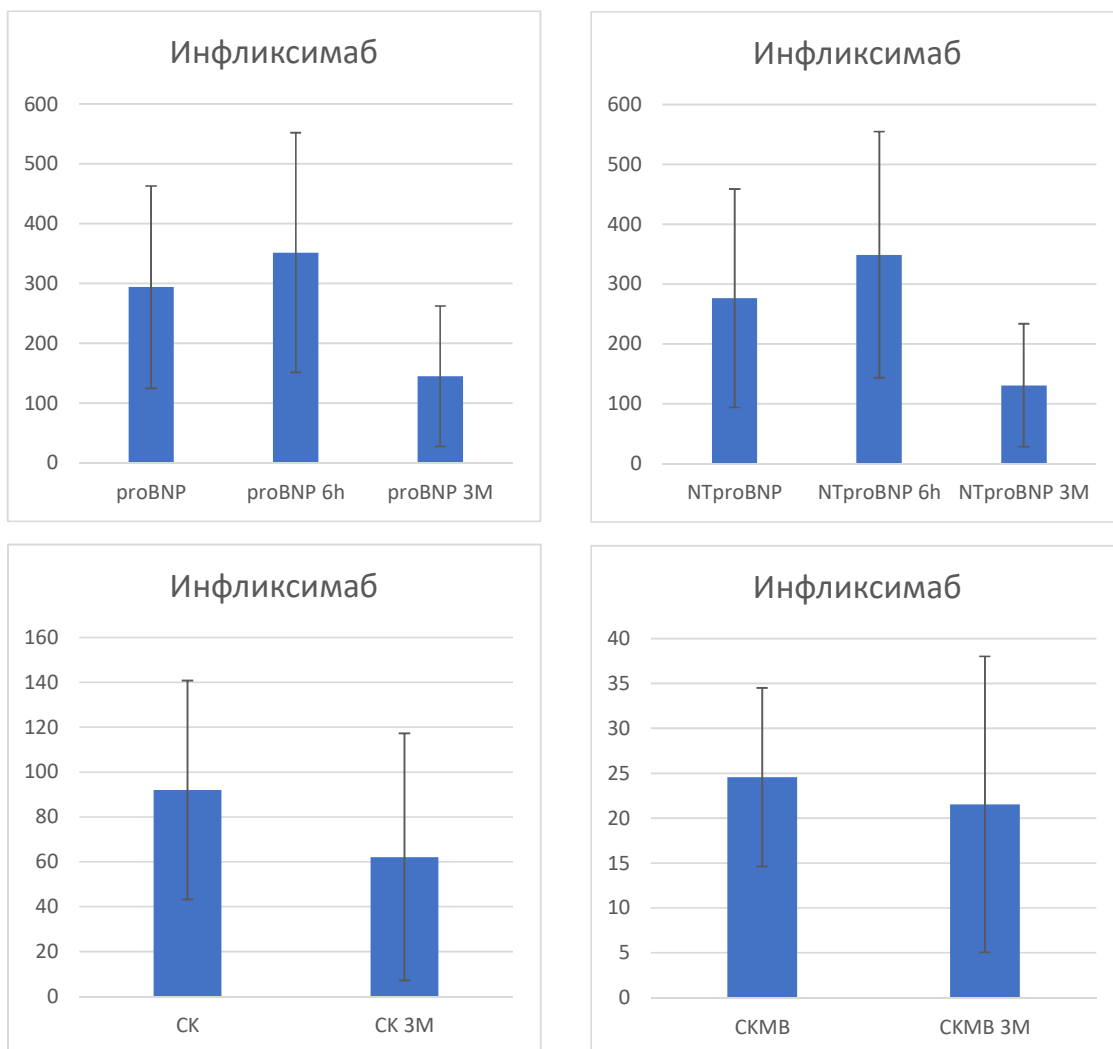


Тропонин пре терапије	0.001±0.000
Тропонин 6h	0.0039±0.037
Тропонин 3M	0.001±0.000

Фигура 1 (а, б, в, г, д). Вредности срчаних биомаркера пре, 6 часова након терапије, као и 3 месеца након терапије код пацијената лечених азатиоприном.

Пацијентима леченим азатиоприном је забележен статистички значајан пораст вредности тропонина, proBNP и NT-proBNP 6 часова након примене прве терапијске дозе ($p=0.000$). Након тога, 3 месеца од почетка терапије забележен је даљи, статистички значајан, пораст вредности proBNP, док су вредности тропонина статистички значајно опале ($p=0.000$). Вредности proBNP, NT-proBNP, , као и СК и СКМВ су биле статистички значајно веће након 3 месеца терапије у односу на почетак терапије ($p=0.000$), док се тропонин није значајно променио.

Фигура 2 (а, б, в, г, д). Поређење срчаних биомаркера пре, 6 часова након терапије, као и 3 месеца након терапије код пацијената лечених инфликсимабом.



Тропонин пре терапије	0.00672±0.0088
Тропонин 6h	0.00764±0.020
Тропонин 3M	0.009±0.017

Фигура 2 (а, б, в, г, д). Вредности срчаних биомаркера пре, 6 часова након терапије, као и 3 месеца након терапије код пацијената лечених инфликсимабом.

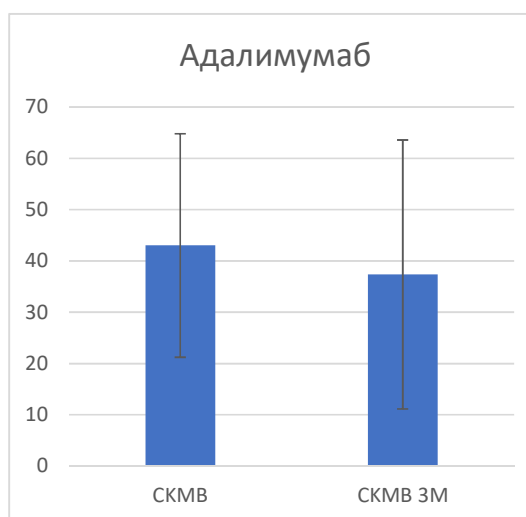
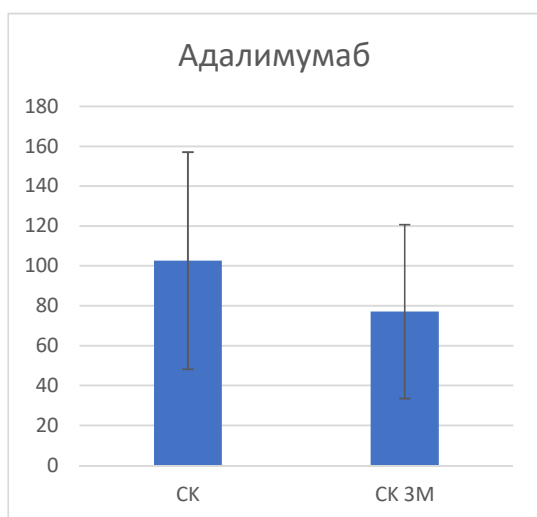
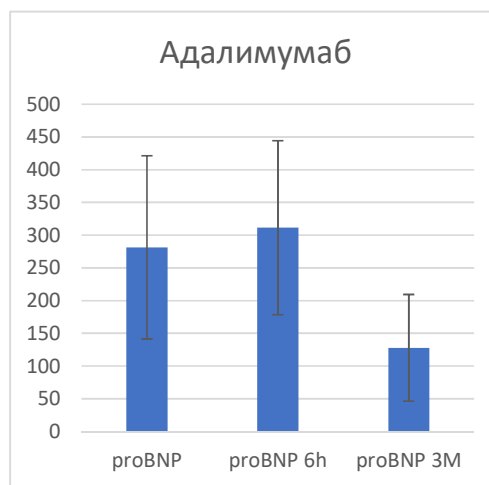
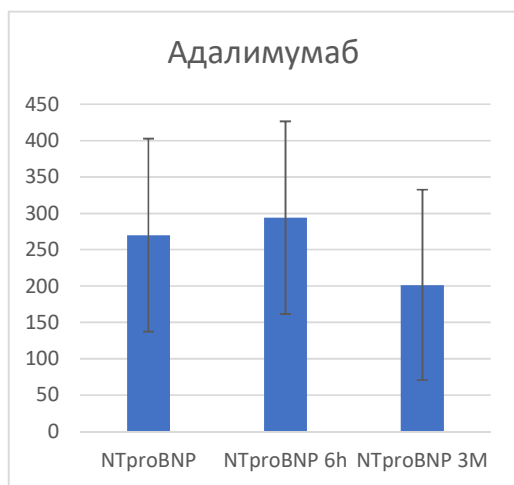
Пацијентима леченим инфликсимабом је забележен статистички значајан пораст вредности proBNP и NT-proBNP 6 часова након примене прве терапијске дозе ($p=0.002, 0.007$).

Вредности тропонина су такође биле повишене, али без достизања статистичке значајности.

Након тога, 3 месеца од почетка терапије забележен је статистички значајан пад вредности proBNP и NT-proBNP ($p=0.000$).

Вредности proBNP, NT-proBNP су биле статистички значајно ниже након 3 месеца терапије у односу на почетак терапије ($p=0.001$), као и вредности СК ($p=0.002$), док се вредности СКМВ и тропонина нису значајно промениле.

Фигура 3 (а, б, в, г, д). Поређење срчаних биомаркера пре, 6 часова након терапије, као и 3 месеца након терапије код пацијената лечених адалимумабом.



Тропонин пре терапије	0.0044-0.0047
Тропонин 6h	0.00597±0.0077
Тропонин 3M	0.00727±0.0073

Фигура 3 (а, б, в, г, д). Вредности срчаних биомаркера пре, 6 часова након терапије, као и 3 месеца након терапије код пацијената лечених адалимумабом.

Пацијентима леченим адалимумабом је забележен статистички значајан пораст вредности NT-proBNP 6 часова након примене прве терапијске дозе ($p=0.014$). Вредности тропонина и proBNP су такође биле повишене, али без достизања статистичке значајности.

Након тога, 3 месеца од почетка терапије забележен је статистички значајан пад вредности proBNP и NT-proBNP ($p=0.000$).

Вредности proBNP су биле статистички значајно ниже након 3 месеца терапије у односу на почетак терапије ($p=0.000$), као и вредности СК ($p=0.005$), СКМВ ($p=0.023$), док се вредности NT-proBNP и тропонина нису значајно промениле.

Табела 19. Порђење нето ефекта тромесечне терапије на proBNP између три групе пацијената

	proBNP 3М - proBNP	P вредност	
		Адалимумаб	Инфликсимаб
Азатиоприн	178.08	0.000	0.000
Инфликсимаб	-148.82	p>0.05	p>0.05
Адалимумаб	-153.50	p>0.05	p>0.05

Табела 19. Порђење нето ефекта тромесечне терапије на proBNP између три групе пацијената.

Пацијенти лечени азатиоприном су имали највећу промену и пораст proBNP, док је код пацијената лечених инфликсимабом и адалимумабом proBNP опао након 3 месеца терапије. Није било статистички значајне разлике у нето ефекту између инфликсимаба и адалимумаба.

Табела 20. Порђење нето ефекта тромесечне терапије на NTproBNP између три групе пацијената

	NTproBNP 3М - NTproBNP	P вредност	
		Адалимумаб	Инфликсимаб
Азатиоприн	122.04	0.000	0.000
Инфликсимаб	-145.72	p>0.05	p>0.05
Адалимумаб	-68.62	p>0.05	p>0.05

Табела 20. Порђење нето ефекта тромесечне терапије на NTproBNP између три групе пацијената.

