

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Dr Aleksandra Đoković

**ANALIZA KARDIOVASKULARNIH
DOGAĐAJA KOD BOLESNIKA SA
PRIMARNIM I SEKUNDARNIM
ANTIFOSFOLIPIDNIM SINDROMOM**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2014. godine

UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE

Dr Aleksandra Đoković

**ANALYSIS OF CARDIOVASCULAR EVENTS
IN PATIENTS WITH PRIMARY AND
SECONDARY ANTIPHOSPHOLIPID
SYNDROME**

DOCTORAL DISSERTATION

Belgrade, 2014.

MENTOR:

Prof. dr Dragan Simić, vanredni profesor na katedri kardiologije
Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

KOMENTOR:

Naučni Savetnik Dr sci. med. Ljudmila Stojanović

ČLANOVI KOMISIJE:

1. **Prof. dr Siniša Pavlović**, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. **Doc. dr Arsen Ristić**, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. **Prof. dr Mihailo Matić**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, u penziji

DATUM ODBRANE: _____

Profesoru Draganu Simiću, mentoru ovog rada zahvaljujem se za pažnju, poverenje i strpljenje iskazano tokom izrade ove disertacije. Njegova stručna i organizaciona podrška bile su od neprocenjivog značaja.

Naučnom savetniku Dr sci. med. Ljudmili Stojanović dugujem najveću zahvalnost za nesebičnu pomoć i stalnu podršku koje mi pruža od početka izrade ove disertacije. Njeno istinsko mentorstvo u naučnom radu i roditeljski pristup učinili su da budem ovo što jesam, sa jasnom svešću da u ovom radu nema krajnjih granica i da je dalji razvoj i napredovanje na tom putu moja obaveza. Svakodnevna saradnja sa njom za mene predstavlja istinsku privilegiju.

Duboko sam zahvalna svima onima koji su učestvovali u različitim fazama izrade ovog rada, posebno osoblju kardiološkog odeljenja KBC Bežanijska kosa bez čije podrške i direktnog angažovanja izrada ove teze ne bi bila moguća.

Podrška, pomoć i podsticaj moje porodice u toku izrade ovog rada bili su za mene od najvećeg značaja. Hvala im na bezgraničnom razumevanju.

*Sa neizrecivom ljubavlju ovaj
rad posvećujem Mili i Vuku,
njima koji čine ono što
istinski jesam, njima u
kojima postojim.*

ANALIZA KARDIOVASKULARNIH DOGAĐAJA KOD BOLESNIKA SA PRIMARNIM I SEKUNDARNIM ANTI- FOSFOLIPIDNIM SINDROMOM

UVOD: Antifosfolipidni sindrom (AFS) je autoimuno oboljenje koje se odlikuje prisustvom antifosfolipidnih antitela (aFL) i najmanje jednom kliničkom manifestacijom, najčešće trombozom vena i/ili arterija i akušerskom patologijom. Antifosfolipidni sindrom se može javiti u primarnom i sekundarnom obliku. Prisustvo primarnog AFS (PAFS) se definiše ukoliko je odsutna osnovna bolest, dok se sekundarni AFS ispoljava u okviru nekog drugog patološkog stanja, odnosno kada se znaci i simptomi AFS pojavljuju kod bolesnika sa nekom autoimunom bolešću a najčešće u sistemskom eritemskom lupus (SEL).

CILJEVI RADA: Ciljevi ove studije bili su da se odredi učestalost kardiovaskularnih događaja (uključujući valvularne promene, trombozu srca, koronarnu bolest, poremećaje ritma i sprovođenja) kod bolesnika sa PAFS i SAFS i izvrši uporedna analiza rezultata između ovih grupa, da se odredi da li postoji korelacija između nivoa antifosfolipidnih antitela (aFL) i pojave određenih kardiovaskularnih događaja i da se ustanovi da li određeni tip aFL ima potencijalni prediktivni značaj za nastanak kardiovaskularnih događaja.

MATERIJAL I METODE: Ova kohortna studija obuhvatila je grupu od 101 PAFS i 80 SAFS bolesnika. Svim bolesnicima učinjen je klinički pregled koji je obuhvatio transtorakalni ehokardiografski pregled, određivanje stepena endotelne disfunkcije merenjem vazodilatacije brahijalne arterije izazvane protokolom (FMD), ultrazvučni pregled karotidnih arterija u cilju određivanja debljine intime i medije (cIMT) i 24h HOLTER monitoring EKG-a. Svim bolesnicima određeni su laboratorijski pokazatelji AFS-a (antifosfolipidnih antitela - aFL): antikardiolipinska antitela (aKL IgG, IgM klase), anti β -2 glikoprotein I antitela (anti β 2-GPI) (IgG ili IgM klase) i lupus antikoagulans (LA).

REZULTATI: Prevalenca valvularnih promena koje su obuhvatale i valvularnu disfunkciju i zadebljanje valvularnih kuspisa, u PAFS grupi iznosila je 26.7% u PAFS i 42.5% u SAFS grupi i razlika je bila statistički značajna ($p=0.026$). Tip i nivo prisutnih aFL u našoj kohorti nije uticao na pojavu valvularnih promena. Procenat FMD u PAFS iznosio je 9.88 ± 5.89 a u SAFS grupi 10.24 ± 5.80 ($p=0.427$). Tip aFL kao i visina titra aFL nisu bili u značajnoj korelaciji sa veličinom FMD. Između SAFS i PAFS bolesnika nije bilo statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima cIMT na različitim delovima karotidnog stabla. Prevalenca zadebljanja zida karotidnih arterija koja nije bila u skladu sa starosnom dobi u PAFS grupi iznosila je 71.3% a u SAFS 68.8% ($p=0.711$) a prisustvo plakova u PAFS grupi zabeleženo kod 18.8% a u SAFS grupi kod 12.5% bolesnika ($p=0.250$). Prisustvo anti $\beta 2$ GPI At (IgG/IgM) bilo značajno povezano sa prisustvom plakova na karotidnim arterijama, 73.3% anti $\beta 2$ GPI At (IgG/IgM) pozitivnih AFS bolesnika je imalo plakove u odnosu na 55.7% anti $\beta 2$ GPI At (IgG/IgM) negativnih ($p=0.015$). Postojala je visoko statistički značajna povezanost broja prisutnih tipova aFL i prisustva karotidnih plakova: 56.1% bolesnika sa 3 pozitivna tipa aFL je imao prisutne plakove u odnosu na 26.2% bolesnika koji su imali samo jedan tip aFL prisutan ($p=0.007$). Nije postojala korelacija titra aFL i vrednosti IMT. Između PAFS i SAFS grupa bolesnika nije bilo statističke razlike u prevalenci infarkta miokarda, angine pektoris, manifestne srčane insuficijencije, cerebrovaskularnog insulta i hospitalizacija zbog srčanih smetnji. Prevalenca navedenih događaja u našoj kohorti je (izuzev u slučaju cerebrovaskularnog insulta) bila niža od 10%. Prisustvo aKL IgG aFL je bilo u značajnoj vezi sa pojavom infarkta miokarda ($p=0.047$). Tip aFL i visina titra aFL nisu bili u značajnoj vezi sa pojavom infarkta miokarda, angine pektoris, manifestne srčane insuficijencije, cerebrovaskularnog insulta i hospitalizacija zbog srčanih smetnji. PAFS i SAFS bolesnici u našoj studiji se međusobno nisu značajno razlikovali kada je reč o ehokardiografskim parametrima (masa leve komore, dijometri levih i desnih srčanih šupljina, vrednost istisne frakcije leve komore (EF LK) i njene frakcije skraćenja (FS), volumenima leve komore u sistoli i dijastoli. SAFS bolesnici imali statistički značajno niže prosečne vrednosti E/A odnosa ($p=0.014$) i statistički značajno veće vrednosti brzine A talasa ($p=0.015$) što je rezultiralo i češćom detekcijom dijastolne dis-

funkcije u ovih bolesnika u odnosu na PAFS grupu ($p=0.018$). Tip i titar aFL nisu bili u značajnoj vezi sa nastankom morfoloških i funkcionalnih promena na srčanom mišiću. Intrakardijalni tromb detektovan je transtorakalnom ehokardiografijom kod jednog bolesnika iz PAFS grupe. Prevalenca plućne hipertenzije je bila veća u SAFS grupi (10.0% u odnosu na 3% u PAFS grupi, $p=0.063$), korelirala je sa prisustvom plućnih manifestacija AFS-a i nije bila u vezi sa tipom i titrom aFL. Prisustvo premećaja ritma i provođenja je bilo podjednako zastupljeno u PAFS i SAFS grupi (49.5% u PAFS i 56.2% u SAFS grupi, $p=0.367$). Nije bilo razlike u vrsti poremećaja ritma između ispitivanih grupa bolesnika a prosečne vrednosti minimalne, maksimalne i prosečne srčane frekvence su bile nešto veće u SAFS grupi ali bez statističke značajnosti razlike. Prosečne vrednosti HRV parametara se nisu razlikovale između dve grupe ispitanika a LF/HF odnos je bio nešto niži u obe grupe ispitanika ukazujući na blagi simpatovagalni disbalans. Tip aFL nije bio u statistički značajnoj korelaciji sa postojanjem poremećaja ritma niti provođenja. Značajnih korelacija visine titra aFL sa HRV parametrima nije bilo. U jednogodišnjem periodu praćenja bolesnika iz naše kohorte došlo je do pojave novih ozbiljnih kardiovaskularnih događaja (engl. *major adverse cardiovascular events* – MACE) kod 6.9% PAFS i 7.9% SAFS bolesnika bez statističke značajnosti razlike ($p=0.883$). Na pojavu MACE uticali su pre svega starosna dob bolesnika i klasični aterosklerotski faktori rizika kao i morfološke i funkcionalne promene miokarda (dilatacija levih srčanih šupljina i sistolna disfunkcija). Pozitivan nalaz aKL IgG aFL je u našoj studiji bio nezavisan prediktor nastanka novih kardiovaskularnih događaja u AFS bolesnika.

ZAKLJUČAK: Kardiološke manifestacije u AFS-u jesu sastavni deo ovog sindroma. Pojedini tipovi aFL u bilo kom, čak i u niskom titru jesu bili u vezi sa nastankom određenih kardiovaskularnih promena. Ovom studijom utvrdili smo da AFS bolesnici koje predominantno čine žene prosečne starosne dobi manje od 45 godina i niske prevalence klasičnih aterosklerotskih faktora rizika, zahtevaju sveobuhvatnu evaluaciju kardiovaskularnog statusa, redovno kardiološko praćenje i agresivnu redukciju postojećih faktora rizika ateroskleroze,

naročito u populaciji AFS bolesnika sa prisutnim aKL IgG bez obzira na visinu titra

Ključne reči: antifosfolipidni sindrom, antifosfolipidna antitela, kardiovaskularne manifestacije, valvularne promene, ubrzana ateroskleroza.

Naučna oblast: Kardiologija.

ANALYSIS OF CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH PRIMARY AND SECONDARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

INTRODUCTION: Antiphospholipid syndrome (APS) or Huges Syndrome represents a systemic autoimmune disorder characterized by arterial and/or venous thrombosis, multiple and recurrent fetal losses and elevated levels of antiphospholipid antibodies (aPL), such as lupus anticoagulant (LA), anti-cardiolipin antibodies (aCL) and anti- β 2GPI antibodies. This syndrome is considered primary (PAPS) if unassociated with any other connective tissue disease or secondary (SAPS) if it appears in association with other autoimmune disorders, mainly systemic lupus erythematosus (SLE)

OBJECTIVES: The major objectives of the present study were: 1) to analyze and report the incidence of the various cardiac manifestations in patients with APS comparing PAPS and SAPS groups, 2) to investigate their possible relationship to certain aPL type or level, 3) to establish possible predictive role of aPL for certain manifestations.

MATERIAL AND METHODS: This cohort study includes a total of 180 (Caucasians) APS patients; (averaged age 48.69 ± 13.16 years), 159 female (87.8%) i 22 male (12.2%), 101 were PAPS patients and 80 had APS associated with SLE. All patients have undergone complete standard transthoracic echocardiography exam, followed by the endothelial dysfunction estimation by the method of flow dilatation mediated dilatation of brachial artery (FMD), carotid ultrasound with the measurement of intima media thickness (cIMT) and 24 h ambulatory HOLTER ECG monitoring. All patients were evaluated for the presence of aPL: LA, aCL IgG/IgM, anti- β 2GPI IgG/IgM.

RESULTS: Prevalence of valvular changes (involving valvular dysfunction and thickness of valvular leaflets) was 26.7% in PAPS and 42.5% in SAPS group ($p=0.026$). There was no significant relationship between valvular changes and

type and level of aPL present. Percentage of FMD in PAPS patients was 9.88 ± 5.89 and in SAPS group 10.24 ± 5.80 ($p=0.427$). There was no significant relationship between percentage of FMD of brachial artery and type and level of aPL in APS patients. Between PAPS and SAPS patients there was no significant difference regarding values of cIMT. Prevalence of levels of cIMT higher than expected in specific age group was 71.3% in PAPS and 68.8% in SAPS patients ($p=0.711$). Plaque presence on carotid arteries was visualized in 18.8% PAPS and 12.5% SAPS patients ($p=0.250$). Presence of anti β_2 GPI IgG /IgM in any level was significantly related to carotid plaques presence. 73.3% anti β_2 GPI IgG /IgM positive APS patients comparing to 55.7% anti β_2 GPI IgG /IgM negative had plaques in carotid arteries ($p=0.015$). Number of aPL types present in any level was significantly related to significant changes of carotid arteries. 56.1% APS patients with all three aPL types positivity had carotid plaques comparing to 26.2% patients with only one type of aPL present ($p=0.007$). There was no significant difference between PAPS and SAPS patients regarding clinical manifestations of distinct atherosclerotic process (myocardial infarction (MI), angina pectoris, manifest heart failure, cerebrovascular insult and worsening of cardiovascular status which demanded hospitalization). Prevalence of aforementioned events was less than 10% (except for CVI – 19.8% in PAPS and 28.8% in SAPS group). Presence of aCL IgG in our cohort was significantly related to MI occurrence ($p=0.047$). aPL categories and level were not significantly related to those events. Regarding echocardiographic parameters studied in PAPS and SAPS patients (left ventricle mass, diameters of left and right chambers, value of left ventricle ejection fraction (EF) and its shortening fraction (FS), diastolic and systolic volume of volume of left ventricle) there was no significant difference between groups. Significant difference occurred regarding levels of Doppler parameters of global diastolic function: SAPS patients had significantly lower values of E/A ratio ($p=0.014$) and statistically significant higher values of peak velocity A wave ($p=0.015$) which resulted in significantly higher prevalence of global diastolic dysfunction in SAPS comparing to PAPS patients ($p=0.018$). Type and level of aPL present were not significantly related to morphological and functional changes of myocardium. Intracardial thrombosis was detected in one patient in PAPS group. Prevalence of pulmonary hy-

pertension was higher in SAPS group (10.0% comparing to 3.0% in PAPS group, $p=0.063$), also not related to type and level of aPL present. Occurrence of heart rhythm and conduction disturbances was almost equally registered in both groups (49.5% in PAPS and 56.2% in SAPS, $p=0.367$). Average values of heart rate variability parameters did not differ significantly between groups. Type and level of aPL present were not significantly related to heart rhythm and conduction disturbances. In one year follow-up period of APS patients major adverse cardiovascular (MACE) rate was 6.9% in PAPS and 7.9% SAPS patients ($p=0.883$). Except age, atherosclerotic risk factors and dilatation and global systolic dysfunction of left ventricle, aCL IgG positivity in our study was independent risk factor for MACE occurrence in APS patients

CONCLUSION: Cardiovascular manifestations in APS are integral part of this syndrome. Some aPL types in any level (even low) were significantly related to occurrence of some cardiovascular changes. In this study we determined that APS patients, predominantly consisted of women below 45 years old with low prevalence of atherosclerotic risk factors, demand overall cardiac evaluation and aggressive reduction of atherosclerotic risk factors present, especially in aCL IgG positive APS patients.

Keywords: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, cardiovascular manifestations, valvular changes, accelerated atherosclerosis.