Пацијенти лечени азатиоприном су имали највећу промену и пораст NTproBNP, док је код пацијената лечених инфликсимабом и адалимумабом NTproBNP опао након 3 месеца терапије. Није било статистички значајне разлике у нето ефекту инфликсимаба и адалимумаба.

Табела 21. Порђење нето ефекта тромесечне терапије на СК између три групе пацијената

	СК 3М - СК	Р вредност	
		Адалимумаб	Инфликсимаб
Азатиоприн	116.42	0.000	0.000
Инфликсимаб	-29.85	p>0.05	p>0.05
Адалимумаб	-25.544	p>0.05	p>0.05

Табела 21. Порђење нето ефекта тромесечне терапије на СК између три групе пацијената.

Пацијенти лечени азатиоприном су имали највећу промену и пораст СК, док је код пацијената лечених инфликсимабом и адалимумабом СК опао након 3 месеца терапије, у односу на почетне вредности. Није било статистички значајне разлике у нето ефекту инфликсимаба и адалимумаба.

Табела 22. Порђење нето ефекта тромесечне терапије на СКМВ између три групе пацијената

	СКМВ 3М - СКМВ	Р вредност	
		Адалимумаб	Инфликсимаб
Азатиоприн	36.71	0.000	0.000
Инфликсимаб	-3.04	p>0.05	p>0.05
Адалимумаб	-5.67	p>0.05	p>0.05

Табела 22. Порђење нето ефекта тромесечне терапије на СКМВ између три групе пацијената.

Пацијенти лечени азатиоприном су имали највећу промену и пораст СКМВ, док је код пацијената лечених инфликсимабом и адалимумабом СКМВ опао након 3 месеца терапије, у односу на почетне вредности. Није било статистички значајне разлике у нето ефекту инфликсимаба и адалимумаба.

Табела 23. Корелација кардиоспецифичних биомаркера са хистолошком и ендоскопском активношћу болести код пацијената лечених азатиоприном.

Параметар	Клиничка активност		Ендоскопска активност		Хистолошка активност	
	Коеф. корелације	Значајност	Коеф. корелације	Значајност	Коеф. корелације	Значајност
proBNP	0.424	p=0.039	0.494	p=0.014	0.511	p=0.011
proBNP 6h	/	p>0.05	0.456	p=0.025	0.458	p=0.025
proBNP 3M	/	p>0.05	/	p>0.05	/	p>0.05
NT-proBNP	/	p>0.05	/	p>0.05	0.456	p=0.025
NT-proBNP 6h	/	p>0.05	/	p>0.05	/	p>0.05
NT-proBNP 3M	/	p>0.05	/	p>0.05		p>0.05
СК	/	p>0.05	/	p>0.05	/	p>0.05
СК 3M			/	p>0.05	/	p>0.05
СКМВ	/	p>0.05	/	p>0.05	/	p>0.05
СКМВ 3M			/	p>0.05	/	p>0.05
Тропонин	/	/	/	/	/	/
Тропонин 6h	/	p>0.05	/	p>0.05	/	p>0.05
Тропонин 3M	/	/	/	/	/	/

Табела 23. Корелација кардиоспецифичних биомаркера са хистолошком и ендоскопском активношћу болести код пацијената лечених азатиоприном. Вредности proBNP корелирају са клиничком, ендоскопском и хистолошком активношћу, док вредности proBNP након 6 часова корелирају са ендоскопском и хистолошком активношћу. NT-proBNP корелира са хистолошком активношћу болести.

Табела 24. Корелација кардиоспецифичних биомаркера са хистолошком и ендоскопском активношћу болести код пацијената лечених инфликсимабом

Параметар	Клиничка активност		Ендоскопска активност		Хистолошка активност	
	Коеф. корелације	Значајност	Коеф. корелације	Значајност	Коеф. корелације	Значајност
proBNP	/	p>0.05	/	p>0.05	/	p>0.05
proBNP 6h	/	p>0.05	/	p>0.05	/	p>0.05
proBNP 3M	-0.585	p=0.002	-0.479	p=0.01	/	p>0.05
NT-proBNP	/	p>0.05	/	p>0.05	/	p>0.05
NT-proBNP 6h	/	p>0.05	/	p>0.05	/	p>0.05
NT-proBNP 3M	-0.568	p=0.02	/	p>0.01	/	p>0.05
СК	/	p>0.05	/	p>0.05	/	p>0.05
СК 3M	/	p>0.05	/	p>0.05	/	p>0.05
СКМВ	/	p>0.05	/	p>0.05	0.379	p=0.047
СКМВ 3M	/	p>0.05	/	p>0.05	/	p>0.05
Тропонин	/	p>0.05	/	p>0.05	/	p>0.05
Тропонин 6h	/	p>0.05	/	p>0.05	/	p>0.05
Тропонин 3M	-0.418	p=0.027	-0.384	p=0.043	/	p>0.05

Табела 24. Корелација кардиоспецифичних биомаркера са хистолошком и ендоскопском активношћу болести код пацијената лечених инфликсимабом. Параметар proBNP 3M негативно корелира са клиничком и ендоскопском активношћу. Параметар NT-proBNP 3M негативно корелира са клиничком активношћу. СКМВ позитивно корелира са хистолошком активношћу болести. Тропонин након 3 месеца негативно корелира са клиничком и ендоскопском активношћу болести.

Табела 25. Корелација кардиоспецифичних биомаркера са хистолошком и ендоскопском активношћу болести код пацијената лечених адалимумабом.

Параметар	Клиничка активност		Ендоскопска активност		Хистолошка активност	
	Коеф. корелације	Значајност	Коеф. корелације	Значајност	Коеф. корелације	Значајност
proBNP	/	p>0.05	/	p>0.05	/	p>0.05
proBNP 6h	/	p>0.05	/	p>0.05	/	p>0.05
proBNP 3M	/	p>0.05	/	p>0.05	/	p>0.05
NT-proBNP	/	p>0.05	/	p>0.05	/	p>0.05
NT-proBNP 6h	0.475	p=0.019	/	p>0.05	/	p>0.05
NT-proBNP 3M	/	p>0.05	/	p>0.05	/	p>0.05
СК	/	p>0.05	/	p>0.05	/	p>0.05
СК 3M	-0.440	p=0.031	-0.448	p=0.028	/	p>0.05
СКМВ	/	p>0.05	/	p>0.05	/	p>0.05
СКМВ 3M	/	p>0.05	/	p>0.05	/	p>0.05
Тропонин	/	p>0.05	/	p>0.05	/	p>0.05
Тропонин 6h	/	p>0.05	/	p>0.05	/	p>0.05
Тропонин 3M	/	p>0.05	/	p>0.05	/	p>0.05

Табела 25. Корелација кардиоспецифичних биомаркера са хистолошком и ендоскопском активношћу болести код пацијената лечених адалимумабом.
 NT-proBNP 6h позитивно корелира са клиничком активношћу болести, док СК након 3 месеца негативно корелира са клиничком и ендоскопском активношћу болести.

Табела 26. Корелација срчаних параметара са хистолошким категоријама у групи леченој азатиоприном

	Структурне промене		Запаљенски инфилтрат		Неутрофилна инфилтрација		Еозинофилна инфилтрација		Деструкција крипти		Ерозије/улцерације	
	Коеф.	Знач.	Коеф.	Знач.	Коеф.	Знач.	Коеф.	Знач.	Коеф.	Знач.	Коеф.	Знач.
proBNP	0.458	p=0.024	0.523	p=0.009	0.654	p=0.001	0.578	p=0.003	0.409	0.047	0.514	p=0.01
proBNP 6h	/	>0.05	0.464	p=0.023	0.573	p=0.003	0.445	p=0.029	/	>0.05	0.461	p=0.023
NT-proBNP	/	>0.05	0.442	p=0.031	0.64	p=0.001	0.541	p=0.006	/	>0.05	0.455	p=0.025
NT-proBNP 6h	/	>0.05	/	>0.05	0.527	p=0.008	0.474	p=0.019	/	>0.05	/	>0.05
NT-proBNP 3M	/	>0.05	/	>0.05	0.478	p=0.018	0.436	p=0.033	/	>0.05	/	>0.05

Табела 26. Корелација срчаних параметара са хистолошким подгрупама у групи леченој азатиоприном.

proBNP позитивно корелира са структурним променама, запаљенским инфилтратом, инфилтрацијом неутрофила и еозинофила, као и деструкцијом крипти и присуством ерозија/улцерација. proBNP 6h позитивно корелира са, запаљенским инфилтратом, инфилтрацијом неутрофила и еозинофила, као и присуством ерозија/улцерација. NT-proBNP позитивно корелира са, запаљенским инфилтратом, инфилтрацијом неутрофила и еозинофила, као и присуством ерозија/улцерација. NT-proBNP 6h и NT-proBNP 3M позитивно корелирају са неутрофилном и еозинофилном инфилтрацијом.

Вредности срчаних биомаркера у сва три времена нису корелирале са хистолошким карактеристикама улцерзног колитиса у групама инфликсимаб и адалимумаб.

Табела 27а, б. Корелација натриуретских пептида у сва три временска интервала у азатиоприн групи.

	proBNP 6h		NT-proBNP 6h	
	Коефицијент корелације	Значај	Коефицијент корелације	Значај
proBNP	0.912	0.000	0.68	0.000
NT-proBNP	0.889	0.000	0.735	0.000
proBNP 3M	0.691	0.000	/	p>0.05
NT-proBNP 3M	0.594	0.002	0.701	0.000

	proBNP 3M		NT-proBNP 3M	
	Коефицијент корелације	Значај	Коефицијент корелације	Значај
proBNP	0.572	0.004	0.609	0.002
NT-proBNP	0.524	0.009	0.604	0.002

Табела 27а, б. Корелација натриуретских пептида у сва три временска интервала у азатиоприн групи. Вредности *proBNP* и *NT-proBNP* су позитивно корелирале са вредностима након 6 часова и 3 месеца, али је корелација била веће јачине у прва два интервала. Вредности *proBNP* и *NT-proBNP* након 6 часова су позитивно корелирале са вредностима након 3 месеца, док није било статистички значајне корелације између вредности *proBNP 3M* и *NT-proBNP 6h*.

Табела 28а, б. Корелација натриуретских пептида у сва три временска интервала у адалimumаб групи.

	proBNP 6h		NT-proBNP 6h	
	Коефицијент корелације	Значај	Коефицијент корелације	Значај
proBNP	0.710	0.000	0.921	0.000
NT-proBNP	0.745	0.000	0.938	0.000
proBNP 3M	/	p>0.05	/	p>0.05
NT-proBNP 3M	0.45	0.027	0.639	0.001

	proBNP 3M		NT-proBNP 3M	
	Коефицијент корелације	Значај	Коефицијент корелације	Значај
proBNP	/	p>0.05	0.512	0.011
NT-proBNP	/	p>0.05	0.619	0.001

Табела 28а, б. Корелација натриуретских пептида у сва три временска интервала у адалimumаб групи. Вредности *proBNP* и *NT-proBNP* су позитивно корелирале са вредностима *proBNP* и *NT-proBNP* након 6 часова. Вредности *proBNP* и *NT-proBNP* након 6 часова су позитивно корелирале само са вредностима *NT-proBNP* након 3 месеца. Вредности *NT-proBNP* 3M су позитивно корелирале са почетним вредностима *proBNP* и *NT-proBNP*.