Research field: Cardiology.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM – DEFINICIJA I ISTORIJA	1
1.2. ANTIFOSFOLIPIDNA ANTITELA.....	2
1.2.1. Dejstvo aFL na funkciju proteina vezanih za fosfolipide	4
1.2.2. Dejstvo aFL na endotel krvnih sudova	5
1.2.3. Dejstvo na trombocite	5
1.2.4. Ostali činioci hemostaze.....	5
1.2.5. Apoptoza.....	5
1.2.6. Ateroskleroza.....	6
1.3. VALVULARNE MANIFESTACIJE U AFS-U.....	6
1.4. UBRZANA ATEROSKLEROZA U AFS-U.....	10
1.5. OSTALE KARDIOLOŠKE MANIFESTACIJE	19
1.6. DIJAGNOZA I LEČENJE KARDIOLOŠKIH MANIFESTACIJA U AFS-U	20
2. CILJ RADA	24
3. BOLESNICI I METODOLOGIJA ISPITIVANJA	25
3.1. KLINIČKI PREGLED.....	26
3.1.1. Klasični faktori rizika za aterosklerozu.....	26
3.1.2. Transtorakalni ehokardiografski pregled	27
3.1.3. Procena dijastolne funkcije merenjem protokom izazvane dilatacije brahijalne arterije (FMD).....	30
3.1.4. Ultrazvučni pregled karotidnih arterija.....	31
3.1.5. 24-h HOLTER monitoring EKG-a	32
3.2. LABORATORIJSKE ANALIZE.....	33
3.3. NOVONASTALI KARDIOVASKULARNI DOGAĐAJI.....	35
3.4. STATISTIČKA ANALIZA	35
4. REZULTATI	37
4.1. UPOREDNA ANALIZA ISPITIVANIH GRUPA BOLESNIKA.....	37

4.1.1. Opšte karakteristike ispitivanih grupa bolesnika	37
4.1.2. Analiza ehokardiografskog nalaza u ispitivanim grupama AFS bolesnika.....	47
4.1.3. Procena funkcije endotela i određivanje IMT karotidnih arterija u bolesnika sa AFS-om	53
4.1.4. Poremećaji ritma i sprovođenja i parametri HRV detektovani 24h HOLTER monitoringom EKG-a u bolesnika sa AFS-om	60
4.2. KORELACIJA TIPA I NIVOVA aFL SA KARDIOVASKULARNIM MANIFESTACIJAMA	63
4.2.1. Povezanost aFL i kardiovaskularnih promena u AFS bolesnika.....	63
4.2.2. Povezanost kategorije aFL i kardiovaskularnih promena u AFS bolesnika.....	69
4.2.3. Povezanost broja prisutnih aFL i kardiovaskularnih promena u AFS bolesnika	75
4.2.4. Povezanost titra prisutnih aFL i kardiovaskularnih promena u AFS bolesnika.....	81
4.3. ANALIZA PREDIKTIVNOG ZNAČAJA POJEDINIH TIPOVA AFL ZA POJAVU ODREĐENIH KARDIOVASKULARNIH DOGAĐAJA	104
5. DISKUSIJA.....	108
5.1. VALVULARNE PROMENE	110
5.2. UBRZANA ATEROSKLEROZA	111
5.3. HIPERTROFIJA LEVE KOMORE I SISTOLNA I DIJASTOLNA DISFUNKCIJA	115
5.4. INTRAKARDIJALNI TROMBI.....	116
5.5. PLUĆNA HIPERTENZIJA.....	117
5.6. POREMEĆAJI RITMA I PROVOĐENJA	117
5.7. ANALIZA PREDIKTIVNOG ZNAČAJA POJEDINIH aFL ZA POJAVU ODREĐENIH KARDIOVASKULARNIH DOGAĐAJA	118
6. ZAKLJUČAK.....	120
7. LITERATURA	128

1. UVOD

Autoimune bolesti su brojni poremećaji koji nastaju kao posledica gubitka imunološke tolerancije organizma na sopstvene antigene, bilo usled imunskog oštećenja sopstvenih tkiva i organa („organizam napada sam sebe“), ili gubitka tolerancije na sopstvena tkiva.

1.1. ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM – DEFINICIJA I ISTORIJA

Antifosfolipidni sindrom (AFS) je autoimuni poremećaj koji se klinički karakteriše rekurentnim trombozama (venskim i/ili arterijskim) i/ili rekurentnim spontanim pobačajima, a laboratorijski, perzistentno povišenim antifosfolipidnim antitelima (značajan porast ovih antitela najmanje 2 puta u periodu od 12 nedelja)^(1, 2, 3, 4). AFS se može ispoljiti kao primarni i sekundarni. Primarni (PAFS) nastaje kao zasebno oboljenje dok je sekundarni (SAFS) prisutan u sklopu drugih oboljenja: autoimunih, hematoloških, infektivnih malignih i neuroloških bolesti.

Poremećaj koagulacije kod dve bolesnice obolele od Sistemskog eritemskog lupusa (SLE) prvi put je opisan 1952. godine od strane Conley i Hartmana, kada se posumnjalo na postojanje faktora koji je in vitro inhibirao zgrušavanje krvi⁽⁵⁾. Daljim ispitivanjem utvrđeno je da se radi o imunoglobulinu koji svoje efekte ostvaruje preko uzajamnog dejstva sa fosfolipidom protrombin aktivatorskog kompleksa i Feinstein i Rapaport 1972. godine nazvaju ga lupusnim antikoagulansom (LA)^(6,7). Harris je sa svojim saradnicima 1983. godine opisao novu metodu određivanja antitela koja reaguju sa kardiolipinom (osnovnim antigenom u Wassermann testu) koja je bila 200 do 400 puta senzitivnija

te samim tim omogućila detekciju većeg broja bolesnika sa sistemskim lupusom i ispitivanje udruženosti tih antitela sa trombozom i spontanim pobačajima⁽⁸⁾. Ta antitela su tada nazvana antikardiolipinska antitela (aKL). Antikardiolipinski sindrom prvi put spominju Hughes i saradnici 1983. godine, definišući ga kao udruženost prisustva aKL sa trombozom i/ili spontanim pobačajem, pa se ovaj poremećaj naziva još i Hughes-ov sindrom⁽⁹⁾. Opštemedicinski značaj AFS dobija 1989. godine kada Asherson po prvi put definiše pojam PAFS-a kao zasebnog oboljenja⁽¹⁰⁾.

Kao poseban entitet opisuje se katastrofični antifosfolipidni sindrom (KAFS, *Aherson's syndrome*) koji se javlja sa učestalošću od 1% kod pacijenata sa AFS-om i karakteriše ga teška disfunkcija brojnih organa i posledični visok mortalitet usled tromboze sitnih krvnih sudova i difuzne ishemije⁽¹¹⁻¹³⁾.

Obzirom na sve češći klinički scenario u kome pacijent ima tipične manifestacije AFS-a ali bez prisutnih antifosfolipidnih antitela, danas se u savremenoj javnosti vode diskusije na temu postojanja seronegativnog AFS-a⁽¹⁴⁾.

Urowitz je davne 1976. godine, definisao bimodalni karakter mortaliteta u prototipu autoimunih bolesti - sistemskom eritemskom lupusu (SLE) gde su rani smrtni ishodi nastajali zbog aktivnosti same bolesti ili infektivnih komplikacija, a kasni kao posledica kardiovaskularnih oboljenja⁽¹⁵⁾. Rezultatima brojnih prospektivnih studija potvrđeno je da je kod ovih bolesnika rizik od nastanka ateroskleroze čak petostruko veći⁽¹⁶⁻²³⁾.

1.2. ANTIFOSFOLIPIDNA ANTITELA

Antifosfolipidna antitela (aFL) su familija od najmanje 20-tak antitela protiv negativno naelektrisanih proteina koji vezuju fosfolipide. Najveći klinički značaj imaju lupus antikoagulans (LA), antikardiolipinska antitela (aKL) i anti- β 2-glikoprotein-I antitela (a β 2GP-I).

LA su imunoglobulini klase IgG ili IgM koji kada se vežu za svoje antigene, produžavaju vreme koagulacije koje zavisi od fosfolipida. Detektuju se koagulacionim testovima u kojima LA antitela produžavaju koagulaciono vreme zavisno od fosfolipida. Najčešće primenjivani testovi su:

- a) test kojim se ispituje zajednički put koagulacije - koagulaciono vreme sa razblaženim Raselovim zmijskim otrovom (engl. *Diluted Russell's Viper Venom Test* - DRVVT).
- b) testovi kojima se ispituje unutrašnji put koagulacije - kaolinsko koagulaciono vreme (KCT) i silika koagulaciono vreme (SCT).

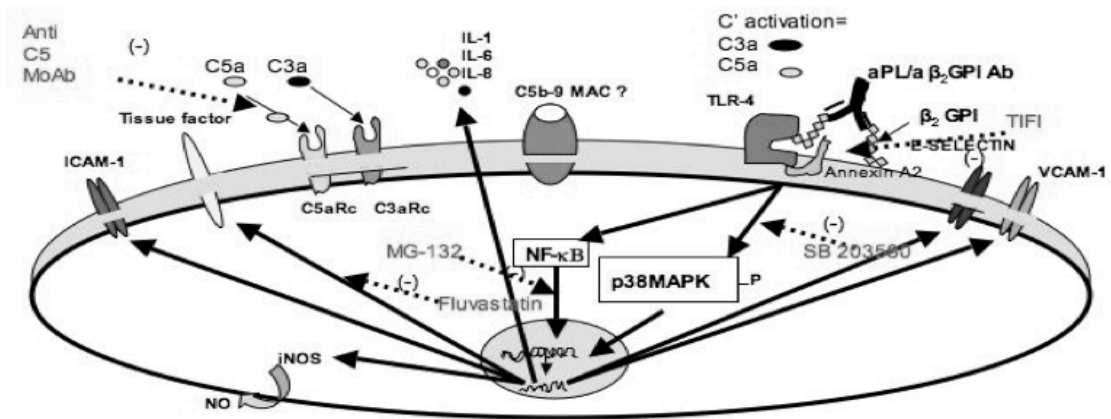
Antikardiolipinska antitela su grupa antitela prvenstveno usmerenih protiv membranskih fosfolipida, kao što su kardiolipin i fosfatidilserin. Ova antitela se detektuju imunskim testovima, kao što je ELISA. Postoje različite potklase i izotipovi imunoglobulina iz ove grupe, kao što su: IgG (IgG1-4), IgA i IgM. Povišen nivo subklase IgG nosi najveći rizik od tromboza, a o posebnom kliničkom značaju aKL IgG klase se sve više diskutuje. Prema nekim autorima, korelacija pozitivnosti LA i aKL ide i do 85%⁽²³⁻²⁸⁾. Anti- β 2-glikoprotein-I antitela se takođe detektuju imunskim ELISA testom, a njihov uticaj na pojavu manifestacija AFS je značajno potvrđen.

Već izvesno vreme poznata su nova aFL (anti-phosphatidyl-serine, anti-phosphatidyl-ethanolamine, anti-phosphatidyl-inositol, anti-prothrombin) koja se detektuju novim ELISA testovima i omogućavaju dijagnozu i adekvatno lečenje većeg broja do sada ne prepoznatih AFS bolesnika⁽²⁸⁻³³⁾.

Imajući u vidu antigenske determinante protiv kojih su usmerena aFL, suština njihovog dejstva je interreakcija sa pojedinim komponentama hemostaznog sistema, čime se menja funkcija tih komponenti, te proces hemostaze postaje disfunkcionalan. U najvećem broju slučajeva dolazi do prevage prokoagulantnog sistema sa posledičnim nastankom tromboza.

1.2.1. Dejstvo aFL na funkciju proteina vezanih za fosfolipide

U ovoj grupi efekata aFL, danas se smatra da jedno od najznačajnijih mesta ima β 2-glikoprotein-I (β 2GP-I). Međutim, pored plazmatskog protein β 2GP-I koji pomaže vezivanje aFL za fosfolipide, identifikovani su i drugi plazmatski proteini koji imaju istu funkciju, kao što su: aneksin V (AnxA5), protrombin, protein C i S, tkivni faktor itd⁽³³⁾. β 2-glikoprotein-I, koji se naziva još i apolipoprotein H, je visoko glikolizirani protein (54,200) koji se sintetise u jetri i u plazmi se nalazi u koncentraciji 100-200 μ g/ml. Oko 40% cirkulišućeg β 2GP-I vezano je za lipoproteine, po čemu je i dobio naziv apolipoprotein H. Biološka uloga ovog proteina nije u potpunosti jasna. Danas se posebno ispituje njegova uloga u vezivanju za anjonske membrane, pri čemu nastaje inhibicija od fosfolipida zavisne koagulacije, pa se smatra prirodnim antikoagulansom. Pokazano je da se β 2GP-I vezuje i za endotelne ćelije, trombocite, DNA, mitohondrije i heparin. Antifosfolipidna antitela usmerena protiv β 2GP-I prepoznaju molekule ovog proteina koji su vezani za endotelne ćelije i inhibiraju njegovu antikoagulantnu aktivnost. Najnovija istraživanja ukazuju i na to da oksidisani β 2GP-I može da se veže za dentritičnu ćeliju i da je aktivira, slično kao pri aktivaciji posredovanoj Toll-like receptorom 4 (TLR-4) (što u krajnjoj liniji može pojačati produkciju autoantitela)⁽³⁴⁻³⁸⁾. Uloga TLR4 u nastanku kardioloških manifestacija u bolesnika sa AFS-om potvrđena je u tolikoj meri da se razmatraju nove terapijske mogućnosti koje bi upravo delovanjem na ove receptore sprečile njihov nastanak⁽³⁹⁻⁴¹⁾.



Slika 1. Prokoagulantni i proinflamatorni efekti aFL na endotelne ćelije.

1.2.2. Dejstvo aFL na endotel krvnih sudova

aFL aktiviraju endotelne ćelije i povećavaju ekspresiju athezivnih molekula na njima, kao i njihovu sekreciju citokina. Time, ova antitela povećavaju atheziju leukocita za endotelne ćelije i aktiviraju degranulaciju neutrofilnih leukocita. Ovo prouzrokuje nastanak endotelne disfunkcije u prisustvu aFL (slika 1)⁽³⁶⁾.

1.2.3. Dejstvo na trombocite

Smatra se da je jedna od najznačajnijih uloga aFL u povećanju stepena agregacije i aktivacije trombocita⁽³⁶⁾.

1.2.4. Ostali činioci hemostaze

aFL inhibiraju aktivnost antitrombina i inhibiraju fibrinolizu⁽³⁷⁾.

1.2.5. Apoptoza

S obzirom na to da u poslednjoj fazi apoptoze, fagociti (uglavnom makrofazi) vrše fagocitozu, prepoznajući, pre svega, fosfolipide apoptotičnih ćelija (fosfatidilserin), pretpostavlja se da aFL mogu ometati fagocitozu ćelija u poslednjoj fazi apoptoze⁽³⁷⁾.

1.2.6. Ateroskleroza

Pojedine podgrupe antifosfolipidnih antitela, kao što su aKL, pokazuju afinitet prema oksidativno modulisanim LDL partikulama. Imajući u vidu jednu od centralnih uloga LDL partikula, posebno modificovanih LDL partikula (oksidativno modulisanih, glikozilovanih itd.) u patogenezi aterogeneze, postoji mogućnost da antifosfolipidna antitela imaju ulogu i u ovom procesu (povećavaju influks modificovanih LDL partikula u subendotelni prostor).

1.3. VALVULARNE MANIFESTACIJE U AFS-U

aFL su odgovorna za patogenezu valvularnih manifestacija u AFS-u (tabela 1)⁽⁴²⁾. Davne 1924. godine Libman i Sacks opisali su verukozni endokarditis neinfektivne prirode kod bolesnika sa SLE. Rezultati autopsijskih analiza pokazali su da se ove promene detektuju kod više od 50% SLE bolesnika. Na patohistološkim preparatima otkrivene su nezapaljenske lezije u subendotelnom sloju valvula u vidu kapilarne tromboze, laminarne ili verukozne superficijalne tromboze, vaskularne proliferacije i kalcifikacija⁽⁴³⁾. Osim neinfektivnog endokarditisa, kod bolesnika sa AFS-om opisane su i promene u vidu zadebljanja valvula (najčešće mitralne) koje dovode do njene disfunkcionalnosti. Sprega između AFS i kardiovaskularnog sistema je toliko velika da je na Sidnejskoj konferenciji o dijagnostičkim kriterijuma 2006. godine, valvularna bolest prihvaćena kao sastavni deo ovog sindroma⁽⁴⁴⁾.

Tabela 1. Prevalenca valvularnih promena detektovanih ehokardiografskim pregledom SLE bolesnika u zavisnosti od prisustva aFL (preuzeto iz Cervera R. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus*. 2011;20(2):165-73.)

Studija	Testirana aFL	aFL pozitivni	aFL negativni	p-vrednost
Khamashta et al., 1990	aKL (IgG, IgM), LA	23/50 (46%)	9/82 (11%)	<0.001
Nihoyannopoulos et al., 1990	aKL (IgG, IgM)	20/50 (40%)	6/43 (14%)	<0.01
Leung et al., 1990	aKL (IgG, IgM, IgA), LA	(70%)	(8%)	<0.005
Cervera et al., 1992	aKL (IgG, IgM), LA	15/23 (65%)	16/47 (34%)	<0.03
Roldan et al., 1992	aKL (IgG, IgM), LA, lažno neg VDRL	17/22 (77%)	23/32 (72%)	0.92
Jouhikainen et al., 1994	LA	5/37 (14%)	0/37 (0%)	<0.057
Gabrielli et al., 1995	aKL (IgG), LA	11/27 (41%)	4/12 (33%)	0.91
Omdal et al., 2001**	aKL (IgG, IgM)	NS	NS	NSig
Leszczynski et al., 2003	aKL (IgG, IgM)	14/18 (78%)	14/34 (41%)	<0.05
Pe´ rez-Villa et al., 2005*	aKL (IgG, IgM), LA	6/7 (86%)	17/52 (33%)	0.01

Studija	Testirana aFL	aFL pozitivni	aFL negativni	p-vrednost
Roldan et al., 2005**	aKL (IgG, IgM, IgA), LA, lažno neg VDRL	13/28 (48%)	3/9 (33%)	0.68
Amoroso et al., 2006	aKL (IgG, IgM, IgA), LA, aFI, aFS, aFA, aβ2GPI	NS	NS	NSig
Farzaneh-Far et al., 2006 †	aKL (IgG, IgM), LA	6/42 (14%)	7/158 (4%)	0.02
Roldan et al., 2007**	aKL (IgG, IgM, IgA), LA	31/46 (67%)	7/23 (30%)	0.008
Sve studije u kojima je korišćen TTE		131/300 (44%)	120/488 (25%)	<0.0005
Sve studije u kojima je korišćen TEE		30/50 (60%)	26/41 (63%)	0.9

aFL - antifosfolipidna antitela | LA - lupusni antikoagulant | aKL - antikardiolipinska antitela | aFI - antifosfatidilinozitol antitela | aFS - antifosfatidilserin antitela | aFA - antifosfatidilna antitela | aβ-2GPI - anti β-2 glikoprotein I antitela | TTE - transtorakalna ehokardiografija | TEE - transezofagealna ehokardiografija | NS – nije određeno | NSig – nije značajno.

* Podaci se odnose na tešku valvularnu regurgitaciju.

** Studije u kojima je rađen TEE.

† Podaci se odnose na umerenu do tešku mitralnu regurgitaciju.

U nedavno objavljenim rezultatima analize srpske kohorte AFS bolesnika, valvularne manifestacije su bile najčešća kardiovaskularna manifestacija sa prevalencom preko 30%, pre svega kod SLE bolesnika sa sekundarnim AFS-om (tabela 2) ⁽⁴⁵⁾.

Tabela 2. Prevalenca kardioloških manifestacija u bolesnika sa PAFS i SAFS-om (preuzeto iz Djokovic A et al. Association between cardiac manifestations and antiphospholipid antibody type and level in a cohort of Serbian patients with primary and secondary antiphospholipid syndrome. *Isr Med Assoc J* 2014;16(3):162-7.)

Kardiološke manifestacije	N (%) bolesnika sa PAFS N=260	N (%) bolesnika sa SAFS N=114	p vrednost
Intrakardijalna tromboza	5 (1.9)	0 (0.0)	0.160
Valvularno zadebljanje i disfunkcija	9 (3.5)	7 (6.1)	0.182 OR 1.83 CI 0.662-5.026
Pseudoinfektivni endokarditis	24 (9.2)	35 (30.7)	0.0001 OR 4.36 CI 2.443-7.770
Infarkt miokarda	15 (5.8)	5 (4.4)	0.394 OR 0.75 CI 0.266-2.113
Nestabilna angina pectoris	25 (9.6)	11 (9.6)	0.564 OR 1.00 CI 0.476-2.117

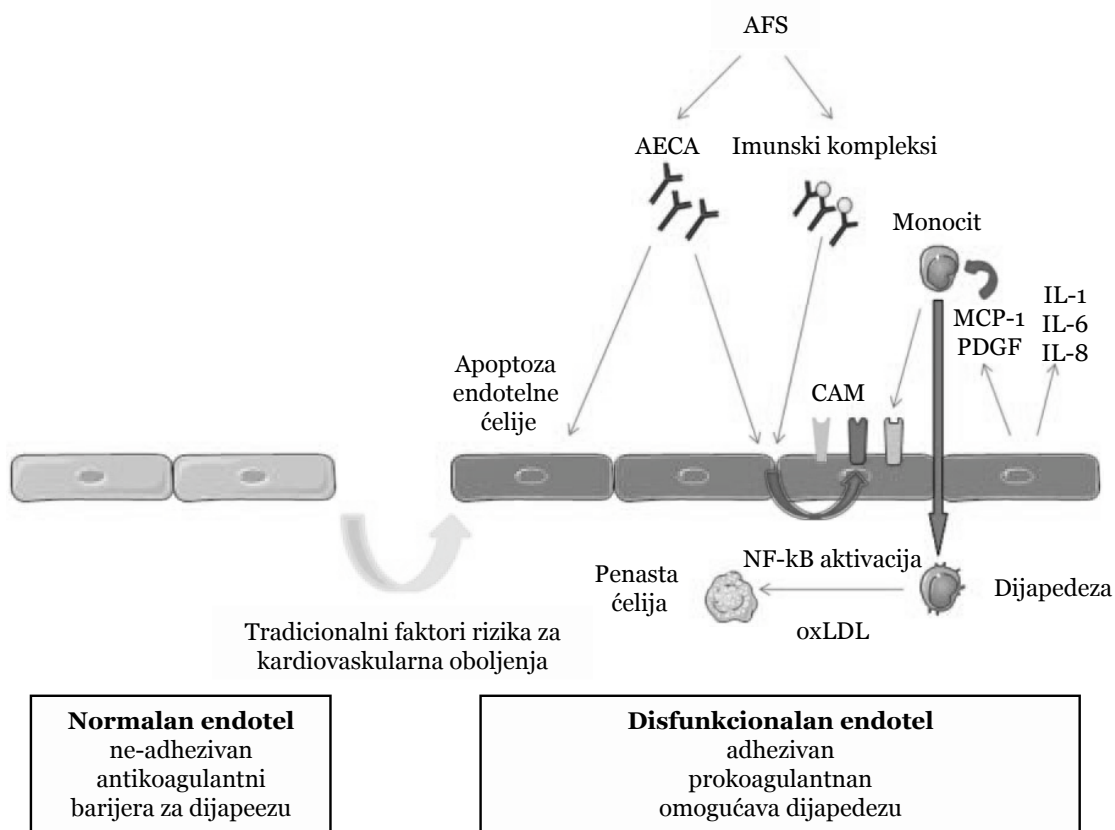
Kardiološke manifestacije	N (%) bolesnika sa PAFS N=260	N (%) bolesnika sa SAFS N=114	p vrednost
Hronična kardiomiopatija	17 (6.5)	7 (6.1)	0.544 OR 0.94 CI 0.377-2.321
Akutna srčana insuficijencija	5 (1.9)	4 (3.5)	0.280 OR 1.86 CI 0.489-7.038
Sveukupne kardiološke manifestacije	58 (22.3)	43 (37.7%)	0.002 OR 2.11 CI 1.308-3.403

1.4. UBRZANA ATEROSKLEROZA U AFS-U

Koncept ateroskleroze kao inflamatorne i autoimune bolesti doprineo je i razumevanju ubrzane ateroskleroze kod bolesnika sa autoimunim oboljenjima, pre svega kod bolesnika sa reumatskim autoimunim oboljenjima kod kojih niska prevalenca Framingamskih klasičnih faktora rizika istu nije mogla u potpunosti da objasni⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾. Ovaj koncept u potpunosti je prihvaćen i kada je reč od AFS-u. Započet je pre skoro 40 godina već spomenutim istraživanjima Urowitza a detaljno evaluiran u rezultatima skorašnjih studija^(1, 49-54). Szekanecz i Koch u svom radu objavljenom 2008. godine sveobuhvatno analiziraju obim zahvaćenosti mikro i makrovaskulature u autoimunim reumatskim bolestima uz sagledavanje mogućnosti ciljanog delovanja na pojedine biohumoralne komponente aterosklerotskog procesa⁽⁵⁵⁾.

Hronična inflamacija u AFS-u i prisustvo aFL dovode aktivacije endotelnih ćelija i povećavaju ekspresiju athezivnih molekula na njima, kao i njihovu sekreciju citokina. Time ova antitela povećavaju ateziju leukocita za endotelne ćelije i aktiviraju degranulaciju neutrofilnih leukocita što prouzrokuje nastanak endotelne disfunkcije u prisustvu aFL. Endotelna disfunkcija je inicijalni događaj u procesu aterogeneze i njena detekcija neinvazivnim testovima omogućava prepoznavanje bolesnika pod povećanim rizikom za nastanak kardiovaskularnih oboljenja.

Pojedine podgrupe antifosfolipidnih antitela, kao što su aKL, pokazuju afinitet prema oksidativno modulisanim LDL partikulama. Tokom nastanka oksidovanog LDL koji se stvara lipidnom peroksidacijom polinezasićenih masnih kiselina u fosfolipidima i holesterolskim estrima dolazi do produkcije reaktivnih aldehida koji, vezivanjem za ostatke lizina i histidina u apolipoproteinu B, komponenti LDL, dovode do stvaranja imunogenih neoepitopa⁽⁵⁶⁻⁶¹⁾. Ustvari, oksidovane LDL čestice su veliki molekuli koji se sastoje od brojnih autoantigena, od kojih neki učestvuju u progresiji ateroskleroze. Antigeni prezentovani od strane makrofaga dovode do pojačane ekspanzije T ćelija specifičnih za oksidovane LDL čestice kao i autoantitela. Pored oksidovanih LDL čestica drugi opisani autoantigen je β 2GPI, polipeptid koji se vezuje za negativno naelektrisane molekule, ima antikoagulantna svojstva i uklanja ćelije u apoptozi. Ovaj autoantigen otkriven je na aterosklerotskim lezijama i ima istu lokalizaciju kao i imunoreaktivni CD4+ limfociti⁽⁶²⁾ (slika 2).



Slika 2. Potencijalna uloga autoantitela u nastanku direktnog oštećenja endotela kod SLE bolesnika⁽⁶²⁾.

SLE - (engl. *Systemic lupus erythematosus*) sistemski eritemski lupus;

AECA - (engl. *anti-endothelial cell antibodies*) antitela protiv endotelnih ćelija;

CAM - (engl. *cell adhesion molecules*) ćelijski adhezivni molekuli (E-selektin, ICAM-1, VCAM-1);

MCP-1 – (engl. *macrophage chemotactic protein-1*) makrofagni hemotaktični protein 1;

PDGF - (engl. *platelet derived growth factor*), trombocitni factor rasta;

NF-kB - (engl. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) nuklearni faktor rasta aktiviranih B ćelija;

oxLDL – oksidovani LDL lipoprotein.

Osim povišenog nivoa autoantitela koja aktivno učestvuju u aterosklerotskom procesu, bolesnici sa autoimunim oboljenjem često se nalaze na terapiji kortikosteroidima koji pospešuju aterosklerotski proces iz više razloga: loše utiču na lipidni status (povećavaju nivo ukupnog holesterola, Apo B i triglicerida, naročito kada se koriste u većim dozama), imaju hipertenzivno dejstvo i pogoršavaju glikoregulaciju. Međutim, rezultati nekih studija pokazali su da bolesnici lečeni malim dozama kortikosteroida imaju nižu prevalencu plakova na karotidnim arterijama što se pripisuje činjenici da je kombinacijom sa drugim imunomodulirajućim lekovima moguće postići bolju kontrolu bolesti malim dozama kortikosteroida⁽⁶³⁾.

Asherson je još 1989. godine opisao 13 aFL pozitivnih bolesnica (6 sa sekundarnim i 7 sa PAFS-om) koje su do 30-te godine života a sa minimalno prisutnim standardnim faktorima rizika ateroskleroze prebolele infarkt miokarda. Analiza evropske kohorte bolesnika sa AFS-om koja je obuhvatila 1000 bolesnika, pokazala je da je kod 2.8% bolesnika infarkt miokarda bio prva manifestacija bolesti a kod 5.5% bolesnika se razvio tokom njenog trajanja⁽⁶⁴⁾.

Skorašnje studije ukazuju da bi prisustvo određenog aFL moglo da bude faktor rizika za nastanak kardioloških manifestacija uzrokovanih ubrzanom aterosklerozom. U prospektivnoj analizi kohorte 4081 zdravih sredovećnih muškaraca, Vaarala i saradnici utvrdili su da prisustvo aKL aFL u visokom titru predstavlja nezavisan faktor rizika za nastanak infarkta miokarda i naprasne srčane smrti⁽⁶⁵⁾. Analizirajući ponavljane koronarne događaje kod bolesnika koji su preboleli infarkt miokarda, Bili et al. pokazali su da je povišen nivo aKL klase IgG i IgM u bilo kom titru bio nezavisan faktor rizika za njihov nastanak⁽⁶⁶⁾. Grupa slovenačkih autora u njihovom skorašnjem revijalnom radu po prvi put je načinila meta-analizu kliničkih studija koje su se bavile ispitivanjem povezanosti aFL i nastanka kardiovaskularnih manifestacija kod bolesnika bez dokazanog autoimunog oboljenja⁽⁶⁷⁾. Kao što je i prikazano u Tabeli 3, sve studije su pokazale značajnu povezanost aKL a nešto manje LA, a β 2GPI i ostalih aPL sa nastankom koronarne bolesti.

Tabela 3. Koronarna bolest i aPL (preuzeto iz Artenjak A et al. Antiphospholipid antibodies as non-traditional risk factors in atherosclerosis based cardiovascular diseases without overt autoimmunity. A critical updated review. *Autoimmun Rev* 2012;11(12):873-82.).

Autor	Godina	Tip studije^a	Ispitanici^b	Period praćenja	aFL	Rizik	Predikcija/Povezanost
Vaarala	1995	Kohortna, CC	133/133 muškarci	5 godina	IgG aKL	DA	Rizik za IM ili srčanu smrt
Vaarala	1996	Kohortna, CC	106/106 muškarci	5 godina	IgG aPT	DA	Predikcija IM
Zuckerman	1996	Kontrolisana prospektivna	124/76	19 meseci	aKL	DA	Rizik za ponovljeni IM
Wu	1997	Prospektivna, CC	119/138 muškarci	20 godina	IgG, IgA aKL	DA	Rizik pojave IM i mortaliteta vezanog za IM
Bili	2000	Prospektivna, follow-up	1150	2 godine	IgG i nizak IgM aKL	DA	Rizik za nastanak srčane smrti i nefatalnog IM
Brey	2001	Kohortna, CC	374/1360 muškarci	20 godina	IgG aKL	DA	Rizik budućeg IM kod muškaraca

Autor	Godina	Tip studije ^a	Ispitanici ^b	Period praćenja	aFL	Rizik	Predikcija/Povezanost
Greco	2009	Prospektivna, follow-up	215/129	2 godine	a β 2GPI, aoxLDL/ β 2GPI	DA	Prediktori težine KB i buduće revaskularizacije, okluzije stenta ili nove okluzije koronarne arterije
Sletnes	1992	Kohortna	597/158	3.2 godine	aKL	NE	Rizik nastanka ponovljenog IM i ukupnog mortaliteta
Tsakiris	1992	Follow-up	232	2 godine	aKL	NE	Uznapredovala KB
Phadke	1993	Follow-up	467/504	1 godina	aKL	NE	IM ili nestabilna angina
Raghavan	1993	Follow-up	111	8 nedelja	aKL	NE	Neposredni ishodi IM
Yilmaz	1994	Follow-up	76/22	22 meseca	aKL	NE	Manifestacije KB
Seijas	2001	Prospektivna, follow-up	25/35	6 meseci	aKL	NE	Ponovljeni IM
APASS	2004	Prospektivna, kohortna	1770	2 godine	LA, aKL	NE	IM

Autor	Godina	Tip studije ^a	Ispitanici ^b	Period praćenja	aFL	Rizik	Predikcija/Povezanost
Gurlek	2005	Follow-up	80	1 godina	aKL	NE	Ponovljeni IM, intrakardijalni tromb
Klemp	1988	CC	86/124		aKL	DA	IM, stabilna/nestabilna angina
Ferlazzo	1993	CC	60/40		aKL	DA	IM
Adler	1995	CC, mečovana	102/102		Multiple	DA	IM u mlađim godinama (<50 godina)
Farsi	1999	CC, mečovana	37/40		IgG a β 2GPI	DA	Nestabilna angina
Glueck	1999	CS	864/40		IgM aKL	DA	IM i/ili CABG i/ili PCI
Guler	2000	CC	68/43		aKL	DA	IM, tromb u levoj prtekometri i/ili levoj komori
Sherer	2001	CC	126/20		a) Multiple b) aKL	DA	a) prethodni IM, angina pektoris b) stenoze koronarnih arterija
Chandrashekhara	2003	CS*	302		IgG aKL	DA	Tromboza koronarnih arterija

Autor	Godina	Tip studije ^a	Ispitanici ^b	Period praćenja	aFL	Rizik	Predikcija/Povezanost
Dropinski	2003	CC, mečovana	50/50		aKL	DA	IM
Kelishadi	2003	CC	50/100		aKL	DA	Porodična prevremena ateroskleroza (IM)
Ranzolin	2004	CC	82/82		IgA aβ2GPI	DA	IM
Veres	2004	CC	111/50		IgA aβ2GPI	DA	KB
Meroni	2007	CC, mečovana	172/172 žene		IgG, IgM	DA	IM kod premenopausalnih žena
Mishra	2007	CC, mečovana	40/50		LA, aKL	DA	IM u mlađim godinama (<45 godina)
Urbanus	2009	CC, mečovana	203/637 žene		LA	DA	IM
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>							
Eber	1990	CC	64/10 muškarci		aKL	NE	KB, prethodni i/ili akutni IM
Limaye	1999	CC	66/31		IgG aKL, IgG aβ2GPI	NE	Koronarna stenoza (>50%)

Autor	Godina	Tip studije ^a	Ispitanici ^b	Period praćenja	aFL	Rizik	Predikcija/Povezanost
Singh	2001	CC, mečovana	24/21		LA, aKL	NE	IM
Roldan	2002	CC	62/23		Multiple	NE	IM u mlađim godinama (<45 godina)
Ucar	2008	CC	158/38		aKL	NE	KB

a β 2GPI - anti- β 2-glycoprotein I antitela | aKL - anti-kardiolipinska antitela | aoxLDL/ β 2GPI - antitela prema kompleksu oksidovanog lipoproteina niske gustine/ β 2GPI | aFL - antifosfolipidna antitela | aPT - anti-protrombinska antitela | KB - koronarna bolest | CC - slučajem kontrolisana (case-control) studija | CS - studija preseka (cross-sectional study) | CS* - nije jasno navedeno od strane autora | IgG (IgM, IgA) - imunoglobulini G (M, A) izotipa | LA - lupus antikoagulas | IM - infarkt miokarda | CABG - koronarni bajpas grafting | PCI - perkutana koronarna intervencija | Multiple - analizirana su tri ili više različitih aFL

a - Isprekidana linija razdvaja studije sa i bez utvrđenih korelacija. | **b** - Ispitanici (pacijenti naspram kontrola), tamo gde je pol definisan naznačeno je, tamo gde nije populacije su mešovite. | **c** - Navedeno je srednje vreme praćenja. | **d** - Istaknuta su samo aFL kod kojih je utvrđeno postojanje pozitivne povezanosti. Tamo gde nije nađena pozitivna korelacija navedena su sva analizirana aFL. Ukoliko nije drugačije navedeno, aKL su bila IgG, IgM, a β 2GPI su bila IgG, IgM i IgA.