Табела 29а, б. Корелација натриуретских пептида у сва три временска интервала у инфликсимаб групи.

	proBNP 6h		NT-proBNP 6h	
	Коефицијент корелације	Значај	Коефицијент корелације	Значај
proBNP	0.834	0.000	0.818	0.000
NT-proBNP	0.737	0.000	0.703	0.000
proBNP 3М	/	p>0.05	/	p>0.05
NT-proBNP 3М	0.421	0.026	/	p>0.05

	proBNP 3М		NT-proBNP 3М	
	Коефицијент корелације	Значај	Коефицијент корелације	Значај
proBNP	/	p>0.05	/	p>0.05
NT-proBNP	/	p>0.05	/	p>0.05

Табела 29а, б. Корелација натриуретских пептида у сва три временска интервала у инфликсимаб групи. Вредности *proBNP* и *NT-proBNP* су позитивно корелирале са вредностима *proBNP* и *NT-proBNP* након 6 часова. Вредности *proBNP* након 6 часова су позитивно корелирале само са вредностима *NT-proBNP* након 3 месеца. Вредности натриуретских пептида нису корелирале пре терапије и 3 месеца након терапије.

Табела 30. Поређење нето акутних (разлика између вредности 6 часова након терапије и почетних вредности) ефеката азатиоприна, инфликсимаба и адалимумаба

	Азатиоприн			Инфликсимаб			Адалимумаб		
	Вредност	Значај		Вредност	Значај		Вредност	Значај	
		ADA	IFX		IS	ADA		IS	IFX
Промена proBNP	96.38	0.000	>0.0167	57.71	>0.0167	>0.0167	30.08	0.000	>0.0167
Промена NT-proBNP	102.21	0.001	>0.0167	72.50	>0.0167	>0.0167	23.83	0.001	>0.0167
Промена тропонина	0.0029	0.001	0.000	0.0009	0.000	>0.0167	0.0028	0.001	>0.0167

Табела 30. Поређење нето акутних (разлика између вредности 6 часова након терапије и почетних вредности) ефеката азатиоприна, инфликсимаба и адалимумаба. Азатиоприн је имао статистички значајно јачи ефекат од адалимумаба на *NT-proBNP*, *proBNP* и тропонин. Статистички значајно већи пораст тропонина је регистрован и у односу на инфликсимаб групу. Адалимумаб и инфликсимаб нису имали статистички значајне разлике у акутном нето ефекту.

Табела 31. Поређење јачине нето хроничног (разлика између вредности 3 месеца након терапије и почетних вредности) ефекта азатиоприна, инфликсимаба и адалимумаба.

	Азатиоприн			Инфликсимаб			Адалимумаб		
	Вредност	Значај		Вредност	Значај		Вредност	Значај	
		ADA	IFX		IS	ADA		IS	IFX
Промена proBNP	178.09	0.000	0.000	-148.82	0.000	>0.0167	-153.5	0.000	>0.0167
Промена NT-proBNP	122.05	0.000	0.000	-145.71	0.000	>0.0167	-68.62	0.000	>0.0167
Промена тропонина	0.0000	>0.0167	>0.0167	0.0023	>0.0167	>0.0167	0.0068	>0.0167	>0.0167
Промена СК	116.42	0.000	0.000	-29.85	0.000	>0.0167	-65.33	0.000	>0.0167
Промена СКМВ	36.71	0.000	0.000	-3.03	0.000	>0.0167	-5.66	0.000	>0.0167

Табела 31. Поређење нето хроничних (разлика између вредности 6 часова након терапије и почетних вредности) ефекта азатиоприна, инфликсимаба и адалимумаба. Хроничан ефекат азатиоприна на нето промену *NT-proBNP* и *proBNP* је био статистички значајно јачи од адалимумаба и инфликсимаба, док није било статистички значајне разлике у промени тропонина. Између адалимумаба и инфликсимаба није било статистички значајне разлике у јачини ефекта, иако је промена вредности била нешто виша код инфликсимаба.

5. Дискусија

Улцерозни колитис је хронично инфламаторно обољење дебелог црева, са преваленцом од 400 оболелих на сваких 100000 људи у Сједињеним Америчким Државама (33). Након обављене иницијалне дијагностике и постављене дефинитивне дијагнозе улцерозног колитиса, одлука о даљем модалитету лечења се доноси на основу индивидуалних карактеристика пацијента, односно фенотипа болести. У фенотип болести спадају особине болести попут локализације, клиничке, ендоскопске и хистолошке активности болести, као и вредности лабораторијских параметара из крви и фецеса. На основу претходно наведене активности болести, препоруке Европског удружења за колитис и Кронову болест предлажу примену различитих група лекова који се користе код улцерозног колитиса.

Наша студија је обухватила 109 испитаника, од чега је 94 оболелих од УС и 25 здравих испитаника који припадају контролној групи. Пацијенти оболели од улцерозног колитиса су лечени на Клиници за гастроентерологију и хепатологију Универзитетског клиничког центра Крагујевац. Према потпуној структури, 44.6% испитаника је било женског пола, док је 55.4% испитаника било мушког пола. Просек година свих учесника у студији је износио 56.59±17.69 година. Улцерозни колитис има бимодалну дистрибуцију инциденце, где је један пик старости 20-30 година, а други код популације од 50-70 година. Наша студија има нешто старију популацију, односно минимално већу заступљеност мушкараца него особа женског пола. Пацијенти су били подељени у 3 групе, на основу даље медикаментозне терапије: азатиоприн, инфликсимаб, адалимумаб. По локализацији болести, пацијенти у азатиоприн групи су у 75% случајева имали левострани колитис, благу (41.7%) или умерено тешку клиничку форму болести (41.7%), односно умерено изражену форму болести (50%) на ендоскопији (Табела 3). Такође, након хистолошке обраде, пацијенти су претежно имали минималну нарушеност архитектонике слузнице (41.7%), благо повећање запаљенског инфилтрата (41.7%), неутрофилну инфилтрацију у мање од 50% крипти (75%), умерено повећану еозинофилну инфилтрацију (50%), вероватно разарање крипти (45.8%) и присуство ерозије у фокусима (33.3%). Пацијенти лечени инфликсимабом су у највећем броју имали екстензивни колитис, тешку форму болести према клиничком и ендоскопском скору, као и тешке, дифузне, мултифокалне абнормалности са умереним повећањем запаљенског инфилтрата, значајним повећањем инфилтрације еозинофила и инфилтрацијом неутрофила у више од 50% крипти, са вероватним разарањем крипти и присуством ерозија и улцерација. Пацијенти лечени адалимумабом су имали левострани или екстензивни колитис, умерено тешку или тешку форму болести према клиничким и ендоскопском скору, уз тешке, дифузне, мултифокалне абнормалности са умереним повећањем запаљенског инфилтрата, значајним повећањем инфилтрације еозинофила и инфилтрацијом неутрофила у више од 50% крипти, са недвосмисленим разарањем крипти и присуством ерозија и улцерација. Пре почетка терапије, клинички, ендоскопски и хистолошки параметри указују на умерено тежак облик улцерозног колитиса код пацијената који ће бити лечени азатиоприном, док су пацијенти који ће бити лечени инфликсимабом и адалимумабом имали веома тежак облик болести.

Аминосалицилати престављају соли пара-аминосалицилне киселине са израженим антиинфламаторним дејством. У ову групу лекова спада више супстанци попут месалазина (5-аминосалицилна киселина), балсалазида и др. Месалазин је најчешће коришћен препарат у лечењу улцерозног колитиса. Примарно остварује свој антиинфламаторни ефекат интеракцијом са бројним сигналним путевима, који као

један од крајњих ефеката имају смањење мотилитета леукоцита. Такође, месалазин остварује своје антиоксидативно дејство као хватач слободних радикала (34). Интеракција месалазина са сигналним путевима TNF, Wnt/b-катенин и NF- κ B се сматра значајном у остваривању свог антитуморског дејства, те је примена месалазина честа и као хемопревенција колоректалног карцинома (35). У контексту лечења улцерозног колитиса, месалазин представља прву терапијску опцију. Препоруке Европског Удружења за Кронову болест и Улцерозни колитис саветују примену аminosалицилата у дози већој од 2 грама на дан код лаког до умерено активног облика улцерозног колитиса за увођење у ремисију болести. У случају неуспеха терапије могуће је повећање дозе аminosалицилата на 4 грама, док је у пракси чешће увођење оралне кортикостероидне терапије. Такође, за активни дистални колитис могућа је ректална примена месалазина, у дози од 1 грама дневно (36). Даља ескалација терапије подразумева укључивање имуносупресива или биолошких лекова. Овакав приступ, који је до пре пар деценија представљао и једину опцију је познат као *step-up* приступ. Последње две деценије су довеле до промене парадигме лечења запаљенских болести црева, где је стављен акценат на што бољу контролу болести што раније (37). Доступност ендоскопских метода поред биохемијских и клиничких начина процене болести је омогућило строже критеријуме за контролу болести. Док је раније изостанак симптома изједначавао са ремисијом болести, истраживања су у последњих десетак година показала супериорност постизања тзв. "дубоке" ремисије у лечењу улцерозног колитиса. Дубока ремисија се карактерише одсуством симптома, нормалним маркерима запаљења, као и нормализацијом ендоскопске слике пацијената оболелих од улцерозног колитиса. Постизање дубоке ремисије није лако, и према једној уницентричној, ретроспективној студији из Мексика, само 19% пацијената лечених у мексичкој Клиници за запаљенске болести црева је достигло тај степен зацељења (38).

Потреба да се инфламација редукује на најмању могућу меру се заснива на подацима студија које су показале штетност дуготрајне инфламације. Показано је да стално присутна инфламација доводи до ширења улцерозног колитиса проксимално, односно да пацијенти са тежим обликом болести (у виду честих релапса или пацијенти којима је неопходна системска кортикостероидна терапија) имају виши ризик од проксималног ширења болести (39). Такође је познато да дугорочна инфламација у улцерозном колитису води ка фибрози дебелог црева, слично као и код Кронове болести (40). С обзиром да у садашњој клиничкој примени не постоје медикаментозне опције за лечење фиброзних промена, значај превенције фиброзе се огледа у спречавању неопходности хируршких интервенција.

Коначно, неконтролисана, хронична инфламација повећава и ризик од колоректалног карцинома (37, 41), или може довести до масивних ректорагија или перфорација дебелог црева, што представља индикацију за хитну колектомију. Кумулативни ризик за хируршку интервенцију у виду колектомије износи око 10% за 10 година болести (42).

Иако је приступ *top-down* доказано ефикасан у терапији Кронове болести, ситуација код улцерозног колитиса није у потпуности јасна. За сада постоје обесхрабрујуће студије које не показују користи од ране ескалације терапије код улцерозног колитиса. Једна корејска ретроспективна студија је показала да нема разлике у броју колектомија унутар 2 године код пацијената са рано започетом терапијом *anti-TNF* агенсима, у односу на пацијенте којима су *anti-TNF* лекови укључени након више од две године лечења улцерозног колитиса (43). У једној ретроспективној студији у Канади, слични резултати су добијени: након 5 година

терапије, није било разлике између раног и касног започињања са anti-TNF терапијом у кумулативној стопи хоспитализација везаних за IBD или стопе операција (44). Студије са дугорочним исходима показале су сличне резултате (45).

Неки аутори сматрају да ни ендоскопска ремисија није довољна, и да је потребно постићи "хистолошку ремисију", односно хистолошко зацељење слузнице (46, 47). Још увек постоји доста преклапања термина, и у литератури се често помињу термини попут "хистолошког побољшања" који не испуњавају критеријуме за "хистолошку ремисију" (48). Употребом Geboes скорa, термин који је резервисан за хистолошку ремисију се односи на GS < 2B.1, односно без неутрофилне инфилтрације у ламини проприји, с обзиром да се неутрофили физиолошки не налазе у ламини проприји (49). Хистолошка ремисија се ретко достиже; чак до 30% пацијената са ендоскопском ремисијом не достиже праву хистолошку ремисију. Постоје разлике у степену корелације између ендоскопске, хистолошке и клиничке слике пацијената, те није лако одредити појединачан допринос сваког аспекта и његов релативни значај (50, 51). У једној студији, једини параметар који је био повезан са ендоскопским побољшањем јесте појава инфилтрације неутрофила у епителу (52).

У праћењу активности болести, осим ендоскопске и клиничке процене које представљају "златни стандард", веома користан биомаркер је фекални калпротектин. Фекални калпротектин је калцијум-везујући протеин који се налази у неутрофилима и представља одраз миграције неутрофила у гастроинтестинални тракт. Због тога је веома сензитиван маркер степена инфламације у цревима, иако може бити повишен и код инфективних запаљења гастроинтестиналног тракта. Фекални калпротектин веома добро корелира са ендоскопским скоровима активности улцерозног колитиса (53).

Биохемијска процена активности болести у виду фекалног калпротекина представља још један користан алат у гастроентерологији. Ваљано испитивање повезаности фекалног калпротекина са хистолошком сликом улцерозног колитиса је отежано због процеса скупљања узорка столице, дужине стајања узорка пре анализарања, али и због велике варијабилности интерлабораторијске, иако доступна литература наводи да постоји корелација фекалног калпротекина са хистолошком активношћу болести. (54, 55).

У оквиру STRIDE-II иницијативе из 2021. године, терапијски циљеви су према временском оквиру подељени на краткорочне, средњорочне и дугорочне. Краткорочни циљеви се пре свега односе на нормализацију клиничке симптоматологије попут побољшања општег стања, крвавих столица, учесталих столица, лажних позива на столицу или болова у трбуху, односно смиривање биомаркера запаљења, попут Ц реактивног протеина и фекалног калпротекина. Дугорочни циљеви јесу постизање ендоскопске ремисије, одсуство инвалидитета и постизања доброг квалитета живота. Постизање мукозалног зацељења које се дијагностикује ендоскопским прегледом заправо представља главни терапијски циљ према STRIDE-II иницијативи. Хистолошко зацељење према STRIDE-II иницијативи није формалан терапијски циљ, али може бити важан допунски критеријум за процену терапијског одговора (56). Осим ограничене улоге у клиничком раду, улога хистологије није довољно разјашњена ни у истраживањима, тако да је званични став Европске организације за Кронову болест и колитис (ECCO) да хистолошка активност и ремисија није обавезна као кључни ('core') исход у клиничким студијама код улцерозног колитиса (57).

У последњим деценијама, појава биолошке терапије означила је прекретницу у лечењу улцерозног колитиса, мењајући природни ток болести и терапијске циљеве.

Напредак у имунологији и откриће кључних цитокина у запаљенским болестима црева су омогућили настанак циљаних терапија, односно моноклонских антитела на циљне молекуле. Anti-TNF агенси представљају прву генерацију биолошких агенаса примењених у запаљенским болестима црева који су поставили темеље за савремен концепт индивидуализоване терапије. Инфликсимаб представља химерно моноклонско антитело против цитокина TNF α . Представља IgG1 антитело састављено од константних региона хуманих тешких и лакних ланаца који су спојени са варијабилним регионима мишијих тешких и лакних ланаца (58). Након што се нађе у крвотоку, инфликсимаб исказује афинитет за фактор некрозе тумора алфа и брзо га инактивира (59). Примењује се у виду интравенске ињекције, у дози од 5 mg/kg телесне тежине. Режим дозирања који се користи у улцерозном колитису се разликује од индукционе фазе и фазе одржавања. У фази индукције, примењује се у нултој, затим другој и шестој недељи, након чега се наставља са дозом одржавања на 8 недеља (60).

Због ризика од развоја антитела на инфликсимаб, препорука је да се лек не уводи као монотерапија, већ увек уз имunosупресив (нпр. азатиоприн) (61). У последњих неколико година постала је широко доступна могућност мерења нивоа лека (енг. Therapeutic Drug Monitoring – TDM), те је сада део протокола и мерење нивоа лека у крви након 14. недеље, на основу којег се може даље кориговати терапија уколико је то потребно. Циљне концентрације за 14. недељу су од 7 до 10 $\mu\text{g/mL}$. Осим тога, ради спречавања примарног губитка одговора, предложено је и мерење нивоа лека у недељама 2 (20-25 $\mu\text{g/mL}$) и 6 (10-15 $\mu\text{g/mL}$) (62). Са друге стране, према другим ауторима, још виши нивои лека у другој и шестој недељи су повезани са раним мукозалним зацељењем у 80 до 90% случајева: 30-36 $\mu\text{g/mL}$ за другу недељу и 24-30 $\mu\text{g/mL}$ за шесту недељу (63). Према прелиминарној студији објављеној ове године, изостанак одговора на терапију код пацијента са улцерозним колитисом на терапију инфликсимабом је повезан са геном за рецептор фактора некрозе тумора алфа, TNFRSF1B, односно његовом варијантом rs1061622 (64). Према смерницама Европске организације за Кронову болест и Улцерозни колитис, anti-TNF терапија је индикована код умерено-тешких до тешких облика улцерозног колитиса, који нису повољно одговорили на конвенционалну терапију (36).

Блокада сигналног молекула попут фактора некрозе тумора алфа је повезана са значајним нежељеним дејствима. Примена инфликсимаба у инфузији може изазвати повишену температуру, свраб, чак и анафилаксу. Друга нежељена дејства су главобоља, мучнина, бол у трбуху, пораст јетрених ензима, хепатотоксичности, диспептичних тегоба, дијареје, опстипације, срчане слабости, хипертензије, појаву анемије, леукопеније, неутропеније или тромбоцитопеније, честе инфекције, реактивацију старих фокуса туберкулозе, витилиго, малигнитети (50% малигнитета су лимфоми), реактивација хепатитиса Б, псоријаза, Lupus-like синдром и др. Старост пацијената (преко 60 година) такође има утицај на појаву нежељених дејстава, јер су она чешћа код старијих (65). Због високог ризика од погоршања већ постојећих инфекција, инфликсимаб је контраиндикован код акутних инфекција, активних апсцесних колекција и сумње на активну туберкулозу. Такође, контраиндикован је у случају илеуса, мултипле склерозе, тешке срчане слабости (NYHA класа III/IV), односно уколико постоји анамнестички податак о лечењу од лимфопролиферативне болести (66).

Адалimumаб је хумано моноклонско, IgG1 anti-TNF антитело. Због потпуно хуманог порекла структуре имуноглобулина, адалimumаб је мање имуноген од инфликсимаба (67). У последње време је примећен пораст стопе развоја антитела на

адалимумаб, у односу на раније (68). Примењује се субкутано, а стандардни режим одржавања адалимумаба износи 40 милиграма једном у две недеље. Стандардни индукциони протокол за адалимумаб укључује примену 160 милиграма, затим за 2 недеље 80 милиграма, затим у наставку 40 милиграма на две недеље. Ефикасност у постизању клиничког одговора у тешком улцерозном колитису је 83% (69). Према резултатима SERENE UC студије, примена адалимумаба у већим дозама у фази индукције није имала већи ефекат у постизању клиничке ремисије улцерозног колитиса (70).

Нежељена дејства адалимумаба укључују минимално повећану учесталост од лакших инфекција попут инфекција горњег респираторног тракта, синуситиса, синдрома грипа и инфекција уринарног тракта. За време трајања инфекције, уколико је могуће, примена адалимумаба се одлаже. Што се тиче тежих инфекција, забележена је реактивација латентне туберкулозе и хепатитиса Б, као и повећан ризик од развоја инвазивних гљивичних инфекција. Постоје описани случајеви lupus-like синдрома након примене адалимумаба, али нема документованих случајева о развоју лупус нефритиса или ЦНС симптома. На основу резултата истраживања других anti-TNF лекова, примена адалимумаба у тешкој срчаној слабости (градус III и IV) је такође контраиндикована (71). Контраиндикована је и примена код демјелинизирајућих болести, акутних инфекција, лимфопрлиферативних болести.

Развој антитела на инфликсимаб и адалимумаб је повезан са нижим нивоима лека у циркулацији, губитком одговора на терапију, односно loss of therapeutic response, као и повећаном вероватноћом реакција на инфузију или место ињекције лека (72).

Један од најчешће и најдуже коришћених имуносупресива у терапији улцерозног колитиса је азатиоприн (73, 74). То је аналог пурина који се конвертује у своје активне облике посредством тиопурин метилтрансферазе (TPMT) и хипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансферазе (HPRТ) (75). Активни метаболити су 6-меркаптопурин и 6-тиогуанин, који се инкорпорирају у ДНК током фазе дупликације и спречавају наставак репликације ДНК. Због специфичног метаболизма и велике токсичности неопходно је пажљиво дозирање током терапијске примене. Око 10% процената опште популације има мутиран TPMT ген и смањену активност овог ензима. Смањена активност TPMT доводи до повећаних концентрација 6-тиогуанина и мијелосупресије. Сличне последице има и мутација NUDT15 гена који кодира нуклеозид заслужан за хиролизу 6-тиогуанина (76). Због тога се препоручује генетско тестирање на TPMT и NUDT мутацију и прилагођено дозирање у случају присуства мутације у хетерозиготном облику. Генотипски TPMT је присутан у wild-type облику у 89% популације, као хетерозиготни носилац мутације у 10% случајева и као хомозигот у 0.5% случајева. Стандардно дозирање је 2 до 2,5 милиграма по килограму телесне тежине; за хетерозиготе би требало смањити дозу за 30-80%, док се код хомозиготних носилаца TPMT/NUDT15 мутације не саветује примена азатиоприна (77).

Такође, због излучивања путем бубрега, потребно је кориговати дозу и код присуства бубрежне слабости (78).

У комбинацији са 5-ASA, азатиоприн ређе испољава хепатотоксичност, али се повећава ризик од мијелосупресије, те се саветује да се доза азатиоприна у том случају смањи за 25% (79).

У запаљенским болестима црева, честа је истовремена примена азатиоприна уз инфликсимаб током индукције чиме се повећава терапијски учинак и смањује ризик

за настанак антитела на инфликсимаб. Израженији терапијски ефекат истовремене примене ова два лека настаје због изостанка формирања антитела која би смањила концентрацију инфликсимаба у крви, али и синергистичког дејства азатиоприна и инфликсимаба на улцерозни колитис (80).

Нежељена дејства азатиоприна су мучнина и повраћање, као и flu-like симптоми. Осим тога, озбиљнија нежељена дејства су хепатотоксичност и мијелотоксичност. Такође, постоји ризик од настанка акутног панкреатитиса, док је дуготрајна примена повезана са већим ризиком од развоја малигнитета – пре свега немеланомским карциномима коже, односно Нон-Хоџкиновим лимфомима (81, 82).