Konačno, u nedavno objavljenoj publikaciji, Perez-Sanchez S. sa svojim saradnicima ukazuje na postojanje genetske predispozicije za pojavu kardiovaskularnih manifestacija u bolesnika sa AFS-om te da je prisustvo aKL IgG antite-
la nezavisan prediktor razvoja ateroskleroze i tromboze kod SLE bolesnika sa AFS-om⁽⁶⁸⁾.

U već spomenutom radu koji je predstavljao jednu od prvih analiza srpske kohorte AFS bolesnika, takođe smo utvrdili značajnu povezanost pojedinih kardiovaskularnih manifestacija sa prisustvom aKL klase IgG⁽⁴⁵⁾.

1.5. OSTALE KARDIOLOŠKE MANIFESTACIJE

Sagledavajući sve napred izneto sasvim je jasno da su kliničke manifestacije AFS-a brojne. One su u najvećoj meri posledica hiperkoagulabilnog stanja koje prati ovaj sindrom. Svaki organ može biti zahvaćen trombozom, te se AFS se može ispoljiti čitavom lepezom različitih kliničkih manifestacija: akušerskih, plućnih, renalnih, gastrointestinalnih, hematoloških, neuroloških, oftalmoloških i dermatoloških opisanih i u rezultatima naših istraživanja⁽⁶⁹⁾.

Kako se tromboza može javiti u bilo kom krvnom sudu i organu ona čini da, u sadejstvu sa prihvaćenim konceptom ubrzane ateroskleroze, kardiološke manifestacije u AFS-u budu brojne, kompleksne i veoma raznolike.

Tromboza sitnih krvnih sudova može da dovede do nastanka dilatativne kardiomiopatije uz redukciju sistolne funkcije leve komore i manifestacije srčane insuficijencije. Katwinkell je sa svojim saradnicima 1992. godine opisao slučaj mlade bolesnice (29 godina) sa PAFS-om i prisutnom dilatativnom kardiomiopatijom bez angiografski značajnih promena na epikardnim koronarnim arterijama, kod koje je endomiokardnom biopsijom dokazana multipla tromboza sitnih krvnih sudova⁽⁷⁰⁾. Mnogo pre ispoljavanja sistolne disfunkcije i morfoloških promena nastaju promene dijasolne funkcije leve komore srca koje su kod

AFS bolesnika u odnosu na zdrave kontrole potvrđene u malom broju studija. Prevalenca dijastolne disfunkcije u prospektivnoj studiji Pardos-Gea i saradnika na 53 APS bolesnika, iznosila je 22.6% ali bez signifikantne progresije tokom perioda praćenja⁽⁷¹⁾.

U ovom radu ali i u brojnim drugim, plućna hipertenzija, uslovljena mikrotrombozom plućnih arterija in situ te trombozom plućnih vena takođe je jedna je od istaknutih manifestacija AFS-a. Intramiokardna tromboza je retka kardiološka manifestacija AFS-a, često dijagnostikovana tek na autopsijskom materijalu⁽⁷²⁻⁷⁴⁾.

Nastanku arterijske hipertenzije u AFS-u pažnju je posvetio i sam Hughes u jednoj od svojih prvih publikacija. Maligna hipertenzija, bilateralna tromboza renalnih arterija, infarkt bubrega, tromboza abdominalne aorte samo su neki od najtežih scenarija opisanih kod AFS bolesnika, kako sa primarnim tako i sa sekundarnim oblikom⁽⁷⁵⁻⁷⁷⁾. “Bubrežna trombotična mikroangiopatija” je bila najčešći patohistološki nalaz, još jednom naglašavajući prisustvo promena na sitnim krvnim sudovima kod ovih bolesnika.

1.6. DIJAGNOZA I LEČENJE KARDIOLOŠKIH MANIFESTACIJA U AFS-U

Prihvatanje činjenice da je kardiovaskularni mortalitet AFS bolesnika nesrazmerno visok u odnosu na prisutnu prevalencu klasičnih aterosklerotskih faktora rizika čini da rana dijagnostika kardioloških manifestacija dobija izuzetan značaj. Većina savremenih studija AFS bolesnika usmerena je ka ispitivanju uspešnosti imidžing tehnika koje bi omogućile otkrivanje subkliničke ateroskleroze⁽⁷⁸⁾. Registrovanje endotelne disfunkcije putem merenja vazodilatacije brahijalne arterije uslovljene povećanim protokom krvi kao i merenje

debljine intime i medije na karotidnim arterijama (cIMT) predstavljaju jednostavne, neinvazivne metode koje su potvrđene kao sigurni pokazatelji progresije ateroskleroze⁽⁷⁹⁻⁸⁴⁾. U našoj skorašnjoj publikaciji pokazali smo da je prisustvo sekundarnog AFS-a u SLE bolesnika bilo povezano sa izraženijim cIMT promenama što je objašnjeno dodatnim autoimunskim teretom kod ovih bolesnika⁽⁸⁵⁾. Savremenim CT, NMR i PET tehnikama omogućena je još preciznija detekcija veličine i raširenosti promena na koronarnoj i perifernoj cirkulaciji⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾.

Transtorakalna ehokardiografija (TTE) predstavlja zlatni standard u dijagnozi valvularnih promena ali se metodom transezofagealne ehokardiografije (TEE) sa mnogo većom preciznošću može utvrditi njihovo prisustvo. Rezultati brojnih studija potvrdili su da su valvularne promene kod AFS bolesnika prisutne u još većoj prevalenci kada se umesto TTE primeni TEE pregled⁽⁸⁹⁾. Osnovni nedostatak TEE je njena invazivnost zbog čega se ne može primenjivati rutinski.

U 21. veku pristup lečenja bolesnika doveden je do nivoa mogućnosti primene genetske terapije. Svedoci smo razvoja regenerativne medicine i novih modaliteta lečenja pluripotentnim matičnim ćelijama koje omogućavaju potpunu regeneraciju oštećenih odnosno obolelih organa. S druge strane, sagledavanje bolesnika kao jedinstvenog i neponovljivog sklopa u eri “*evidence based medicine*”, tj. medicine zasnovane na rezultatima velikih multicentričnih randomizovanih studija izgleda kao nedostižan cilj. Kardiolozi u lečenju bolesnika sa autoimunim oboljenjima su do sada bili zaduženi za lečenje onih sa već ispoljenim kardiovaskularnim manifestacijama sa minimalnim ili bez ikakvog uticaja na prevenciju nastanka istih.

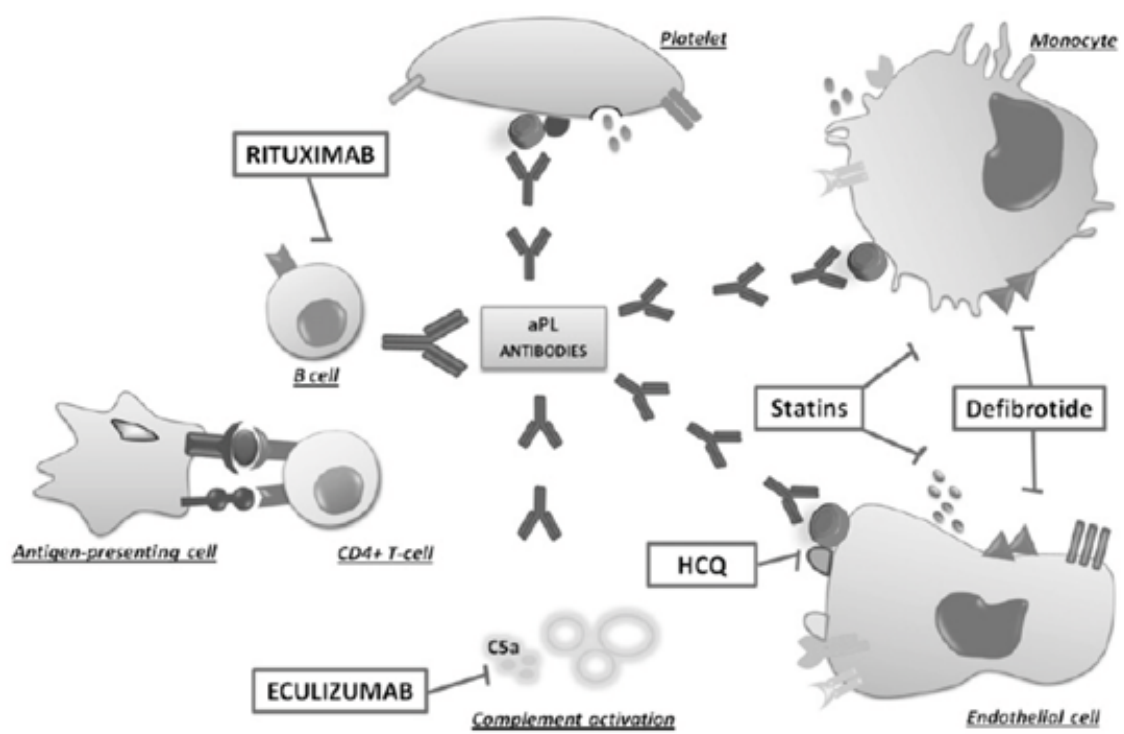
Reumatolozi u lečenju bolesnika sa AFS-om primenjuju individualni pristup. U zavisnosti od trenutnog kliničkog statusa, kao i od podataka o postojanju tromboembolijskog događaja u ličnoj anamnezi, primenjuje se aktivni ili profilaktički tretman⁽⁹⁰⁻⁹²⁾. Cilj profilaktičkog lečenja je sprečavanje novog neželjenog kliničkog događaja (nove tromboze ili sponatnog pobačaja). Osnovni princip je eliminisati druge faktore rizika koji doprinose razvoju protrombotičkog stanja kao što su pušenje, hipertenzija, hiperlipidemija, primena oral-

nih kontraceptiva i dr. Aspirin (primenjen u niskim dozama) je našao široku primenu, ali efikasnost ovakvog davanja u primarnoj prevenciji nije dokazana. Kod pacijenata koji boluju od SLE korisna je primena hidroksihlorokina (poseduje antitrombotička svojstva)⁽⁹³⁾.

Od koristi je i primena statina, naročito kod pacijenata sa hiperlipidemijom⁽⁹⁴⁾. Poslednjih godina je pokazano da statini mogu ostvarivati i značajne nelipidne, pleiotropne efekte na nivou krvnog suda, sprečavajući razvoj nekih od opasnih zapaljenskih, imunološki posredovanih ili fibrinoliznih aterogenih poremećaja. Osim snažnog uticaja na sniženje produkcije aterogenih proizvoda metabolizma lipida, tretman statinima ima brojne holesterol-nezavisne vaskularne efekte. Prvenstveno se to odnosi na poboljšanje endotelne funkcije i modulaciju inflamatornog i imunog odgovora sa delimičnim poboljšanjem fibrinogenne aktivnosti, što logično zahteva uvođenje statina u redovan protokol terapije bolesnika sa AFS-om⁽⁹⁵⁾.

U slučaju kliničkog ispoljavanja vaskularnih tromboza primenjuje se aktivno lečenje u vidu primene antikoagulantne terapije nefrakcionisanim heparinom ili heparinom male molekulske težine u kombinaciji sa oralnim antikoagulansima⁽⁹⁶⁾.

U toku su brojne studije kojima se ispituje efikasnost novih bioloških lekova kojima bi se sprovodila terapija AFS-a a samim tim i sprovodila redukcija kardiovaskularnog rizika (Slika 3)⁽⁹⁷⁻¹⁰⁰⁾. Na 14. Internacionalnom aFL kongresu održanom u septembru 2013. godine, formiran je "*The APS Treatment Trends Task Force*" sa ciljem analize i primene novih modaliteta lečenja ovih bolesnika⁽¹⁰¹⁾.



Slika 3. Terapijski principi u AFS-u.

2. CILJ RADA

Ciljevi ove studije bili su:

- 1) Da se odredi učestalost kardiovaskularnih događaja (uključujući valvularne promene, trombozu srca i koronarnu bolest) kod bolesnika sa primarnim i sekundarnim AFS i izvrši uporedna analiza rezultata između ovih grupa;
- 2) Da se odredi da li postoji korelacija između nivoa laboratorijskih pokazatelja antifosfolipidnog sindroma i pojave određenih kardiovaskularnih događaja;
- 3) Da se ustanovi da li neki od laboratorijskih pokazatelja antifosfolipidnog sindroma ima potencijalni prediktivni značaj za nastanak kardiovaskularnih događaja

3. BOLESNICI I METODOLOGIJA ISPITIVANJA

Ova studija je obuhvatila 181 bolesnika sa AFS-om bele rase (prosečne starosti 48.69 ± 13.16 godina), 159 žena (87.8%) i 22 muškaraca (12.2%), koji su konsekutivno uključivani u studiju u periodu od 1.10.2011. do 1.10.2013. godine u Kliničko bolničkom centru “Bežanijska kosa”. Selekcija bolesnika sa AFS je izvršena od strane reumatologa KBC “Bežanijska kosa”. Dijagnoza AFS-a je postavljena u skladu sa revidiranim Sidnejskim kriterijumima (laboratorijskim i kliničkim) iz 2006. godine⁽¹⁰²⁾. Dijagnoza sistemskog eritemskog lupusa u okviru kojeg se analizira postojanje sekundarnog AFS, postavljena je prema revidiranim ARA (American College of Rheumatology) kriterijumima⁽¹⁰³⁾, a aktivnost bolesti je u momentu uključivanja u studiju procenjena na osnovu SLEDAI skora⁽¹⁰⁴⁾. Svi pacijenti su bili na adekvatnoj terapiji u skladu sa aktivnošću bolesti. Svi bolesnici sa SAFS nalazili su se na terapiji glikokortikoidima.

Ispitanici su podeljeni u 2 grupe:

- Grupa 1: 101 bolesnik sa PAFS;
- Grupa 2: 80 bolesnika sa sekundarnim AFS u sklopu SEL.

Broj ispitanika po grupama određen je na osnovu nasumično očekivanog broja osoba sa dijagnozama od interesa koji se u 3-godišnjem periodu javljaju na pregled u KBC “Bežanijska kosa”.

Kriterijumi za uključivanje u studiju:

- Bolesnici sa dokazanim AFS-om (primarnim ili sekundarnim)

Kriterijumi za isključivanje iz studije:

- Bolesnici sa primarnim ili sekundarnim AFS koji ne potpišu Informisani pristanak, odnosno odbiju učešće u studiji.

Studija ispunjava etičke kriterijume poslednje Helsinške deklaracije (Edinburgh, 2000) i odobrena je od strane lokalnog etičkog odbora.

3.1. KLINIČKI PREGLED

Klinička obrada bolesnika je obuhvatila fizikalni pregled, EKG, 24h HOLTER monitoring EKG-a a određenoj grupi ispitanika (tamo gde postoje indikacije za isti) i test fizičkim opterećenjem. Bolesnici sa dokazanom ishemijskom miokarda bi se upućivali na koronarografiju. Svim bolesnicima je učinjen transtorakalni ehokardiografski pregled, ultrazvučni pregled karotidnih arterija i protokom izazvana dilatacija brahijalne arterije radi procene funkcije endotela. Tokom kliničkog pregleda utvrđena je prisutnost standardnih faktora rizika za aterosklerozu.

3.1.1. Klasični faktori rizika za aterosklerozu

Hereditet kada je reč o kardiovaskularnim oboljenjima je definisan kao pojava infarkta miokarda, moždanog udara, periferne vaskularne bolesti ili iznenadne srčane smrti kod člana porodice pre 65 godine života za muškarce odnosno pre 55. godine života kod žena. Hipertenzija je definisana kao sistolni krvni pritisak veći od 140 mmHg i/ili dijastolni krvni pritisak veći od 90mmHg zabeležen na dve ili više konsektivnih pregleda, a pre započinjanja antihipertenzivne terapije. Telesna težina i visina su iskorišćene za određivanje in-

deksa telesne mase (engl. *body mass index* - BMI) prema formuli Adolphe Queteleta (visina/težina²). Normalna vrednost BMI je bila ispod 26 kg/m², na prekomernu telesnu težinu je ukazivala vrednost BMI 26-30 kg/m² a ukoliko je BMI iznosio iznad 30 kg/m² bolesnici su smatrani gojaznim. Diabetes mellitus je dijagnostikovao od strane endokrinologa⁽¹⁰⁵⁾. Hiperholesterolemija je definirana kao vrednost ukupnog holesterola iznad 5.2 mmol/l na dve ili više uzastopnih merenja ili se bolesnik već nalazi na terapiji lekovima za snižavanje lipida.

3.1.2. Transtorakalni ehokardiografski pregled

Transtorakalni ehokardiografski pregled je učinjen u levom bočnom položaju na komercijalnom ultrazvučnom aparatu (Vivid VII, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) korišćenjem 3S-RS (3.5MHz) ultrazvučne sonde. Svi pregledi su učinjeni od strane iskusnog kardiologa koji nije bio upoznat sa dijagnozom bolesnika. Rađeni su M-mod, 2D ehokardiogram i Doppler protoci na mitralnom, trikuspidnom ušću, aorti i arteriji pulmonalis, uz korišćenje sekundarnog harmonik imaginga radi bolje vizualizacije ivica endokarda. Pregled je obavljen iz standardnih preseka: parasternalni uzdužni presek, parasternalni poprečni presek u nivou mitralnog otvora, u visini papilarnih mišića i vrha, apikalni presek sa dve srčane šupljine i apikalni uzdužni presek.

Iz parasternalnog uzdužnog preseka dvodimenzionalnom i jednodimenzionalnom tehnikom a prema preporukama Američkog udruženja za ehokardiografiju (ASE), merene su dimenzije srčanih šupljina: dijametar aorte, dimenzije leve prekomore (LP), endsistolni dijametar leve komore (EDDLK), endsistolni dijametar leve komore (ESDLK), debljina interventrikularnog septuma i zadnjeg zida u dijastoli (IVSd, PWd) i enddijastolnidijametar desne komore (DK). Sva merenja učinjena su u skladu sa važećim preporukama⁽¹⁰⁶⁾.