У нашој студији, постојале су статистички значајне разлике у биомаркерима запаљења и срчаним биомаркерима између групе лечене азатиоприном и група лечених биолошком терапијом. Азатиоприн група је имала ниже вредности тромбоцита, фекалног калпротектина и више вредности феритина у односу на пацијенте лечене anti-TNF терапијом (Табеле 8-10). Између anti-TNF група није било разлике у лабораторијским вредностма. Вредности Ц реактивног протеина се нису статистички значајно разликовале између група. Лабораторијски, азатиоприн група је имала мањи степен инфламације и мањи губитак гвожђа у односу на пацијенте лечене биолошком терапијом. Познато је да тромбоцити могу бити повишени у присуству инфламације и да је то случај и у запаљенским болестима црева, те да корелирају и са активношћу саме болести (83, 84). Степен инфламације, односно активност болести је важан фактор у развоју дефицита гвожђа; активан облик улцерозног колитиса је значајно чешће праћен дефицитом гвожђа у односу на ремисију болести. Механизми укључују повећане губитке путем крвавих столица, отежану апсорпцију због присуства инфламације и убрзане перисталтике, и др (85). Иако је откривена разлика у серумским депоима гвожђа, вредности нису биле довољно ниске да доведу до праве сидеропенијске анемије, која се јавља када су вредности феритина ниже од 30 (86). Ипак, због природног пораста феритина у инфламаторним стањима, вредности феритина испод 100 микрограма по литру се сматрају дефицитом гвожђа код пацијената са запаљенским болестима црева (87). Осим тога, анемија у улцерозном колитису је мултифакторијална, те је поред дефицита гвожђа и степен инфламације важан фактор у развоју анемије (88).

Натриуретски пептиди су, поред тропонина, кључни кардиолошки биомаркери и представљају незаобилазан део кардиолошке процене пацијената. Због претходно описаних физиолошких ефеката, главна употребна улога натриуретских пептида се остварује у стањима где је присутно растезање кардиомиоцита, односно оптерећење зида, првенствено коморског миокарда (89). NT-proBNP и proBNP су првенствено повишени у срчаној инсуфицијенцији и представљају кључан биомаркер срчане инсуфицијенције. Могуће је пратити одговор на терапију помоћу proBNP-a, где је значајан пад вредности знак адекватног одговора и доброг исхода. Осим тога, разна друга кардиолошка и некардиолошка стања доводе до повишених вредности, те је потребан опрез и код гојазних због лажно снижених вредности, односно код старијих пацијената или пацијената са хроничним обољењем бубрега у одмаклом стадијуму, где се очекују више вредности натриуретских пептида. Такође, динамика вредности је значајан маркер прогресије кардиоваскуларних болести (90).

Почетне вредности натриуретских пептида у све три групе су повишене у односу на здраву контролу, што је у складу са доступном литературом која показује нешто више вредности натриуретских пептида код оболелих од улцерозног колитиса у односу на здраву популацију (91). Вредности proBNP и NT-proBNP нису биле једнаке међу групама; азатиоприн група је имала ниже вредности у односу на инфликсимаб и

адалимумаб групе (Табеле 11-13). Благоу ендоскопску и клиничку форму улцерозног колитиса је имало 37.5-41.7% пацијената у азатиоприн групи, док у адалимумаб и инфликсимаб групе нису имале ниједног таквог пацијента. Око 45-50% лечених anti-TNF агенсима је имало тешку ендоскопску и клиничку форму, у поређењу са 12.5-16.7% пацијената лечених азатиоприном. Такође, азатиоприн група је имала и ниже вредности фекалног калпротектина, те нижи степен хистолошких параметара (Табеле 3, 8-10). Разлике у почетним вредностима срчаних биомаркера у ове три групе пацијената су вероватно одраз различитог степена тежине болести. Једна претходна студија је већ показала да су вредности NT-proBNP и proBNP повишене у запаљенским болестима црева и да корелирају са хистолошком, ендоскопском и клиничком активношћу болести (91). У једној студији која је спроведена у Кини, вредности тропонина су биле повишене код пацијената са улцерозним колитисом, и то највише у веома тешком облику улцерозног колитиса, праћено средње тешким и лаким обликом, што је у складу са нашим резултатима (92). Због ограничених података у литератури, до сада се није могло говорити од натриуретским пептидима као биомаркерима у запаљенским болестима црева.

Након што је прошло 6 часова од примене терапије, поновљено је мерење вредности тропонина, NT-proBNP и proBNP-а. Вредности након 6 часова се нису разликовале између пацијената лечених адалимумабом и инфликсимабом. Вредности NT-proBNP су након 6 часова биле најниже у азатиоприн групи, затим у адалимумаб групи, док су највише биле у инфликсимаб групи. Најмањи пораст је забележен у адалимумаб групи, док је азатиоприн група имала највиши пораст у односу на почетне вредности (Табеле 14-16).

Три месеца од укључења терапије поново су анализирани узорци крви оболелих. Адалимумаб и инфликсимаб групе се нису разликовале у вредностима СК, СКМВ, тропонина и proBNP, али је инфликсимаб група имала статистички значајно ниже вредности NT-proBNP-а. Обе групе су имале ниже вредности СК, СКМВ, NT-proBNP и proBNP у односу на азатиоприн, али разлика у вредностима NT-proBNP није достигла статистичку значајност у поређењу адалимумаба и азатиоприна. Азатиоприн је имао статистички значајно ниже вредности тропонина у односу на друге две групе (Табеле 17-19).

Током времена је забележен различит тренд у динамици срчаних биомаркера између група леченим имunosупресивима и anti-TNF лековима. У азатиоприн групи, у свим мерним тачкама, забележен је статистички значајан пораст срчаних биомаркера, и то СК, СКМВ, proBNP и NT-proBNP, док се тропонин није статистички значајно променио након 3 месеца терапије. Инфликсимаб и адалимумаб групе су имале сличну динамику, где је првобитно забележен скок натриуретских пептида (након 6 часова од почетка терапије), да би затим вредности пале на ниже од почетних. Вредности СКМВ и тропонина се нису значајно промениле након 3 месеца у инфликсимаб групи. У адалимумаб групи није достигнута статистичка значајност за динамику NT-proBNP-а и тропонина након 3 месеца терапије (Фигура 3). Поређењем нето ефекта између група, утврђено је да је највећи акутни ефекат на срчане биомаркере остварио азатиоприн, али је разлика достигла статистичку значајност само у поређењу са адалимумаб групом (Табела 30). Највећи хронични ефекат, и то пораст сви срчаних параметара (СК, СКМВ, NT-proBNP, proBNP) је регистрован код азатиоприн групе, док су нето ефекти између адалимумаба и инфликсимаба били сличног интензитета, праћени падом истих параметара у односу на почетне вредности.

У нашем истраживању, показали смо да је примена било које од три терапијске опције праћена порастом срчаних биомаркера након 6 часова од примене. Од раније је познато да акутно (након пар сати) након примене инфликсимаба, долази до пораста proBNP, NT-proBNP, што се понавља након сваке инфузије, чак до 12 месеци након иницијације терапије (93). У претрагама досадашње литературе нисмо пронашли сличне податке за азатиоприн и адалимумаб. У досадашњој литератури је предложено неколико механизма који могу изазвати овај акутни пораст натриуретских пептида након примене инфликсимаба. Постоји могућност директног штетног ефекта примене anti-TNF агенса (94, 95), односно индиректног ефекта због примене инфузионе течности. У експерименталним студијама показан је различит ефекат рецептора за TNF- α на срчану функцију. Када је блокиран TNFR1 сигнални пут долази до побољшања срчане функције преко доминације TNFR2 сигналног пута, односно обратно у случају доминације TNFR1 сигналног пута када долази до погоршања срчане инсуфицијенције. Блокада TNF- α инфликсимабом тако може имати различите ефекте зависно од рецептора који је у том тренутку експримиран у вишку у миокарду (96). Делује да NF- κ B активиран помоћу везивања TNF- α за своје рецепторе има кардиопротективни ефекат у акутним стањима, док у хроничним, дуготрајним стањима делује штетно и доводи до срчане инсуфицијенције (97). Такође је експериментално показано да блокада NF- κ B може имати кардиопротективно дејство без утицаја на инфламацију (98).

Изоловани прикази случаја су описивали појаву акутне срчане инсуфицијенције, атриовентрикуларне дисоцијације, односно појаву аритмија након примене инфликсимаба (99 - 101). У једној италијанској студији доказано је да примена инфликсимаба у стандардној терапијској дози од 5mg/kg телесне тежине доводи до смањења ејекционе фракције, односно до продуженог децелерационог времена, код пацијената без претходних кардиолошких болести (102). Нешто мањи пораст натриуретских пептида код примене адалимумаба делимично може бити последица изостанка волумног оптерећења приликом инфузије због субкутане примене. Познато је да сама примена физиолошког раствора може повећати вредности натриуретских пептида (94). Иако студије показују да примена 250ml физиолошког раствора остварује скроман ефекат на NT-proBNP и proBNP, пракса наше Клинике налаже примену инфликсимаба у раствору 0.9% натријум хлорида у запремини од 500ml, те ово није могуће искључити као доприносиоци фактор (103).

Не постоји прегршт доступне литературе везане за кардиотоксичност азатиоприна. Мали број радова који су објављени су у формату приказа случаја или серије случајева. Описани су случајеви развоја хиперсензитивног миокардитиса и перикардитиса који су се јавили у склопу реакција преосетљивости на азатиоприн. Пацијенти су развијали тегобе данима или недељама по почетку терапије, а долазило је до побољшања одмах по искључењу азатиоприна. Једна студија описује случај младића оболелог од улцерозног колитиса који се јавио са болом у грудима, температуром и променама у електрокардиограму карактеристичним за перикардитис, где је након укидања азатиоприна и наставка месалазина дошло до потпуне регресије тегоба (104). Слично томе, у литератури су пријављени и случајеви миокардитиса који се манифестују болом у грудима, диспнејом и повишеним срчаним ензимима, за које се претпоставља да су последица имунолошких механизма, а не директне кардиотоксичности (105). Један извештај о случају из 2012. године описује развој кардиогеног шока након примене овог лека (106). Поред тога, други случај је указао на могућу везу између азатиоприна и инфаркта миокарда са елевацијом ST сегмента, праћеног дистрибутивним шоком, који се јавио недељу дана након почетка терапије, у

оквиру синдрома преосетљивости на азатиоприн (107, 108). Постоје и ретки забележени случајеви појаве аритмија, укључујући један описан пример фибрилације преткомора код мушкарца средњих година са улцерозним колитисом, која је нестала након прекида терапије азатиоприном и није се поновила при увођењу других терапеутика (109). Већина наведених радова је показивало ретке, реакције идиосинкратске природе које су биле акутног тока. Реакције су увек биле клинички манифестне, некада и драматичног тока, са брзом резолуцијом по престанку узимања азатиоприна. Овакви случајеви вероватно нису у вези са резултатима добијеним у нашој студији, с обзиром да је код пацијената лечених азатиоприном примећен статистички значајан пораст срчаних биомаркера након 3 месеца, који није био праћен клиничком симптоматологијом. Ефекат пораста натриуретских пептида након тромесечне терапије азатиоприном до сада није био познат.

Наши резултати потврђују резултате претходне студије где је након дугорочне терапије инфликсимабом регистрован пад вредности натриуретских пептида, иако није достигнута статистичка значајност (93). Могуће објашњење за недостижање статистичке значајности претходне студије за инфликсимаб се крије у мањем броју укључених испитаника, али и нешто другачијим дизајном истраживања, односно дужим временским оквиром (шест и дванаест месеци, на супрот три месеца у нашој студији) и хетерогенијом популацијом пацијената (нешто мање од половине пацијената је лечено од улцерозног колитиса, док су у студију били укључени и пацијенти оболели од реуматоидног артритиса, анкилозирајућег спондилитиса и Кронове болести). Ипак, иако није достигнута статистичка значајност, у тој студији се бележи постепен пад вредности NT-proBNP-а, која је најнижа након 12 месеци. Иста студија се позабавила и ехокардиографским параметрима леве коморе у испитиваном периоду, где није показана статистички значајна промена у структурним и функционалним параметрима. Једна студија је доказала да је примена адалимумаба у популацији пацијената оболелих од реуматоидног артритиса довела до смањења циркулишућих нивоа NT-proBNP-а за 18% (110).

Током почетка 21. века значајно су проширена сазнања о фактору некрозе тумора α у патогенези срчане слабости. Паралелан развој anti-TNF агенаса који су се успешно показали у другим болестима је довео до интересовања о примени anti-TNF терапије у срчаној слабости. Након започињања студије, утврђено је да су болесници који су били додатно лечени инфликсимабом имали лошије исходе од пацијената лечених плацебом, те су студије убрзо прекинуте, а примена инфликсимаба није саветована у срчаној слабости (111).

Даља истраживања на ову тему нису спровођена, а anti-TNF агенси су у садашњости контраиндиковани код пацијената са тешком конгестивном срчаном инсуфицијенцијом (NYHA III/IV класа) (112). Важно је нагласити да је ова препорука формирана на основу спроведеног истраживања на пацијентима са тешком срчаном слабошћу NYHA класе III и IV који нису оболели од неког другог хроничног инфламаторног обољења, попут улцерозног колитиса или реуматоидног артритиса код којих су серумске вредности TNF α повишене. Такође, пацијенти су били подељени у три групе: плацебо, пацијенте који су добијали 5mg/kg инфликсимаба и пацијенте који су добијали 10mg/kg инфликсимаба. Група лечена дозом од 10mg/kg инфликсимаба је показала повећану општу стопу смртности у односу на остале две групе, док се смртност није статистички значајно разликовала између плацебо групе и групе лечене дозом од 5mg/kg телесне тежине. Управо је ова доза од 5mg/kg телесне тежине, за коју није доказан штетан ефекат код пацијената са тешком срчаном слабошћу, у употреби код хроничних инфламаторних болести, укључујући и

улцерозни колитис. Све ово говори у прилог неопходности даљих истраживања на тему примене инфликсимаба код пацијената у запаљенским болестима црева са значајном срчаном слабошћу као коморбидитетом. Примена инфликсимаба код пацијената са блажим облицима срчане инсуфицијенције није довољно истражена.

Упркос повременој појави ретких приказа случаја са кардиолошким нежељеним дејствима попут комплетног АВ блока или суправентрикуларних тахикардија, безбедност инфликсимаба са кардиолошког аспекта је одлична код пацијената без претходних срчаних обољења (113-116)

Контрола инфламације у запаљенским болестима црева је од кључног значаја и за кардиоваскуларно здравље, с обзиром да она носи значајан ризик од кардиоваскуларних догађаја. Пацијенти оболели од улцерозног колитиса који су на аминосалицилатима имају значајно мањи ризик од исхемијске болести срца, док је ефекат скромнији код пацијената на азатиоприну или anti-TNF лековима (117). Истраживање спроведено на пацијентима оболелим од реуматоидног артритиса је показало да anti-TNF лекови имају супериорнији кардиопротективни ефекат у поређењу са другим терапијским опцијама (118). Крајем 2024. године објављена је студија која је идентификовала цитокин TNF α као кључан медијатор оштећења у инфаркту миокарда, те је потом у експерименталном животињском моделу показан протективни ефекат ране примене инфликсимаба у виду смањеног оштећења миокарда и убрзаног опоравка срца (119).

Као што је претходно поменуто, у претходним студијама је показана позитивна корелација између натриуретских пептида и активности болести. У групи леченој азатиоприном у нашој студији, proBNP је позитивно корелирао са клиничком и ендоскопском активношћу болести и са хистолошким параметрима активности болести и то са запаљенским инфилтратом, инфилтрацијом неутрофила и еозинофила, као и са степеном деструкције крипти, присуством ерозија или улцерација и укупним хистолошким скором. У истој групи, NT-proBNP је позитивно корелирао са запаљенским инфилтратом, неутрофилном инфилтрацијом и еозинофилном инфилтрацијом, са присуством ерозија и улцерација, као и са укупним хистолошким скором. Од свих параметара, најбоља корелација је утврђена између неутрофилне инфилтрације и натриуретских пептида. Оба параметра су негативно корелирала са серумским гвођжем које је акутни реактант запаљења, док корелација са фекалним калпротектином и Ц реактивним протеином није утврђена. Није постојала корелација између СК, СКМВ и клиничке активности болести. Није утврђено постојање корелације између фекалног калпротектина и клиничке активности болести, али су ендоскопски субскор, као и хистолошки параметри попут присуства нарушене архитектонике ткива, присуства запаљенског инфилтрата, инфилтрата неутрофила и еозинофила, као и деструкција крипти, односно присуство ерозија или улцерација јако корелирали са клиничком активношћу болести. У адалимумаб групи, од срчаних биомаркера је само proBNP позитивно корелирао са запаљенским инфилтратом и са вредностима креатин киназе. Креатин киназа је позитивно корелирала и са фекалним калпротектином. У групи пацијената лечених инфликсимабом, показана је негативна корелација између вредности хемоглобина и натриуретских пептида, док није било корелације између параметара тежине болести и вредности натриуретских пептида. Хемоглобин је негативно корелирао и са клиничком активношћу болести, и са локализацијом болести. Пацијенти који су били млађи су обично имали тежи ендоскопски облик болести. Феритин је негативно корелирао са степеном еозинофилне инфилтрације.

6. Закључци

1. Почетне вредности СК, СКМВ, тропонина, proBNP и NT-proBNP-а су биле веће код пацијената који су имали тежи облик болести
2. Након 6 часова од примене терапије регистрован је пораст срчаних биомаркера код све три групе пацијената
3. Најизраженији акутни нето ефекат на срчане биомаркере је имао азатиоприн
4. Након 3 месеца од почетка терапије регистрован је пад СК, СКМВ, proBNP и NT-proBNP-а код пацијената на биолошкој терапији, у односу на почетне вредности
5. Након 3 месеца од почетка терапије регистрован је пораст СК, СКМВ, тропонина, proBNP и NT-proBNP-а код пацијената лечених азатиоприном
6. Најизраженији хронични нето ефекат на срчане биомаркере је имао азатиоприн

7. Литература

1. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756–70.
2. Su HJ, Chiu YT, Chiu CT, Lin YC, Wang CY, Hsieh JY, Wei SC. Inflammatory bowel disease and its treatment in 2018: global and Taiwanese status updates. *J Formos Med Assoc*. 2019;118(7):1083–92.
3. Tarabar D, Vojvodić D, Protić M, Bojić D, Knežević-Ušaj S, Jojić N, Ćuk V. *Inflamatorne bolesti creva*. Beograd: Bit inženjering; 2011. 392 s.
4. Dragoni G, Innocenti T, Galli A. Biomarkers of inflammation in inflammatory bowel disease: how long before abandoning single-marker approaches? *Dig Dis*. 2021;39(3):190–203.
5. Lu Y, Li X, Liu S, Zhang Y, Zhang D. Toll-like receptors and inflammatory bowel disease. *Front Immunol*. 2018;9:72
6. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380(9853):1606–19.
7. Panhwar MS, Mansoor E, Al-Kindi SG, Sinh P, Katz J, Oliveira GH, Cooper GS, Ginwalla M. Risk of myocardial infarction in inflammatory bowel disease: a population-based national study. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(6):1080–7.
8. Chen B, Collen LV, Mowat C, Isaacs KL, Singh S, Kane SV, Farraye FA, Snapper S, Jneid H, Lavie CJ, Krittanawong C. Inflammatory bowel disease and cardiovascular diseases. *Am J Med*. 2022;135(12):1453–60.
9. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, Burisch J, De Vos M, De Vries AM, Dick AD, Juillerat P, Karlsen TH, Koutroubakis I, Lakatos PL, Orchard T, Papay P, Raine T, Reinshagen M, Thaci D, Tilg H, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239–54.
10. Singh S, Singh H, Loftus EV Jr, Pardi DS. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(3):382–93.e1.
11. Feng W, Chen G, Cai D, Zhao S, Cheng J, Shen H. Inflammatory bowel disease and risk of ischemic heart disease: an updated meta-analysis of cohort studies. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8):e005892
12. Aniwan S, Pardi DS, Tremaine WJ, Loftus EV Jr. Increased risk of acute myocardial infarction and heart failure in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(10):1607–15.e1.
13. Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardsen J, Erichsen R, Lamberts M, Khalid U, Nielsen OH, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Hansen PR. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of hospitalization for heart failure: a Danish nationwide cohort study. *Circ Heart Fail*. 2014;7(5):717–22.
14. Theocharidou E, Gossios TD, Giouleme O, Athyros VG, Karagiannis A. Carotid intima-media thickness in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Angiology*. 2014;65(4):284–93.
15. Yarur AJ, Deshpande AR, Pechman DM, Tamariz L, Abreu MT, Sussman DA. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):741–7

16. Reiss AB, Siegart NM, De Leon J. Interleukin-6 in atherosclerosis: atherogenic or atheroprotective? *Clin Lipidol.* 2017;12(1):14–23
17. Kong P, Cui ZY, Huang XF, Zhang DD, Guo RJ, Han M. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):131.
18. Bakić M. Patogenetski aspekti ateroskleroze. *Acta Medica Medianae.* 2007;46(1):25-9.
19. Vučević D, Radak Đ, Radosavljević T, Mladenović D, Milovanović I. Inflammatory process in atherogenesis: new facts about old flame. *Medicinski preglod.* 2012;65(9-10):388–95.
20. Lee CH, Choi EY. Macrophages and Inflammation. *J Rheum Dis* 2018;25:11-18
21. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, Zhu D, Koya JB, Wei L, Li J, Chen ZS. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):135.
22. Yoshida N, Yamashita T, Kishino S, et al. A possible beneficial effect of *Bacteroides* on faecal lipopolysaccharide activity and cardiovascular diseases. *Sci Rep.* 2020;10:13009.
23. Thapa SD, Hadid H, Imam W, Hassan A, Usman M, Jafri SM, Schairer J. Persistent reactive thrombocytosis may increase the risk of coronary artery disease among inflammatory bowel disease patients. *Dig Dis Sci.* 2015;60(10):3062–8.
24. Henein MY, Vancheri S, Longo G, Vancheri F. The role of inflammation in cardiovascular disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):12906.
25. Kirchgesner J, Nyboe Andersen N, Carrat F, Jess T, Beaugerie L; BERENICE study group. Risk of acute arterial events associated with treatment of inflammatory bowel diseases: nationwide French cohort study. *Gut.* 2020;69(5):852–8. doi:10.1136/gutjnl-2019-318932
26. Thupakula S, Nimmala SSR, Ravula H, Chekuri S, Padiya R. Emerging biomarkers for the detection of cardiovascular diseases. *Egypt Heart J.* 2022;74(1):77. doi:10.1186/s43044-022-00317-2.
27. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107(3):499–511
28. Nelson K, Fuster V, Ridker PM. Low-Dose Colchicine for Secondary Prevention of Coronary Artery Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Aug 15;82(7):648-660
29. Zhu Y, Xu X. Clinical value of serum NT-proBNP level in the diagnosis of rheumatoid arthritis with cardiac insufficiency. *Int J Clin Exp Med.* 2020;13(7):5478–84.
30. Poznyak AV, Bharadwaj D, Prasad G, Grechko AV, Sazonova MA, Orekhov AN. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: focusing on cytokines. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):7061.