Po preporuci Američkog i Evropskog udruženja za ehokardiografiju po Simpsonovoj metodi određivani su endodijastolni i endsistolni volumen leve komore (EDVLK i ESVLK) i ejekciona frakcija leve komore (EFLK). Normalnom sistolnom funkcijom leve komore smatrana je EFLK \geq 55%. Frakcija unu-

trašnjeg skraćenja leve komore (FS) je dobijena iz formule ($FS = EDDLK - ESDLK \times 100$).

Masa leve komore je izračunata na osnovu enddiastolnih dimenzija leve komore i debljine septuma i zadnjeg zida u diastoli po formuli Deveroa i Rajčeka prema Pen konvenciji ($masa\ leve\ komore = 1.04 \times (EDDLK + PWd + IVSDd)^3 - (ESDLK)^3 - 13.6g$), a zatim korigovana površinom tela ($BSA - body\ surface\ area$). Normalna gornja vrednost indeksa mase leve komore (MLKI) za muškarce iznosila je za muškarce $134\ g/m^2$, a za žene $110\ g/m^2$.

Tabela 4. Referentne vrednosti dijametara, mase i volumena leve komore.

Parametar	Normalne vrednosti
EDD LK (cm)	3.9-5.3 za žene, 4.2-5.9 za muškarce
EDV LK (ml)	56-104 za žene, 67-155 za muškarce
ESVLK (ml)	19-49 za žene, 22-58 za muškarce
EF	$\geq 55\%$
FS	28-42
MLKI	≤ 110 za žene, ≤ 134 za muškarce

Merenjem pulsno Doppler protoka na nivou mitralne valvule u apikalnom četvorošupljinskom preseku određivane su brzine utoka krvi u levu komoru. Brzina ranog diastolnog protoka (E talas), brzina kasnog diastolnog punjenja (A talas), E/A odnos i vreme deceleracije (DT) mereni su u tri uzastupna srčana ciklusa. Izovolumetrijsko vreme relaksacije (IVRT) određivano je na osnovu brzine protoka izlaznog trakta LK i parametara mitralnog protoka. Postojanje diastolne disfunkcije određivano je u skladu sa preporukama Evropskog udruženja kardiologa⁽¹⁰⁹⁾.

Tabela 5. Normalne vrednosti parametara transmitralnog protoka merenih pulsni Dopplerom

Parametar	Starost ≤ 41	Starost ≥ 41
E (m/s)	0.76±0.19	0.63±0.11
A (m/s)	0.76±0.19	0.52±0.9
E/A (odnos)	1-2	1.3±0.3
DCT (ms)	166±14	184±24
IVRT (ms)	51-83	73-101

Na osnovu parametara protoka na trikuspidnoj valvuli u određenoj grupi bolesnika vršena je i indirektna procena postojanja plućne hipertenzije⁽¹⁰⁸⁾.

Na osnovu Doppler parametara protoka na valvularnim ušćima određivano je prisustvo kao i stepen težine valvularnih disfunkcija na svim ušćima. Disfunkcionalnost valvula u vidu prisustva regurgitacije toka krvi gradirana je u skladu sa važećim preporukama (od 1 do 3-4+).

Na osnovu dobijenih ehokardiografskih parametara kod bolesnika uključenih u ovu studiju procenjivano je postojanje sistolne i dijasolne funkcije leve komore, dilatacije levih i desnih srčanih šupljina, difunkcije valvula, zadebljanja valvularnih listića (koje nije u skladu sa starosnom dobi ispitanika), prisustva aneurizme, intrakardijalnog tromba i promena na perikardu kao i postojanja plućne hipertenzije.

Tabela 6. Parametri stepena dijasolne disfunkcije leve komore.

Parametri	normalan	I stepen	II stepen	III stepen
E/A (odnos)	1-2	<1	0.8-1.5	≥2

Parametri	normalan	I stepen	II stepen	III stepen
DCT (ms)	150-200	≥240	>240	<160
IVRT (ms)	60-95	≥100	≥100	≤80

3.1.3. Procena endotelne funkcije merenjem protokom izazvane dilatacije brahijalne arterije (FMD)

Procena endotelne funkcije je rađena prema metodi koju je prvi put opisao Celermajer i saradnici⁽¹⁰⁹⁾. Sva merenja su rađena između 13 i 15 h. Bolesnici su ležali u tihoj, klimatizovanoj sobi 10 minuta pre početka ispitivanja. Dijametar brahijalne arterije je meren linearnom sondom visoke rezolucije od 7.0 MHz opremljenom pulsni kolor doplerom od 4 MHz za merenje protoka (Acuson, Sequoya 216). Merenja su vršena na 2 do 15 cm iznad antekubitalne fose, uzimajući zapise koji se poklapaju sa R zupcem na EKG-u. U cilju stvaranja hiperemijskog stimulusa manžetna za merenje krvnog pritiska je stavljena na podlakticu nedominantne ruke, sa inflacijom pritiska na vrednosti za 50 mmHg veće od vrednosti sistolnog pritiska kako bi se prekinuo protok kroz arteriju u trajanju od 5 minuta. Drugo merenje je vršeno 60 do 80 sekundi od otpuštanja manžetne kako bi se procenila endotel zavisna vazodilatacija brahijalne arterije (FMD). Treće merenje je vršeno nakon 10 minuta odmora, a poslednje 3-4 minuta od sublingvalne primene 0.4 mg nitroglicerina kako bi se utvrdila endotel nezavisna vazodilatacija (NMD). Za svako merenje računata je srednja vrednost dobijena iz najmanje tri srčana ciklusa. FMD i NMD su računati kao procenat promene dijametra brahijalne arterije u odnosu na bazalni dijametar. Pregled je vršen od strane istog iskusnog operatora koji nije bio upoznat sa dijagnozom ispitanika. Prema rezultatima različitih istraživanja u našoj studiji smo kao normalnu vrednost dilatacije brahijalne arterije koristili >5% i prema njoj podelili bolesnike na grupe sa i bez endotelne disfunkcije.

3.1.4. Ultrazvučni pregled karotidnih arterija

Ultrazvučni pregled karotidnih arterija, kako zajedničkih tako i unutrašnjih učinjen je linearnom sondom visoke rezolucije od 7.0 MHz opremljenom pulsniim kolor doplerom od 4 MHz za merenje protoka (Acuson, Sequoya 216). Karotidne arterije su vizuelizovane iz dva lateralna i jednog transverzalnog preseka. Pacijenti su bili u ležećem položaju sa ekstenzijom i rotacijom glave pod uglom od 45 stepeni na suprotnu stranu od pregledane arterije. Pregledane su leva i desna zajednička karotidna arterija (1 cm proksimalno od bifurkacije), leva i desna karotidna bifurkacija i leva i desna unutrašnja karotidna arterija (1–2 cm distalno od račve)⁽¹¹⁰⁾.

Debljina intima medije je merena od prvog intraluminalnog ehoa do zadnjeg zida iz M-mod preseka sa uvećanjem regiona od interesa (RES funkcija aparata) tri puta uzastopno radi smanjenja intra-observer varijabilnosti. Iz ta tri merenja je izračunat prosek koji je korišćen za analize. Kao kontrola merenja je urađeno i merenje iz 2D slike. Postojanje povećane debljina IMT koje nije bilo u skladu sa životnom dobi definisano je u skladu sa važećim preporukama⁽¹¹¹⁾. Granična vrednost debljine IMT karotidnih arterija iznad koje smo smatrali da je prisutan plak u našoj studiji iznosila je 1.1 mm.

Pregled je vršen od strane istog iskusnog operatora koji nije bio upoznat sa dijagnozom ispitanika.

Tabela 7. Normalne vrednosti debljine IMT karotidnih arterija.

Starost	<30 godina	30-50 godina	>50 godina
Žene	<0.50 mm	<0.65 mm	<0.70 mm
Muškarci	<0.55 mm	<0.70 mm	<0.80 mm

3.1.5. 24-h HOLTER monitoring EKG-a

Dvadesetčetvoročasovnim Holter monitoringom EKG-a analizirana je prosečna, maksimalna i minimalna frekvenca kao i postojanje ventrikularnih i supraventrikularnih poremećaja ritma i poremećaja provođenja (blok grane ili poremećaj provođenja na nivou AV čvora). Sprovedena je i analiza parametara RR varijabiliteta (HRV) tokom 24h u cilju detekcije bolesnika pod povećanim rizikom za nastanak malignih poremećaja ritma i naprasne srčane smrti. HRV analiza učinjena u "Biosensors" programu a u analizi su korišćeni tehnički adekvatni zapisi bolesnika sa manje od 10% ekstrasistola. Analiza vremenskog domena obuhvatila je određivanje srednje vrednosti SDANN (standardna devijacija prosečnih NN intervala - msec) i RMSSD (kvadratni koren srednje vrednosti sume kvadrata razlike sukcesivnih NN intervala - msec). Varijabilnost iz frekventnog domena učinjena je korišćenjem metode brze Furijeove transformacije. Spektar HRV snage podeljen je na nisko frekventni (LF) 0.04–0.15 Hz i visokofrekventni (HF) 0.15–0.40 Hz. Analiza HRV parametara učinjena je u skladu sa važećim preporukama⁽¹¹²⁾.

Tabela 8. Referentne vrednosti HRV parametara.

Parametar HRV	Normalne vrednosti
SDANN (msec)	127±35
rMSSD (msec)	27±12
LF	54±4
HF	29±3
LF/HF	1.5-2.0

3.2. LABORATORIJSKE ANALIZE

Svim bolesnicima učinjene su laboratorijske analize krvi radi detekcije antifosfolipidnih antitela (aFL), kao i rutinske biohemijske analize krvi i kompletna krvna slika. Ukupni holesterol i njegove frakcije: lipoprotein niske gustine (engl. *low-density lipoprotein* - LDL), lipoprotein velike gustine (engl. *high-density lipoprotein* - HDL), non-HDL i trigliceridi određivani su u naše uzorcima krvi korišćenjem standardnih laboratorijskih testova. Određivani su i sledeći aterogeni indeksi: faktor rizika ateroskleroze iz odnosa ukupnog holesterola i HDL holesterola i indeks ateroskleroze kao odnos LDL i HDL holesterola. Normalne vrednosti lipida i navedenih aterogenih indeksa usklađene su sa važećim preporukama⁽¹¹³⁾.

Sva imunološka ispitivanja su rađena u Imunološkoj laboratoriji KBC "Bežanijska kosa".

Lupus antikoagulans (LA) je detektovan koagulacionim testovima u kojima LA antitela produžavaju koagulaciono vreme zavisno od fosfolipida:

- a) testom kojim se ispituje zajednički put koagulacije: koagulaciono vreme sa razblaženim Raselovim zmijskim otrovom (engl. *Diluted Russell's Viper Venom Test* - DRVVT). U praksi je najčešće označeno kao LAC. Izvodi se u dva koraka: preliminarni LAC (LAC screen) i potvrdni LAC (LAC confirm). U preliminarnom LAC testu ispitivanom serumu se dodaje reagens koji je siromašan fosfolipidima i u tim uslovima aFL se vezuju za fosfolipide i proteine odgovorne za koagulaciju, tako da je vreme koagulacije produženo u odnosu na normalni kontrolni serum. Ako je ovo vreme produženo za više od 20% u odnosu na kontrolu (relativni odnos >1,2) prelazi se na drugi korak tokom kojeg se izvodi potvrdni LAC test. U ovom testu se koristi reagens bogat fosfolipidima koji se prethodno dodaje ispitivanom serumu, tako da se neutrališu prisutna aFL i time omogućuje normali-

zaciju koagulacionog procesa, odnosno, skraćuje koagulaciono vreme. Klinički značajnim smatra se odnos preliminarni LAC/potvrđni LAC veći od 1,2.

- b) testovima kojima se ispituje unutrašnji put koagulacije: kaolinsko koagulaciono vreme (KCT) i silika koagulaciono vreme (SCT)⁽¹¹⁴⁾.
- c) LA nije određivan ukoliko su pacijenti bili na antikoagulantnoj terapiji.

Antikardiolipinska (aKL: IgG/IgM) i anti- β 2glycoprotein I (β 2GPI: IgG/IgM) antitela određivana su ELISA testom (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*) i izražena u GPL ili fosfolipidnim (MPL) jedinicama (GPL-U i MPL-U). U skladu sa revidiranim laboratorijskim kriterijuma za dijagnozu AFS-a analiza aFL je ponovljena u razmaku od najmanje 12 nedelja⁽¹¹⁵⁾. Antinuklearna antitela (ANA) određena su testom indirektno imunofluorescencije na mišjoj jetri i HEp-2 ćelijskom supstratu. Anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA) antitela određeni su ELISA testom (ELISA, Binding Site). Anti Ro i La antitela (SS-A i SS-B) su određivana ImmunoCAP metodom.

Bolesnici su podeljeni u grupe sa niskim (11-40), srednjim (41-99) i visokim titrom aFL (≥ 100).

Svi AFS pacijenti su klasifikovani u sledeće kategorije:

- a) **kategorija I** - kada je prisutno više od jednog laboratorijskog kriterijuma u bilo kojoj kombinaciji,
- b) **kategorija IIa** - kada je prisutan samo LA,
- c) **kategorija IIb** - kada su prisutna samo antikardiolipinska antitela (aKL), i
- d) **kategorija IIc** - kada su prisutna samo anti- β 2 glycoprotein-I antitela (anti- β 2GPI)⁽¹¹⁶⁾.

3.3. NOVONASTALI KARDIOVASKULARNI DOGAĐAJI

Svi bolesnici su praćeni do kraja studije s ciljem utvrđivanja učestalosti kardiovaskularnih događaja. Analizirana je pojava skupa neželjenih velikih kardiovaskularnih događaja (MACE – *major adverse cardiovascular events*) sastavljenog od pojave novog infarkta miokarda (IM), cerebrovaskularnog insul-ta (CVI), hospitalizacije zbog srčanih smetnji, pojave srčane insuficijencije te smrtnog ishoda zbog kardiovaskularnog uzroka unutar godinu dana od uključivanja AFS bolesnika u studiju

3.4. STATISTIČKA ANALIZA

U ovoj studiji korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode. Od deskriptivnih korišćeni su:

-apsolutni i relativni brojevi (n,%)

-mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana) i

-mere disperzije (standardna devijacijal, interval varijacije).

Od analitičkih statističkih metoda, korišćeni su testovi razlike i analiza povezanosti. Testovi razlike korišćeni u ovoj studiji su:

-parametarski (t test)

-neparametarski (Mann-Whitney U test, Hi-kvadrat test).

U analizi povezanosti korišćena je:

-Spirmanova korelaciona analiza i

-Binarna logistička regresija.

Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Svi podaci obrađeni su u SPSS 20.0 (IBM korporacija) softverskom paketu. Signifikantnost od 0.05 uzeta je kao vrednost za odbacivanje nulte hipoteze.

4. REZULTATI

4.1. UPOREDNA ANALIZA ISPITIVANIH GRUPA BOLESNIKA

4.1.1. Opšte karakteristike ispitivanih grupa bolesnika

Ova studija je obuhvatila 181 bolesnika sa AFS-om bele rase (prosečne starosti 48.69 ± 13.16 godina), 159 žena (87.8%) i 22 muškaraca (12.2%), koji su konsekutivno uključivani u studiju u periodu od 01.10.2011. godine do 01.10.2013. godine u Kliničko bolničkom centru “Bežanijska kosa”. Pacijenti su podeľjeni u dve grupe: 101 bolesnik je bio sa dijagnozom PAFS, a 80 sa dijagnozom SAFS (SLE).

Demografske karakteristike i zastupljenost tradicionalnih faktora rizika ateroskleroze u ispitivanih bolesnika prikazane su tabelarno i grafički (tabela 9, grafikoni 1-4).

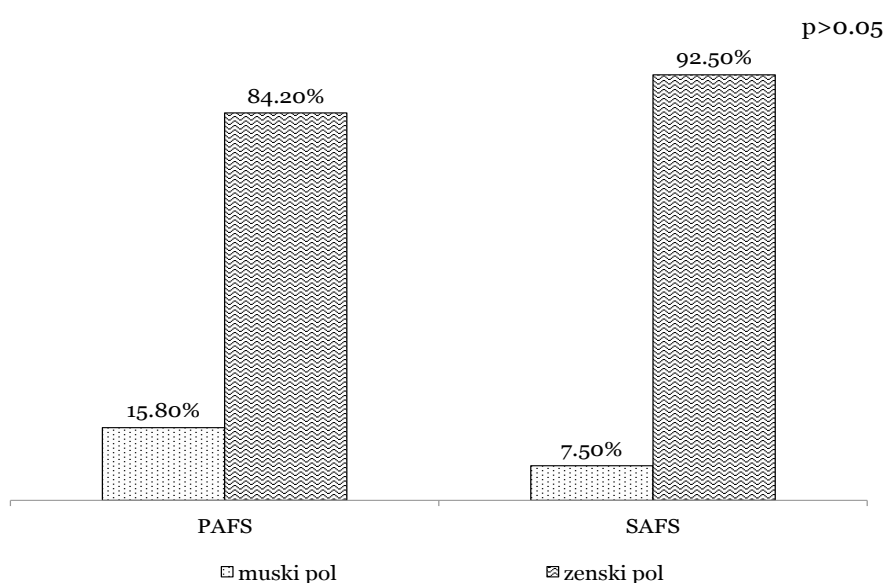
Tabela 9. Demografske karakteristike i prisustvo aterosklerotskih faktora rizika u ispitivanim grupama bolesnika.