31. Deroissart J, Porsch F, Koller T, Binder CJ. Anti-inflammatory and immunomodulatory therapies in atherosclerosis. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;270:359–404.
32. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Burisch J, Gecse KB, Hart AL, Hindryckx P, Langner C, Limdi JK, Pellino G, Zagórowicz E, Raine T, Harbord M, Rieder F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649–70
33. Gros B, Kaplan GG. Ulcerative colitis in adults: a review. *JAMA*. 2023;330(10):951–65.
34. Campregher C, Gasche C. Aminosalicylates. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(4–5):535–46.
35. Kim YH, Kim MH, Kim BJ, Kim JJ, Chang DK, Son HJ, Rhee PL, Rhee JC. Inhibition of cell proliferation and invasion in a human colon cancer cell line by 5-aminosalicylic acid. *Dig Liver Dis*. 2009;41(5):328–37.
36. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, Bachmann O, Bettenworth D, Chaparro M, Czuber-Dochan W, Eder P, Ellul P, Fidalgo C, Fiorino G, Gionchetti P, Gisbert JP, Gordon H, Hedin C, Holubar S, Iacucci M, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Lakatos PL, Lytras T, Lyutakov I, Noor N, Pellino G, Piovani D, Savarino E, Selvaggi F, Verstockt B, Spinelli A, Panis Y, Doherty G. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2–17.
37. Solitano V, D'Amico F, Zacharopoulou E, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Early intervention in ulcerative colitis: ready for prime time? *J Clin Med*. 2020;9(8):2646.
38. Ponce M, Lagunes A, Aviles E, Prado G, Perez R, Villanueva-Herrero JA, Jiménez-Bobadilla B, Ocampo V, De-León-Rendón J. P0604 frequency and analysis of deep remission in patients with ulcerative colitis: a single-center retrospective study. *J Crohns Colitis*. 2025;19:i1199–i1200.
39. Meucci G, Vecchi M, Astegiano M, Beretta L, Cesari P, Dizioli P, Ferraris L, Panelli MR, Prada A, Sostegni R, de Franchis R; Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali (GSMII). The natural history of ulcerative proctitis: a multicenter, retrospective study. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(2):469–73.
40. Gordon IO, Agrawal N, Willis E, Goldblum JR, Lopez R, Allende D, Liu X, Patil DY, Yerian L, El-Khider F, Fiocchi C, Rieder F. Fibrosis in ulcerative colitis is directly linked to severity and chronicity of mucosal inflammation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):922–39.
41. Rubin DT, Huo D, Kinnucan JA, Sedrak MS, McCullom NE, Bunnag AP, Raun-Royer EP, Cohen RD, Hanauer SB, Hart J, Turner JR. Inflammation is an independent risk factor for colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(12):1601–8.e1–4.
42. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Kjellevold Ø, Schulz T, Vatn MH, Moum B; IBSEN Study Group. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(7):543–50.
43. Han M, Jung YS, Cheon JH, Park S. Similar clinical outcomes of early and late anti-TNF initiation for ulcerative colitis: a nationwide population-based study. *Yonsei Med J*. 2020;61(5):382–390.

44. Targownik LE, Bernstein CN, Benchimol EI, Kaplan GG, Singh H, Tennakoon A, Nugent Z, Coward SB, Kuenzig ME, Murthy SK. Earlier anti-TNF initiation leads to long-term lower health care utilization in Crohn's disease but not in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(11):2607–2618.e14.
45. Focht G, Lujan R, Atia O, Greenfeld S, Kariv R, Loewenberg-Weisband Y, Lederman N, Matz E, Dotan I, Turner D. Does early initiation of biologics change the natural history of IBD? A nationwide study from the epi-IIRN. *J Crohns Colitis.* 2023;17(Suppl 1):i17–i18.
46. Peyrin-Biroulet L, Bressenot A, Kampman W. Histologic remission: the ultimate therapeutic goal in ulcerative colitis? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jun;12(6):929-934.e2.
47. Kruis W, Kiudelis G, Rácz I, Gorelov IA, Pokrotnieks J, Horynski M, Batovsky M, Kykal J, Boehm S, Greinwald R, Mueller R; International Salofalk OD Study Group. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut.* 2009 Feb;58(2):233-240.
48. Chey WY. Infliximab for patients with refractory ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2001 May;7(Suppl 1):S30–S33.
49. Pai RK, Lauwers GY. Measuring histologic activity in inflammatory bowel disease: why and how. *Adv Anat Pathol.* 2022 Jan 1;29(1):37–47.
50. Pai RK, Geboes K. Disease activity and mucosal healing in inflammatory bowel disease: a new role for histopathology? *Virchows Arch.* 2018 Jan;472(1):99–110.
51. Magro F, Lopes J, Borrvalho P, Lopes S, Coelho R, Cotter J, Castro FD, Sousa HT, Salgado M, Andrade P, Vieira AI, Figueiredo P, Caldeira P, Sousa A, Duarte MA, Ávila F, Silva J, Moleiro J, Mendes S, Giestas S, Ministro P, Sousa P, Gonçalves R, Gonçalves B, Oliveira A, Rosa I, Rodrigues M, Chagas C, Dias CC, Afonso J, Geboes K, Carneiro F; Portuguese IBD Study Group (GEDII). Comparison of different histological indexes in the assessment of UC activity and their accuracy regarding endoscopic outcomes and faecal calprotectin levels. *Gut.* 2019;68(4):594–603.
52. Narula N, Wong ECL, Colombel JF, Riddell R, Marshall JK, Reinisch W, Dulai PS. Early change in epithelial neutrophilic infiltrate predicts long-term response to biologics in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(5):1095–1104.e9.
53. Moniuszko A, Głuszek S, Rydzewska G. Rapid fecal calprotectin test for prediction of mucosal inflammation in ulcerative colitis and Crohn disease: a prospective cohort study. *Pol Arch Intern Med.* 2017;127(5):312–8.
54. D'Amico F, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Review article: faecal calprotectin and histologic remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(7):689–98.
55. Dulai PS, Peyrin-Biroulet L, Danese S, Sands BE, Dignass A, Turner D, Mantzaris G, Schölmerich J, Mary JY, Reinisch W, Sandborn WJ. Approaches to integrating biomarkers into clinical trials and care pathways as targets for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2019;157(4):1032–1043.e1.
56. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, Bettenworth D, Sandborn WJ, Sands BE, Reinisch W, Schölmerich J, Bemelman W, Danese S, Mary JY, Rubin D, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Dotan I, Abreu MT, Dignass A; International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: an update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1570–83.

57. Hanzel J, Bossuyt P, Pittet V, Samaan M, Tripathi M, Czuber-Dochan W, Burisch J, Leone S, Saldaña R, Baert F, Kopylov U, Jäghult S, Adamina M, Arebi N, Gecse K. Development of a core outcome set for real-world data in inflammatory bowel disease: a European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] position paper. *J Crohns Colitis*. 2023;17(3):311–317.
58. Danese S. Mechanisms of action of infliximab in inflammatory bowel disease: an anti-inflammatory multitasker. *Dig Liver Dis*. 2008 Jul;40(Suppl 2):S225–8.
59. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1593–610.
60. Zhu K, Ding X, Xue L, Liu L, Wang Y, Li Y, Xi Q, Pang X, Chen W, Miao L. Optimising infliximab induction dosing to achieve clinical remission in Chinese patients with Crohn's disease. *Front Pharmacol*. 2024;15:1430120.
61. Chapman TP, Ahmad T, Satsangi J. Use of immunomodulators in combination with infliximab in Crohn's disease: time for a reappraisal? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;9(5):402–405.
62. Sparrow MP, Papamichael K, Ward MG, Riviere P, Laharie D, Paul S, Roblin X. Therapeutic drug monitoring of biologics during induction to prevent primary non-response. *J Crohns Colitis*. 2020;14(4):542–556.
63. Papamichael K, Vande Casteele N, Ferrante M, Gils A, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring during induction of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: defining a therapeutic drug window. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Sep;23(9):1510–1515.
64. Tessier L, Gagnon AL, St-Amour S, Côté M, Allard C, Durand M, Bergeron D, Lavoie A, Michaud-Herbst A, Tremblay K. Association of the TNFRSF1B-rs1061622 variant with nonresponse to infliximab in ulcerative colitis. *Sci Rep*. 2025;15(1):18240.
65. Fatima R, Bittar K, Aziz M. Infliximab. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. [Updated 2024 Mar 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500021/>
66. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2009;136(4):1182–97.
67. Dominati A, Ascoli C, Rubinstein I, McCauley MD, Sweiss NJ. Narrative review of adalimumab for the treatment of cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm O2*. 2025;6(3):368–382.
68. Borrega R, Araújo C, Aguiam N, Magro F, Fonseca JE, Danese S, Lopes J, Goncalves J. Systematic review and principal components analysis of the immunogenicity of adalimumab. *BioDrugs*. 2021;35(1):35–45.
69. Azadbakht S, Seighali M, Azadbakht S, Azadbakht M. Effectiveness of adalimumab in severe ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Health Sci Rep*. 2024;7(7):e2210.
70. Panés J, Colombel JF, D'Haens GR, Schreiber S, Panaccione R, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Danese S, Tanida S, Okuyama Y, Louis E, Armuzzi A, Ferrante M, Vogelsang H, Hibi T, Watanabe M, Lefebvre J, Finney-Hayward T, Sanchez Gonzalez Y, Doan TT, Mostafa NM, Ikeda K, Xie W, Huang B, Petersson J, Kalabic J, Robinson AM, Sandborn WJ. Higher vs standard adalimumab induction and maintenance dosing regimens for treatment of ulcerative colitis: SERENE UC trial results. *Gastroenterology*. 2022;162(7):1891–1910.
71. Scheinfeld N. Adalimumab: a review of side effects. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4(4):637–641.

72. Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated inflammatory conditions: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2013;173(15):1416–1428.
73. Mallick B, Malik S. Use of azathioprine in ulcerative colitis: a comprehensive review. *Cureus.* 2022;14(5):e24874
74. Dubinsky MC. Azathioprine, 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease: pharmacology, efficacy, and safety. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(9):731–743.
75. Wee JS, Marinaki A, Smith CH. Life threatening myelotoxicity secondary to azathioprine in a patient with atopic eczema and normal thiopurine methyltransferase activity. *BMJ.* 2011;342:d1417.
76. Hindorf U, Appell ML. Genotyping should be considered the primary choice for pre-treatment evaluation of thiopurine methyltransferase function. *J Crohns Colitis.* 2012;6(6):655–659.
77. Singh A, Mahajan R, Kedia S, et al. Use of thiopurines in inflammatory bowel disease: an update. *Intest Res.* 2022;20(1):11–30.
78. Meggitt SJ, Anstey AV, Mohd Mustapa MF, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of azathioprine 2011. *Br J Dermatol.* 2011;165(4):711–734.
79. Gao X, Zhang FB, Ding L, et al. The potential influence of 5-aminosalicylic acid on the induction of myelotoxicity during thiopurine therapy in inflammatory bowel disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(8):958–964.
80. Mogensen DV, Brynskov J, Ainsworth MA, et al. A role for thiopurine metabolites in the synergism between thiopurines and infliximab in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2018;12(3):298–305.
81. Ariyaratnam J, Subramanian V. Association between thiopurine use and nonmelanoma skin cancers in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(2):163–169.
82. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(5):847–858.e4
83. Stokes KY, Granger DN. Platelets: a critical link between inflammation and microvascular dysfunction. *J Physiol.* 2012;590(5):1023–1034.
84. Yan SL, Russell J, Harris NR, Senchenkova EY, Yildirim A, Granger DN. Platelet abnormalities during colonic inflammation. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 May;19(6):1245–1253.
85. Filmann N, Rey J, Schneeweiss S, Ardizzone S, Bager P, Bergamaschi G, Koutroubakis I, Lindgren S, Morena Fde L, Moum B, Vavricka SR, Schröder O, Herrmann E, Blumenstein I. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in European countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 May;20(5):936–945.
86. Kaitha S, Bashir M, Ali T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015;6(3):62-72. doi:10.4291/wjgp.v6.i3.62
87. Dignass A, Farrag K, Stein J. Limitations of Serum Ferritin in Diagnosing Iron Deficiency in Inflammatory Conditions. *Int J Chronic Dis.* 2018 Mar 18;2018:9394060. doi: 10.1155/2018/9394060. PMID: 29744352; PMCID: PMC5878890.

88. Woźniak M, Borkowska A, Jastrzębska M, Sochal M, Małecka-Wojcieszko E, Talar-Wojnarowska R. Clinical and Laboratory Characteristics of Anaemia in Hospitalized Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med.* 2023 Mar 23;12(7):2447.
89. Tsutsui H, Albert NM, Coats AJS, Anker SD, Bayes-Genis A, Butler J, Chioncel O, Defilippi CR, Drazner MH, Felker GM, Filippatos G, Fiuzat M, Ide T, Januzzi JL Jr, Kinugawa K, Kuwahara K, Matsue Y, Mentz RJ, Metra M, Pandey A, Rosano G, Saito Y, Sakata Y, Sato N, Seferovic PM, Teerlink J, Yamamoto K, Yoshimura M. Natriuretic peptides: role in the diagnosis and management of heart failure: a scientific statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society. *J Card Fail.* 2023 May;29(5):787–804.
90. Wolsk E, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber L, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJV, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC, Pfeffer MA. Risk estimates of imminent cardiovascular death and heart failure hospitalization are improved using serial natriuretic peptide measurements in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes. *J Am Heart Assoc.* 2022 Apr 19;11(8):e021327
91. P090. Evaluation of NT-proBNP in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2015;9(suppl_1):S123
92. Chen RD, Hu YY, Chen Q, Xu H, Qian MJ. Association between serum calprotectin expression and disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Indian J Pharm Sci.* 2021;83(1 Suppl 1):12-17
93. Tomáš L, Lazúrová I, Pundová L, Oetterová M, Zakuciová M, Petrášová D, Studenčan M. Acute and long-term effect of infliximab on humoral and echocardiographic parameters in patients with chronic inflammatory diseases. *Clin Rheumatol.* 2013;32(1):61-6.
94. Torre-Amione G, Bozkurt B, Deswal A, Mann DL. An overview of tumor necrosis factor alpha and the failing human heart. *Curr Opin Cardiol.* 1999 May;14(3):206-10.
95. Lecour S, Smith RM, Woodward B, Opie LH, Rochette L, Sack MN. Identification of a novel role for sphingolipid signaling in TNF alpha and ischemic preconditioning mediated cardioprotection. *J Mol Cell Cardiol.* 2002 May;34(5):509-18.
96. Higuchi Y, McTiernan CF, Frye CB, McGowan BS, Chan TO, Feldman AM. Tumor necrosis factor receptors 1 and 2 differentially regulate survival, cardiac dysfunction, and remodeling in transgenic mice with tumor necrosis factor-alpha-induced cardiomyopathy. *Circulation.* 2004 Apr 20;109(15):1892-7.
97. Gordon JW, Shaw JA, Kirshenbaum LA. Multiple facets of NF-κB in the heart: to be or not to NF-κB. *Circ Res.* 2011 Apr 29;108(9):1122-32.
98. Kawamura N, Kubota T, Kawano S, Monden Y, Feldman AM, Tsutsui H, Takeshita A, Sunagawa K. Blockade of NF-kappaB improves cardiac function and survival without affecting inflammation in TNF-alpha-induced cardiomyopathy. *Cardiovasc Res.* 2005 Jun 1;66(3):520-9.
99. Kwon HJ, Coté TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med.* 2003 May 20;138(10):807-11.
100. Singh M, Diwan MM, Patel KC. A rare case of supraventricular tachycardia induced by Infliximab: a case report. *Cases J.* 2009;2:147.

101. Sote Y, Green S, Maddison P. Complete heart block after infliximab therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(2):227-8.
102. Bragagni G, Lari F, Magenta G, Brogna R, Zoli G. Effetti del trattamento anti-Tumor Necrosis Factor-alpha con infliximab in pazienti non cardiopatici: valutazione ecocardiografica. *Recenti Prog Med*. 2010;101(7-8):289-92.
103. Lang CC, Choy AM, Turner K, Tobin R, Coutie W, Struthers AD. The effect of intravenous saline loading on plasma levels of brain natriuretic peptide in man. *J Hypertens*. 1993;11(7):737-41.
104. Simpson CD. Azathioprine-induced pericarditis in a patient with ulcerative colitis. *Can J Gastroenterol*. 1997;11(3):217-9.
105. Dunn T, Harpool J, Lloyd S. Azathioprine-induced acute fulminant eosinophilic myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24 Suppl):2951.
106. Turow A, Yong TY, Fok JS, Li JY. Azathioprine hypersensitivity presenting as cardiogenic shock and Sweet's syndrome in a patient with microscopic polyangiitis. *Intern Med*. 2012;51(14):1889-92.
107. Su S, Wang YM, Zaborniak K, et al. Severe distributive shock, neutrophilic dermatosis, and ST-elevation myocardial infarction in the setting of azathioprine hypersensitivity syndrome. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2024;20:39.
108. Fan Z, He Y, Sun W, Li Z, Ye C, Wang C. Clinical characteristics, diagnosis and management of Sweet syndrome induced by azathioprine. *Clin Exp Med*. 2023 Nov;23(7):3581-7
109. Dogan P, Grbovic E, Inci S, Bayraktar F, Cagli K. Azathioprine-induced atrial fibrillation. *Intractable Rare Dis Res*. 2015 Nov;4(4):207-9.
110. Peters MJ, Welsh P, McInnes IB, Wolbink G, Dijkmans BA, Sattar N, Nurmohamed MT. Tumour necrosis factor α blockade reduces circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis: results from a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1281-5.
111. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133-40.
112. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
113. Zanolli L, Rastelli S, Granata A, Inserra G, Empana JP, Boutouyrie P, et al. Arterial stiffness in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2016;34:10.
114. Miehsler W, Novacek G, Wenzl H, Vogelsang H, Knoflach P, Kaser A, Dejaco C, Petritsch W, Kapitan M, Maier H, Graninger W, Tilg H, Reinisch W; Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology. A decade of infliximab: the Austrian evidence based consensus on the safe use of infliximab in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2010 Sep;4(3):221-56.
115. Kwon HJ, Coté TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med*. 2003 May 20;138(10):807-11.

116. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med.* 2004 Mar 1;116(5):305-11.
117. Rungoe C, Basit S, Ranthe MF, Wohlfahrt J, Langholz E, Jess T. Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide Danish cohort study. *Gut.* 2013 May;62(5):689-94.
118. Kristensen LE, Danese S, Yndestad A, Wang C, Nagy E, Modesto I, Rivas J, Benda B. Identification of two tofacitinib subpopulations with different relative risk versus TNF inhibitors: an analysis of the open label, randomised controlled study ORAL Surveillance. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jul;82(7):901-10. doi: 10.1136/ard-2022-223715. Epub 2023 Mar 17. Erratum in: *Ann Rheum Dis.* 2024 Feb 15;83(3):e11. doi: 10.1136/ard-2022-223715corr1.
119. Livia C, Inglis S, Crespo-Diaz R, Rizzo S, Mahlberg R, Bagwell M, Hillestad M, Yamada S, Meenakshi Siddharthan DV, Singh RD, Li X, Arrell DK, Stalboerger P, Witt T, El Sabbagh A, Rihal M, Rihal C, Terzic A, Bartunek J, Behfar A. Infliximab limits injury in myocardial infarction. *J Am Heart Assoc.* 2024 May 7;13(9):e032172

СКРАЋЕНИЦЕ:

СК - креатин киназа

СКМВ - креатин киназа, МВ тип

NT-proBNP – Н терминални ланац про Б тип натриуретског пептида

Tn – тропонин

CRP – Ц реактивни протеин

SE – седиментација

FCP – фекални калпротектин

miRNK - микроРНК

CD – кластер диференцијације (енг. cluster of differentiation)

IgA – имуноглобулин А

IL - интерлеукин

TGF- β – трансформишући фактор раста бета

TNF α - фактор некрозе тумора алфа

TLR – рецептор сличан Тол протеину

NLR – рецептор сличан домену организације нуклеотида

PAMP – молекуски обрасци повезани са патогеном (енг. Pathogen associated molecular patterns)

DAMP - молекуски обрасци повезани са оштећењем (енг. Damage associated molecular patterns)

IBD – запаљенске болести црева (енг. Inflammatory bowel diseases)

ЕИМ Екстраинтестиналне манифестације

LDL – липопротеин ниске густине (енг. Low density lipoprotein)

VCAM - васкуларни адхезивни молекул-1 (енг. Vascular adhesion molecule)

ICAM - интерцелуларни адхезивни молекул-1 (енг. Intracellular adhesion molecule)

PDGF – фактор раста пореклом из тромбоцита (енг. Platelet derived growth factor)

Th - T helper лимфоцит

ТМАО - триметиламин N-оксид (енг. trimethylamine N-oxide)

NF-κB – нуклеарни фактор капа Б

LPS - липополисахарид

КВБ – кардиоваскуларне болести

HDL – липопротеин велике густине (енг. High density lipoprotein)

NUDT15 – нудикс хидролаза 15 (енг. Nudix hydrolase 15)

ТРМТ– тиопурин метилтрансфераза (енг. thiopurine methyltransferase)

НУНА – Њујоршко удружење за срце

TNFRSF1B – рецептор фактора некрозе тумора суперфамилија 1Б (енг. Tumor necrosis factor receptor superfamily member 1B)

TDM – Мерење нивоа лека (енг. Therapeutic drug monitoring)

Биографија

Др Мирјана Цветковић је рођена 17.05.1971. године у Београду. Медицински факултет Универзитета у Београду уписала је 1990. године, а завршила 26.12.1996. године са просечном оценом 9,11. Специјализацију из Интерне медицине на Медицинском факултету у Београду завршила је у периоду од 1998. до 2002. године и стекла звање специјалисте интерне медицине. Ужу специјализацију из гастроентерохепатологије је завршила 2013. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду и стекла звање субспецијалисте гастроентерохепатолога. Завршну годину докторских студија изборног подручја "Клиничка и експериментална интерна медицина" је уписала школске 2009/10 године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

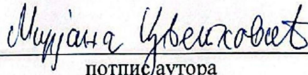
„Утицај биолошке и имуносупресивне терапије на маркере оштећења миокарда код пацијената оболелих од улцерозног колитиса“

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица*,

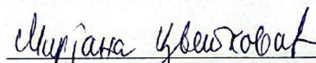
У Крагујевцу, 27.12.2025 године,


попис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:
„Утицај биолошке и имуносупресивне терапије на маркере оштећења миокарда
код пацијената оболелих од улцерозног колитиса“ истоветне.

У Крагујевцу, 27.12.2025године,


потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Мирјана Цветковић

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

„Утицај биолошке и имуносупресивне терапије на маркере оштећења миокарда код пацијената оболелих од улцерозног колитиса“

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

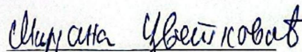
дозвољавам

не дозвољавам¹

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу, 27.12.2025. године,


[ИМПИС АУТОРА]

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>