Obeležje	PAFS N=101	SAFS N=80	p
Starost (godine)	47.70 ± 13.156	49.94 ± 13.138	0.983
Pol (muški/ženski)	16/85 (15.8%/84.2%)	6/94 (7.5%/92.5%)	0.088
BMI (kg/m ²)	25.57 ± 4.58	25.65 ± 4.77	0.903
Hipertenzija	34 (33.7%)	24 (30.0%)	0.600
Dijabetes	9 (8.9%)	7 (8.8%)	0.970

Obeležje	PAFS N=101	SAFS N=80	p
Pušenje	28 (27.7%)	13 (16.2%)	0.067
Hipotireoza	4 (4.0%)	1 (1.2%)	0.385
Hiperlipoproteinemija	35 (34.7%)	21 (26.2%)	0.224
Hereditet	27 (26.7%)	25 (31.2%)	0.505
Menopauza	33 (32.7%)	44 (55.0%)	0.550

*BMI - body mass index

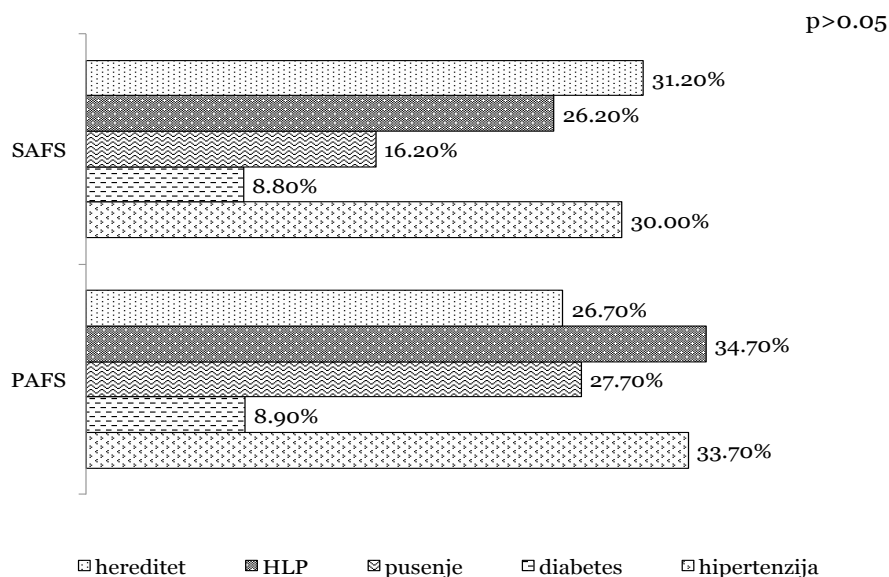
Bolesnici sa PAFS i SAFS se nisu međusobno značajno razlikovali kada je reč o polu, starosti kao i prevalenci tradicionalnih aterosklerotskih faktora rizika. U grupi bolesnika sa PAFS bilo je 84.2% a u SAFS grupi 92.5% žena što je grafički prikazano u grafikonu 1.



Grafikon 1. Distribucija bolesnika prema polu.

Kada je reč o tradicionalnim aterosklerotskim faktorima rizika, zastupljenost istih je bila manja od 40%. Interesantno je da je pušenje kao ne samo

faktor rizika ateroskleroze već i faktor sa poznatim prokoagulantnim efektom zastupljen sa 27.7% u grupi bolesnica sa PAFS i 16.20% bolesnica sa SAFS (grafikon 2).



Grafikon 2. Distribucija bolesnika prema tradicionalnim faktorima rizika.

Analizirane su vrednosti laboratorijskih pokazatelja (glikemije i lipidograma) u ispitivanim grupama bolesnika. Razlike među ispitivanim grupama bolesnika u vrednostima ovih laboratorijskih pokazatelja nisu bile statistički značajne što je i prikazano u tabeli 10.

Tabela 10. Vrednosti glikemije i lipidnih frakcija u ispitivanim grupama bolesnika.

Obeležje	PAFS N=101	SAFS N=80	p vrednost
Glikemija (mmol/l)	5.04±0.57	4.90±0.80	0.159
Trig (mmol/l)	1.25±1.02	1.27±0.50	0.550
Uk. holesterol (mmol/l)	5.26±1.08	5.33±0.92	0.665

Obeležje	PAFS N=101	SAFS N=80	p vrednost
HDL (mmol/l)	1.48±0.39	1.52±0.39	0.516
LDL (mmol/l)	3.25±0.96	3.22±0.87	0.947
nonHDL (mmol/l)	3.76±0.99	3.8±0.93	0.803
frizika	3.80±1.23	3.71±1.08	0.578
Indeks ateroskleroze	2.38±1.00	2.27±0.90	0.466

Uporedili smo učestalost kliničkih manifestacija AFS u našoj kohorti. U bolesnika sa SAFS sa visokom statističkom značajnošću su češće dijagnostikovane arterijske tromboze. U PAFS grupi dominirala je akušerska patologija. Prosečna dužina trajanja osnovne bolesti u momentu uključivanja bolesnika u ovu studiju je u PAFS grupi iznosila 4.39±2.60 godine a u SAFS grupi bolest je trajala nešto duže a razlika nije bila statistički značajna. Kod jednog bolesnika sa PAFS (1.0%) i 4 bolesnika sa SAFS (5.0%) došlo je do ispoljavanja najtežeg oblika AFS - KAFS. Rezultati su prikazani u tabeli 11.

Tabela 11. Kliničke karakteristike ispitivanih grupa bolesnika.

Obeležje	PAFS N=101	SAFS N=80	p vrednost
Dužina trajanja AFS (godine)	4.39±2.60	5.24±3.34	0.054
Akušerski AFS	67 (78.8%)	47 (64.4%)	0.044*
Tromboze	58 (50.9%)	56 (49.1%)	0.082
Arterijske tromboze	32 (31.7%)	45 (56.2%)	0.001**
Venske tromboze	39 (38.6%)	27 (33.8%)	0.500
KAFS	1 (1.0%)	4 (5.0%)	0.172

* p<0.05 | ** p<0.01

Prosečno trajanje SLE u grupi bolesnika sa SAFS iznosilo je 8.18 ± 5.65 godina. Prosečna vrednost SLEDAI skora iznosila je 8.84 ± 5.25 a dužina trajanja terapije kortikosteroidima 6.54 ± 5.89 godina. 50.0% bolesnika je u nekom periodu svoje bolesti bilo na terapiji ciklofosfamidom. Rezultati su prikazani u tabeli 12.

Tabela 12. Posebne kliničke karakteristike SLE bolesnika.

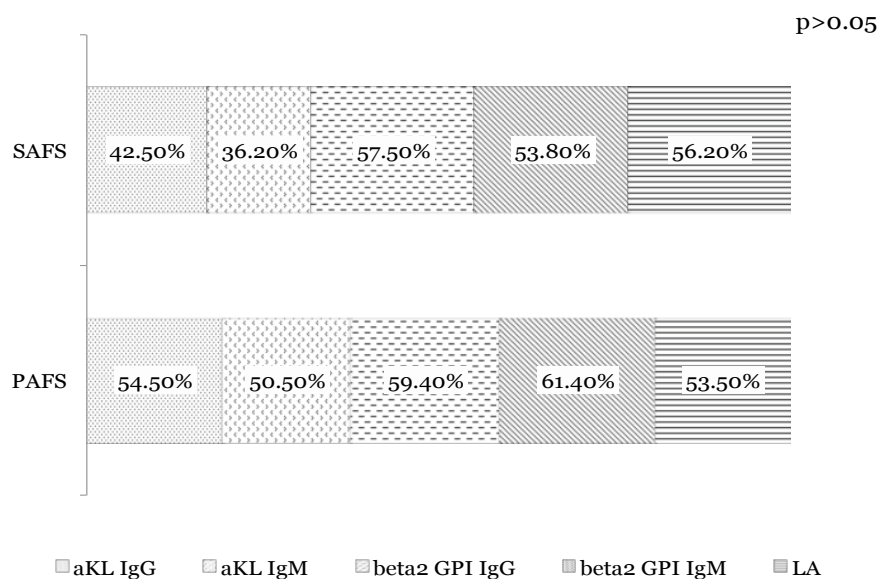
Obeležje	SAFS N=80
Dužina trajanja kortikoTh	6.54 ± 5.89
Terapija ciklofosfamidom	40 (50.0%)
Trajanje SLE (godine)	8.18 ± 5.65
SLEDAI	8.84 ± 5.25

Osim rekurentnih tromboza, prisustvo aFL je jedan od kriterijuma dijagnoze AFS. Analizirali smo prisustvo pojedinih aFL u SAFS i PAFS grupama. U PAFS grupi zastupljenost pojedinih tipova aFL je bila slična. U SAFS grupi bolesnika dominiralo je prisustvo aKL IgM At. Razlike u prisustvu pojedinih aFL u bolesnika sa PAFS i SAFS nisu bile statistički značajne. Rezultati su prikazani u tabeli 13 i grafikonu 3.

Tabela 13. Zastupljenost pojedinih aFL u ispitivanim grupama bolesnika.

aFL	PAFS N=101	SAFS N=80	p vrednost
LA	47 (46.5%)	35 (43.8%)	0.709
aKL IgG	46 (45.5%)	46 (57.5%)	0.110
aKL IgM	50 (49.5%)	51 (63.8%)	0.055

aFL	PAFS N=101	SAFS N=80	p vrednost
anti β 2 GPI IgG	41 (40.6%)	34 (42.5%)	0.796
anti β 2 GPI IgM	39 (38.6%)	37 (46.2%)	0.301



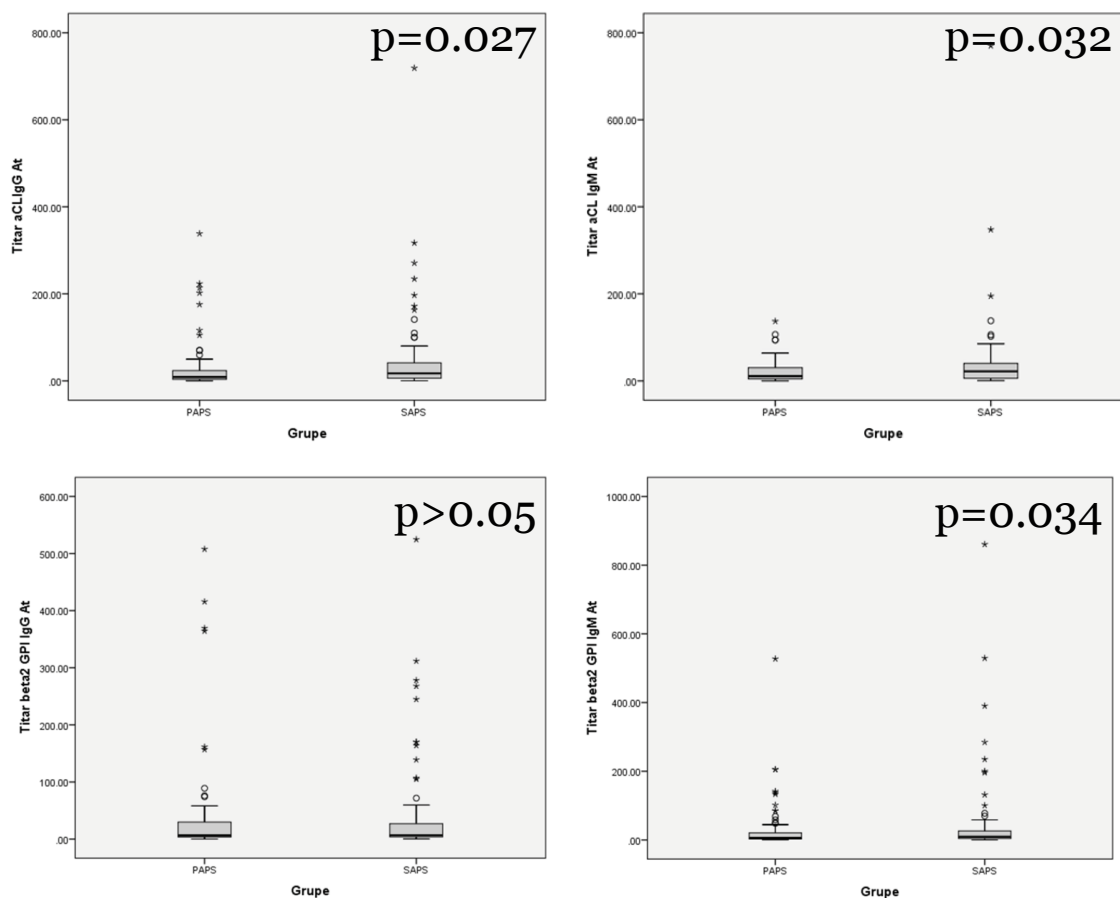
Grafikon 3. Zastupljenost pojedinih aFL u ispitivanim grupama bolesnika.

Analizom vrednosti titra pojedinih aFL dobijene su značajne razlike za sva aFL izuzev titra anti β 2 GPI IgG. U bolesnika sa SAFS titrovi aFL su bili značajno viši i rezultati su prikazani u tabeli 14 i grafikonu 4.

Tabela 14. Prosečne vrednosti titrova aFL u ispitivanim grupama bolesnika.

Obeležje	Grupe	N	Mean	Std. Dev.	Median	Min.	Max.	P vrednost
Titar aKLIgG	PAFS	101	27.1762	52.46050	9.0000	.00	338.50	0.027*
	SAFS	80	47.7874	97.97407	17.3750	.30	718.90	
	Total	181	36.2861	76.46674	11.0000	.00	718.90	
Titar aKL IgM	PAFS	101	20.0344	24.07823	10.9000	.00	137.10	0.032*
	SAFS	80	41.9225	95.59637	21.9500	.60	770.20	
	Total	181	29.7087	66.72155	13.6000	.00	770.20	
Titar anti β 2 GPI IgG	PAFS	101	33.9435	83.01131	6.3000	.00	507.70	0.525
	SAFS	80	42.0450	86.54407	6.8000	.20	524.60	
	Total	181	37.5243	84.44978	6.7000	.00	524.60	
Titar anti β 2 GPI IgM	PAFS	101	26.0040	63.47106	5.3000	.00	527.20	0.034*
	SAFS	80	49.6620	125.95530	9.4500	.20	860.60	
	Total	181	36.4606	96.64245	6.7000	.00	860.60	

* p<0.05 | ** p<0.01

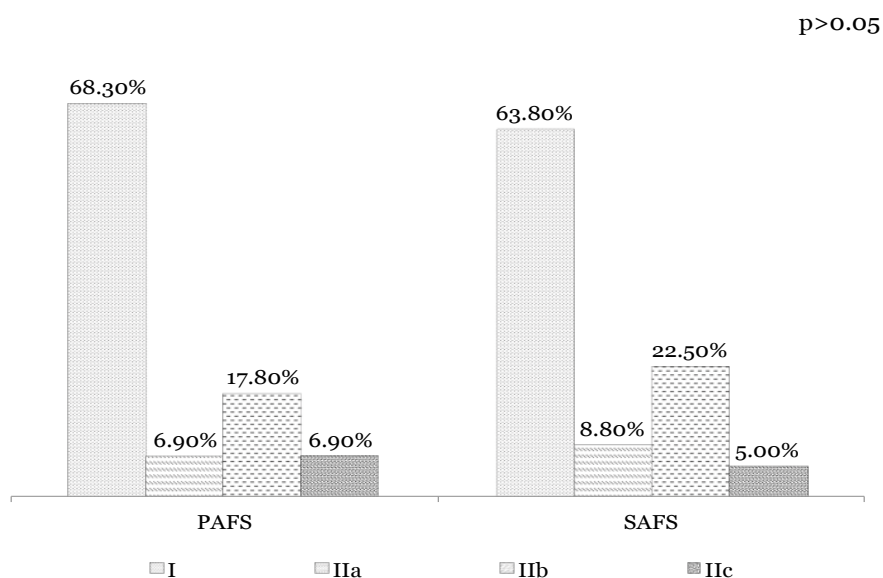


Grafikon 4. Razlike u vrednostima titrova aFL u ispitivanim grupama bolesnika.

Kategorizacija AFS bolesnika prema broju i tipu prisutnih aFL ustanovljena je radi utvrđivanja mogućnosti postojanja povezanosti tipa aFL sa određenim kliničkim manifestacijama a samim tim i bolje detekcije bolesnika sa povećanim rizikom od nastanka istih. Prihvaćena je klasifikacija aFL prema kategorijama: kategorija I: kada kod bolesnika cirkuliše više od jednog tipa aFL; kategorija Iia: bolesnici samo sa dokazanim LA; kategorija Iib: bolesnici samo sa aKL; kategorija Iic: bolesnici samo sa anti β -2GPI. U našoj kohorti u obe grupe ispitivanih bolesnika najveća je bila zastupljenost bolesnika u kategoriji I, tj. sa više od jednim aFL pozitivnim. Razlika između PAFS i SAFS bolesnika u zastupljenosti kategorija aFL nije bila statistički značajna. Rezultati su prikazani u tabeli 15 i grafikonu 5.

Tabela 15. Zastupljenost kategorija aFL u ispitivanim grupama bolesnika.

Kategorije aFL	PAFS N=101	SAFS N=80	p vrednost
I	69 (68.3%)	51 (63.8%)	0.778
IIa	7 (6.9%)	7 (8.8%)	
IIb	18 (17.8%)	18 (22.5%)	
IIc	7 (6.9%)	4 (5.0%)	



Grafikon 5. Zastupljenost pojedinih kategorija aFL u ispitivanim grupama bolesnika.

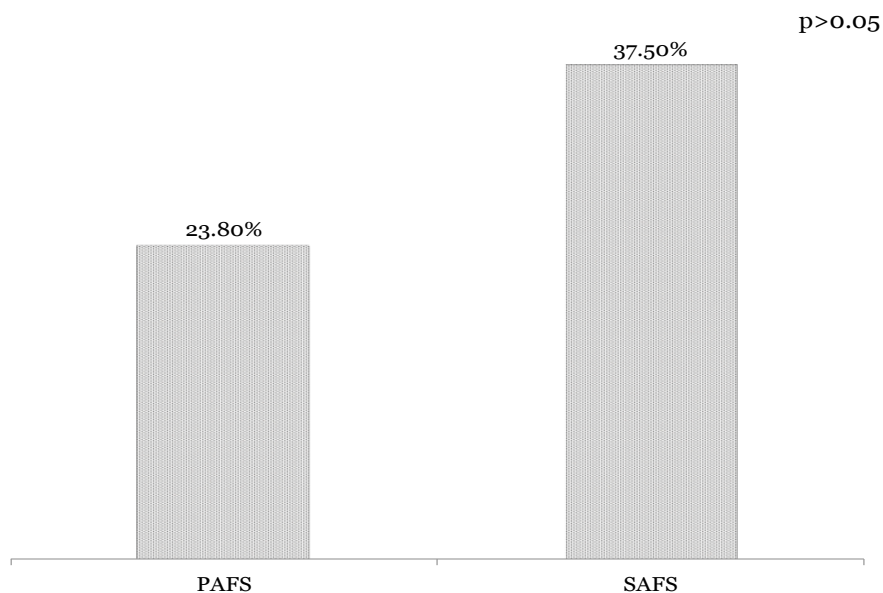
Bolesnici sa SAFS su očekivano u sklopu svoje osnovne bolesti imali i statistički značajno veću zastupljenost drugih autoantitela (ANA i njihovi podtipovi: aDNA, aRo, aLa, RF), što je i prikazano u tabeli 16.

Tabela 16. Zastupljenost drugih autoantitela u ispitivanim grupama bolesnika.

Obeležje	PAFS N=101	SAFS N=80	p vrednost
aDNA	1 (1.0%)	42 (52.5%)	0.0001**
RF	3 (3.1%)	25 (31.2%)	0.0001**
ANA	18 (18.4%)	75 (93.8%)	0.0001**
aRo	2 (2.1%)	16 (26.2%)	0.0001**
aLa	0 (0.0%)	12 (19.7%)	0.0001**

* p<0.05 | ** p<0.01

S druge strane, ispitivane grupe bolesnika se međusobno nisu razlikovale kada je reč o vrednostima CRP-a kao markera inflamatornog odgovora (grafikon 6).



Grafikon 6. Povišene vrednosti CRP-a u ispitivanim grupama bolesnika.

4.1.2. Analiza ehokardiografskog nalaza u ispitivanim grupama AFS bolesnika

Svim bolesnicima sa dijagnozom AFS uključenim u ovu studiju učinjen je TTE radi utvrđivanja dimenzija levih srčanih šupljina, postojanja hipertofije zidova leve komore, određivanja ejezione frakcije leve komore (EF) po Simpsonu, dijastolne funkcije leve komore, morfologije i funkcionalnosti valvula.

U tabeli 17 prikazane su dobijene vrednosti indeksa mase leve komore (g/m²), EF po Simpsonu (%) volumena leve komore u dijastoli (ml), dijametara leve komore u dijastoli (cm), volumena leve komore u sistoli (ml), dijametara leve komore u sistoli (cm) i FS M mod (%) u obe ispitivane grupe bolesnika. Statistički značajne razlike kada je reč o ovim parametrima nije bilo.

Tabela 17. Prosečne vrednosti mase leve komore, volumena i dijametara leve komore u sistoli i dijastoli, dijametara leve pretkoromore i desne komore, EF LK i FS u ispitivanim grupama bolesnika.

Obeležje	PAFS N=101	SAFS N=80	p vrednost
Masa leve komore (g/m ²)	82.55±22.82	82.71±31.24	0.968
EF Simpson (%)	61.16±8.33	61.86±9.23	0.596
Volumen leve komore u dijastoli (ml)	90.89±24.09	98.48±33.46	0.078
Volumen leve komore u sistoli (ml)	35.31±14.14	38.19±18.69	0.239
FS M mod (%)	34.17±4.95	33.74±5.25	0.572
EDD LK M mod (cm)	4.81±0.48	4.92±0.51	0.154
ESD LK M mod (cm)	3.18±0.45	3.24±0.46	0.384
LP M mod (cm)	3.57±0.44	3.70±0.54	0.083

Obeležje	PAFS N=101	SAFS N=80	p vrednost
DK M mod (cm)	2.19±0.38	2.25±0.37	0.297

EDD LK – end dijasolni dijametar leve komore | ESD LK - end sistolni dijametar leve komore | LP - leva pretkomora | DK – desna komora | EF LK – ejectiona frakcija leve komore | FS – frakcija skraćenja leve komore

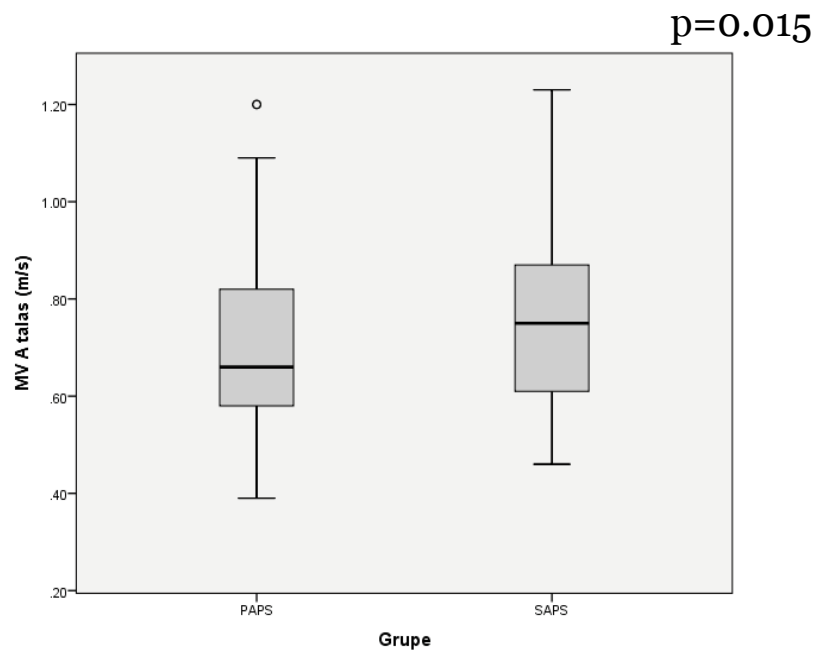
S druge strane, analiza parametara transmitalnog protoka pokazala je statistički značajno veće vrednosti brzine A talasa u SAFS grupi kao i statistički značajno niže vrednosti E/A odnosa. Rezultati su prikazani u tabeli 18 i grafikonima 7 i 8.

Tabela 18. Parametri transmitalnog protoka u ispitivanim grupama bolesnika.

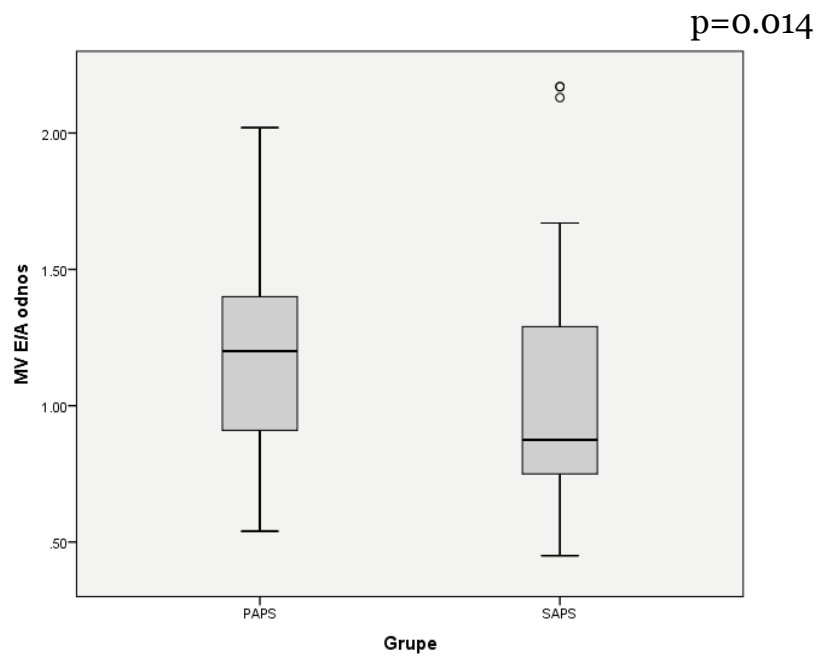
Obeležje	PAFS N=101	SAFS N=80	p vrednost
MV E talas (m/s)	0.78±0.18	0.75±0.20	0.279
MV A talas (m/s)	0.70±0.17	0.77±0.21	0.015*
MV vreme deceleracije (msec)	213.36±52.56	214.47±61.51	0.896
MV trajanje A talasa	140.60±27.73	134.90±30.11	0.187
MV E/A odnos	1.16±0.34	1.03±0.38	0.014*
Izovolumno vreme relaksacije (msec)	88.09±15.63	91.15±14.80	0.182

MV – mitralna valvula

* p<0.05 | ** p<0.01



Grafikon 7. Prosečne vrednosti brzine A talasa na MV u ispitivanim grupama bolesnika.



Grafikon 8. Prosečne vrednosti E/A odnosa na MV u ispitivanim grupama bolesnika.

Analizom parametara protoka na trikuspidnoj valvuli nisu dobijene statistički značajne razlike u vrednostima brzine E i A talasa kao i E/A odnosa. Rezultati su prikazani u tabeli 19.

Tabela 19. Osnovni parametri protoka na trikuspidnoj valvuli.

Obeležje	PAFS N=101	SAFS N=80	p vrednost
TV E talas (m/s)	0.66±0.11	0.65±0.11	0.397
TV A talas (m/s)	0.54±0.13	0.55±0.15	0.460
TV E/A odnos	1.29±0.32	1.25±0.35	0.349

TV – trikuspidna valvula

Sumirajući sve promene dobijene transtorakalnim ehokardiografskim pregledom utvrđeno je da su bolesnici sa SAFS statistički značajno češće imali promene na valvulama u vidu njihove disfunkcije. Valvularnih vegetacija u našoj kohorti AFS bolesnika nije bilo. Aneurizma LK, intrakardijalni tromb su bile promene sa najnižom prevalencom dok je dijastolna disfunkcija bila statistički značajno češće zastupljena kod SAFS bolesnika. Rezultati su prikazani u tabeli 20.

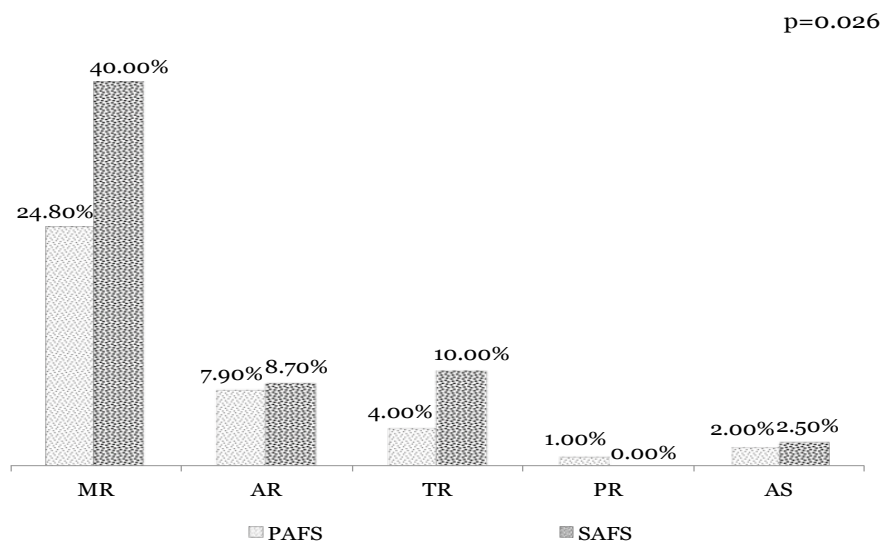
Tabela 20. Zastupljenost ehokardiografskih promena u ispitivanim grupama bolesnika.

Obeležje	PAFS N=101	SAFS N=80	p vrednost
Valvularna disfunkcija	27 (26.7%)	34 (42.5%)	0.026*
Zadebljanje valvularnih kuspisa	9 (8.9%)	11 (13.8%)	0.302
Promene na perikardu	9 (8.9%)	12 (15.0%)	0.204
Aneurizma LK	1 (1.0%)	1 (1.2%)	1.000

Obeležje	PAFS N=101	SAFS N=80	p vrednost
Intrakardijalni tromb	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1.000
Hipertrofija miokarda	10 (9.9%)	12 (15.0%)	0.297
Dilatacija levih srčanih šupljina	8 (7.9%)	5 (6.2%)	0.448
Dilatacija desnih srčanih šupljina	3 (3.0%)	0 (0.0%)	0.256
Sistolna disfunkcija	8 (7.9%)	3 (3.8%)	0.351
Dijastolna disfunkcija	25 (24.8%)	33 (41.2%)	0.018*
Plućna hipertenzija	3 (3.0%)	8 (10.0%)	0.063

* p<0.05 | ** p<0.01

Analiza valvularnih promena u AFS bolesnika pokazala je da su promene bile najčešće zastupljene na mitralnoj valvuli i to u vidu mitralne regurgitacije (MR). Najniža je bila prevalenca promena na plućnoj valvuli u vidu plućne regurgitacije (PR) kao i zastupljenost aortne stenoze (AS). Rezultati su prikazani u grafikonu 9.



MR – mitralna regurgitacija | AR – aortna regurgitacija | TR – trikuspidna regurgitacija | PR – plućna regurgitacija | AS – aortna stenoza

Grafikon 9. Zastupljenost vrste valvularnih promena u ispitivanim grupama bolesnika

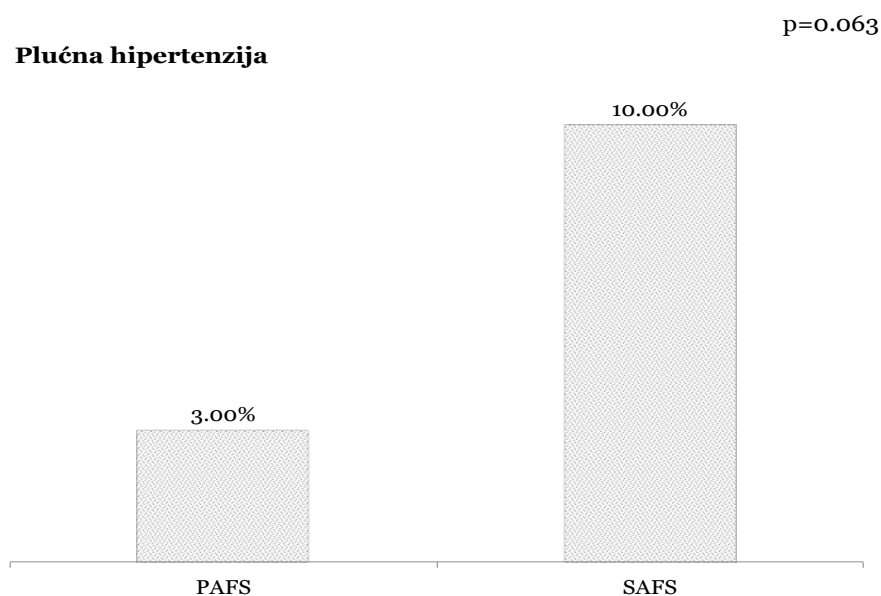
U obe grupe ispitanika valvularne promene dominirala je zastupljenost blagih promena valvularne funkcije. Razlike u težini valvularnih regurgitacija između PAFS i SAFS bolesnika nije bila statistički značajna. Rezultati su prikazani u tabeli 21.

Tabela 21. Težina valvularnih promena u ispitivanim grupama bolesnika.

Obeležje		PAFS N=101	SAFS N=80	p vrednost
Težina MR	MR 1+	19 (18.8%)	25 (31.2%)	0.138
	MR2+	4 (4.0%)	6 (7.5%)	
	MR 3-4+	2 (2.0%)	1 (1.2%)	
Težina AR	AR 1+	5 (5.0%)	5 (6.2%)	0.669
	AR 2+	2 (2.0%)	1 (1.2%)	
	AR 3+	0 (0.0%)	1 (1.2%)	
Težina TR	TR 1+	3 (3.0%)	6 (7.5%)	0.268
	TR 2+	1 (1.0%)	2 (2.5%)	
	TR 3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Težina PR	PR 1+	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1.000
	PR 2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	PR 3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Težina AS	Blaga	1 (1.0%)	1 (1.2%)	0.846
	Umereno teška	1 (1.0%)	0 (0.0%)	
	Teška	0 (0.0%)	1 (1.2%)	

MR – mitralna regurgitacija | AR – aortna regurgitacija | TR – trikuspidna regurgitacija | PR – plućna regurgitacija | AS – aortna stenoza

Iako bez statističke značajnosti razlike postojanje plućne hipertenzije indirektno procenjene ehokardiografskim pregledom, registrovano je skoro trostruko češće kod bolesnika sa SAFS a rezultat je prikazan u grafikonu 10.



Grafikon 10. Zastupljenost plućne hipertenzije u ispitivanim grupama bolesnika.

4.1.3. Procena funkcije endotela i određivanje IMT karotidnih arterija u bolesnika sa AFS-om

Postojanje disfunkcije endotela merenjem procenta dilatacije brahijalne arterije Doppler UZ pregledom predstavlja jednostavan neinvazivni marker najranije, odnosno subkliničke faze aterosklerotskog procesa. U našoj studiji nije postojala razlika u procentu endotel zavisne i endotel nezavisne dilatacije brahijalne arterije između ispitivanih grupa bolesnika. Rezultati su prikazani u tabeli 22.

Tabela 22. Procenat endotel zavisne i endotel nezavisne dilatacije a. brachialis u PAFS i SAFS bolesnika

Obeležje	PAFS N=101	SAFS N=80	p vrednost
FMD (%)	9.88±5.89	10.24 ±5.80	0.427
NMD (%)	16.52±7.97	15.61±7.22	0.687

FMD - protokom izazvana (endotel zavisna) dilatacija a. brachialis | NMD – nitratima izazvana (endotel nezavisna) dilatacija a. brachialis

Određivanjem “*cut off*” vrednosti od 5 % endotel zavisne i endotel nezavisne dilatacije utvrđeno je da je u PAFS grupi 32.7% bolesnika imalo endotelnu disfunkciju dok je u SAFS grupi taj procenat iznosio 31.2%. Razlika nije bila statistički značajna (tabela 23). Prema istom modelu uvrđeno je da je 9.9% PAFS bolesnika imalo endotel nezavisnu dilataciju manju od 5%, dok je taj procenat u SAFS grupi iznosio 8.8%. Razlika takođe nije bila statistički značajna (tabela 23).

Tabela 23. Patološke vrednosti endotel zavisne i endotel nezavisne dilatacije a. brachialis u PAFS i SAFS bolesnika

Obeležje	PAFS N=101	SAFS N=80	p vrednost
Disfunkcija endotel zavisne dilatacije	33 (32.7%)	25 (31.2%)	0.839
Disfunkcija endotel nezavisne dilatacije	10 (9.9%)	7 (8.8%)	0.792

Očekivano, procenat FMD u našoj kohorti AFS bolesnika visoko statistički značajno je korelirao sa starosnom dobi ispitanika (Spearman koeficijent korelacije=-0.275, p=0.001) i vrednostima glikemije (Spearman koeficijent korelacije

=-0.294, p=0.001), granično sa vrednostima triglicerida (Spearman koeficijent korelacije =-0.0146, p=0.050) i ukupnog holesterola (Spearman koeficijent korelacije =-0.137, p=0.066), a među faktorima rizika ateroskleroze hipertenzija i hiperlipoproteinemija (Spearman koeficijent korelacije =0.011, p=0.001, respektivno) su sa visokom statističkom značajnošću uticale na pojavu FMD disfunkcije endotela. Procenat NMD je sa visokom statističkom značajnošću korelirao sa starosnom dobi AFS bolesnika (Spearman koeficijent korelacije =-0.228, p=0.001), hipertenzijom i hiperlipoproteinemijom (Spearman koeficijent korelacije =0.013, p=0.039). Nije bilo značajne korelacije sa pušenjem.

Na osnovu mnogih studija IMT velikih sprovodnih arterija je postala jedan od najvažnijih parametara koji se uveliko koristi za dijagnozu rane faze ateroskleroze. U našoj studiji bolesnici sa PAFS i SAFS se nisu međusobno statistički značajno razlikovali kada je reč o prosečnim vrednostima IMT pojedinih delova karotidnog stabla kao što je prikazano u tabeli 24.

Tabela 24. Prosečne vrednosti IMT karotidnih arterija u PAFS i SAFS bolesnika.

Obeležje	PAFS N=101	SAFS N=80	P vrednost
IMT ACC desno (mm)	0.79±0.24	0.77±0.17	0.181
IMT ACC levo (mm)	0.77±0.18	0.77±0.17	0.130
IMT ACC bifurkacija desno (mm)	0.95±0.33	1.03±0.40	0.911
IMT ACC bifurkacija levo (mm)	0.95±0.29	1.039±0.51	0.850
IMT ACI desno (mm)	0.85±0.25	0.86±0.24	0.770
IMT ACI levo (mm)	0.84±0.24	0.86±0.33	0.786

IMT – debljina intime i medije (engl. *intima-media thickness*) | ACC – art. carotis communis | ACI – art. carotis interna

Vrednost IMT na svim delovima karotidnog stabla u AFS bolesnika u našoj studiji statistički značajno je korelirala sa starosnom dobi bolesnika, vrednostima glikemije, lipidnih frakcija kao što je prikazano u tabeli 25.

Tabela 25. Korelacije debljine IMT karotidnih arterija i starosne dobi, vrednostima glikemije, lipidnih frakcija i aterogenih indeksa u AFS bolesnika.

Obeležje		Bifurk. Levo. IMT	IMT ACC desno	IMT ACC levo	IMT ACI desno	IMT ACI levo	Bifurk. Desno. IMT
Starost	ρ	.519	.485	.491	.439	.414	.567
	p	.000**	.000**	.000**	.000**	.000**	.000**
Glikemija (mmol/l)	ρ	.199	.132	.185	.166	.149	.169
	p	.007**	.077**	.013**	.026*	.045*	.023*
Trig (mmol/l)	ρ	.180	.154	.137	.084	.163	.181
	p	.015*	.038*	.066	.263	.028*	.015*
Uk. holesterol (mmol/l)	ρ	.105	-.002	.000	.059	.071	.051
	p	.160	.981	.996	.431	.339	.492
HDL (mmol/l)	ρ	-.126	-.134	-.091	-.020	-.078	-.174
	p	.090	.072	.223	.792	.299	.019*
LDL (mmol/l)	ρ	.126	.001	.017	.018	.047	.084
	p	.091	.992	.817	.812	.531	.261
nonHDL	ρ	.153	.055	.046	.035	.086	.102
	p	.040*	.458	.541	.637	.248	.173
f. rizika	ρ	.164	.127	.076	.062	.080	.174
	p	.027*	.088	.312	.409	.281	.019*

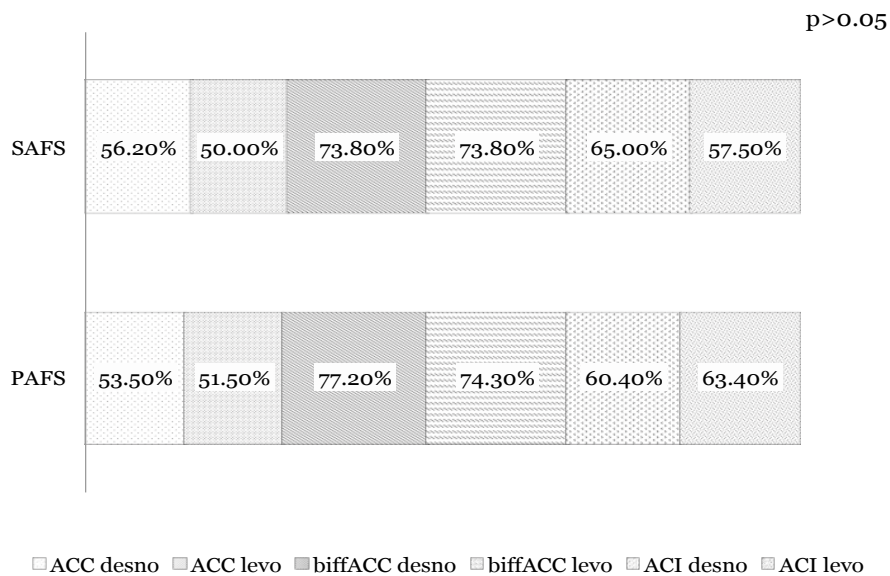
Obeležje		Bifurk. Levo. IMT	IMT ACC desno	IMT ACC levo	IMT ACI desno	IMT ACI levo	Bifurk. Desno. IMT
Indeks ater	ρ	.168	.111	.067	.055	.072	.175
	p	.024*	.138	.372	.463	.336	.019*

IMT – debljina intime i medije (engl. *intima-media thickness*) | ACC – art. carotis communis | ACI – art. carotis interna | ρ - Spearman koeficijent korelacije

* $p < 0.05$ | ** $p < 0.01$

Prisustvo plakova je i u AFS bolesnika statistički značajno bilo u vezi sa postojanjem standardnih faktora rizika ateroskleroze (hipertenzije, pušenja, dijabetesa, hiperlipoproteinemije, muškog pola - $p=0.0001$, $p=0.071$, $p=0.020$, $p=0.004$, $p=0.007$, respektivno)

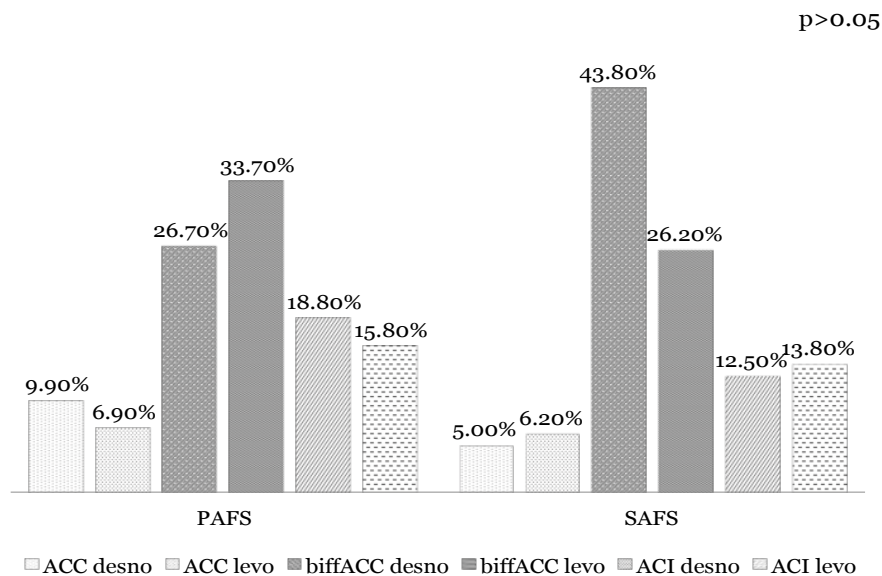
U grafikonu 11 prikazana je zastupljenost povećanih vrednosti IMT karotidnih arterija u ispitivanim grupama bolesnika. Najveća zastupljenost povećanih vrednosti zabeležena je na levoj i desnoj bifurkaciji ACC u obe grupe bolesnika (77.20% na ACC bifurkaciji desno i 74.30% na ACC bifurkaciji levo u PAFS grupi i 73.80% na ACC bifurkaciji desno i u istom procentu na ACC bifurkaciji levo u SAFS bolesnika). Razlika u zastupljenosti povećanih vrednosti IMT karotidnih arterija između PAFS i SAFS bolesnika nije bila statistički značajna.



IMT – debljina intime i medije (engl. *intima-media thickness*) | ACC – art. carotis communis |
 ACI – art. carotis interna

Grafikon 11. Zastupljenost povećane debljine IMT karotidnih arterija u ispitivanim grupama bolesnika.

Prisustvo plaka je definisano kao vrednost IMT veća od 1.1 mm. Prevalenca zastupljenosti plakova je ponovo bila najveća na bifurkaciji ACC leve i desne karotidne arterije u obe grupe ispitanika, kao što je prikazano u grafikonu 12, ali razlike nisu bile statistički značajne.



ACC – art. carotis communis | ACI – art. carotis interna | biffACC – bifurkacija art. carotis communis

Grafikon 12. Zastupljenost prisustva plakova na karotidnim arterijama u ispitivanim grupama bolesnika

Sagledavajući sveukupnu zastupljenost povećane debljine IMT karotidnih arterija i prisustva plakova, utvrđeno je da je 71.3% bolesnika sa PAFS i 68.8% bolesnika sa SAFS imalo debljinu IMT karotidnih arterija veću od očekivane za starosnu dob, dok je 18.8% bolesnika sa PAFS i 12.5% bolesnika sa SAFS imalo prisutne plakove na karotidnim arterijama. Razlike između ispitivanih grupa bolesnika nisu bile statistički značajne (tabela 26).

Tabela 26. Prevalenca povišenih vrednosti IMT karotidnih arterija i prisustva plakova u ispitivanim grupama bolesnika

Obeležje	PAFS N=101	SAFS N=80	p vrednost
Povišene vrednosti IMT karotidnih arterija	72 (71.3%)	55 (68.8%)	0.711
Prisustvo plakova na karotidnim arterijama	19 (18.8%)	10 (12.5%)	0.250

IMT – debljina intime i medije (engl. *intima-media thickness*)

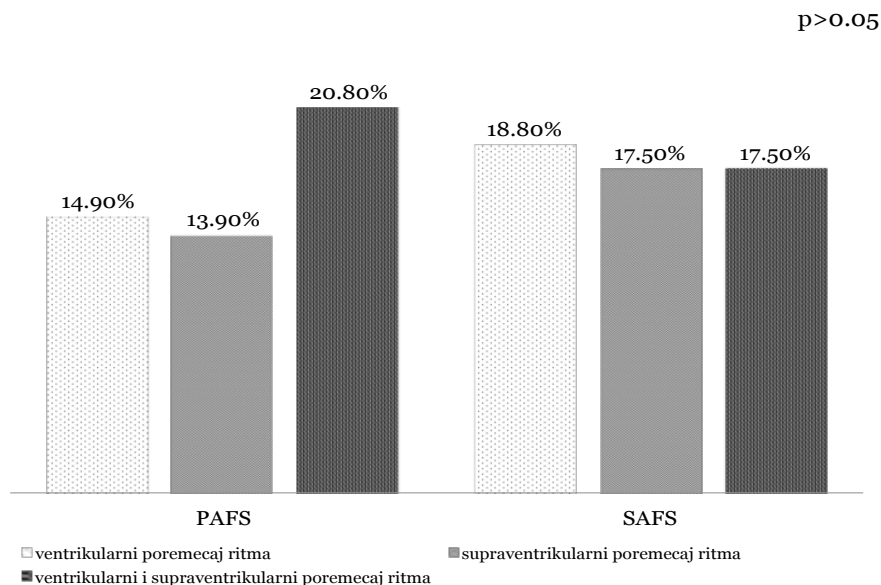
4.1.4. Poremećaji ritma i sprovođenja i paramteri HRV detektovani 24h HOLTER monitoringom EKG-a u bolesnika sa AFS-om

Između ispitivanih grupa bolesnika nije bilo statistički značajne razlike kada je reč o prisustvu poremećaja ritma i poremećaja sprovođenja, te prosečnim vrednostima prosečne, minimalne i maksimalne srčane frekvence detektovane 24h HOLTER monitoringom EKG-a. Rezultati su prikazani u tabeli 27.

Tabela 27. Zastupljenost poremećaja ritma i sprovođenja i prosečne vrednosti prosečne, minimalne i maksimalne frekvence u PAFS i SAFS grupi bolesnika

Obeležje	PAFS N=101	SAFS N=80	p vrednost
Prisustvo poremećaja ritma	50 (49.5%)	45 (56.2%)	0.367
Prisustvo poremećaja sprovođenja	2 (2.0%)	3 (3.8%)	0.391
Prosečna frekvenca (otk/min)	77.67±9.48	80.29±9.54	0.068
Maksimalna frekvenca (otk/min)	134.01±18.76	139.51±21.83	0.070
Minimalna frekvenca (otk/min)	51.36±7.12	53.34±7.19	0.066

Poremećaji ritma registrovani su kod 49.5% bolesnika sa PAFS i 56.2% bolesnika sa SAFS i razlika nije bila statistički značajna a vrsta prisutnog poremećaja ritma (ventrikularni, supraventrikularni, ventrikularni i supra-ventrikularni) prikazana je u grafikonu 12. Razlika nije bila statistički značajna.



Grafikon 13. Distribucija vrste poremećaja ritma u ispitivanim grupama bolesnika

Kada je reč o parametrima HRV, razlike u srednjim vrednostima ispitivanih HRV parametara nisu bile statistički značajne. Rezultati su prikazani u tabeli 28.

Tabela 28. Prosečne vrednosti HRV parametara iz frequency and time domain analize u PAFS i SAFS grupi bolesnika.

Obeležje	PAFS N=101	SAFS N=80	P vrednost
SDANN (msec)	134.35±35.13	127.49±33.26	0.183
LF	21.61±10.32	19.80±9.68	0.229
HF	16.60±7.61	15.13±7.38	0.194
LF/HF	1.37±0.38	1.37±0.40	0.916
rMSSD (msec)	53.81±32.07	46.74±30.31	0.133

Poređenjem ispitivanih grupa bolesnika sa AFS-om kada je reč o prisustvu sveukupnih kardiovaskularnim manifestacija nije zabeležena statistički značajna razlika. Statistički značajna razlika nije zabeležena ni kada je reč o prevalenci različitih manifestacija koronarne bolesti, SI, CVI, hospitalizacija zbog srčanih problema te MACE u godinu dana praćenja nakon uključivanja bolesnika u ovu studiju. Rezultati su prikazani u tabeli 29.

Tabela 29. Zastupljenost različitih kardiovaskularnih događaja u PAFS i SAFS bolesnika.

Obeležje	PAFS N=101	SAFS N=80	p vrednost
Koronarna bolest	9 (8.9%)	6 (7.5%)	0.732
IM	3 (3.0%)	1 (1.2%)	0.631
AP	9 (8.9%)	5 (6.2%)	0.506
SI	4 (4.0%)	3 (3.8%)	1.000
MACE (1 godina)	7 (6.9%)	6 (7.5%)	0.883

IM – infarkt miokarda | AP – angina pectoris | SI – srčana insuficijencija | MACE – veliki neželjeni kardiovaskularni događaji (engl. *Major adverse cardiovascular events*)

4.2. KORELACIJA TIPa I NIVOa aFL SA KAR- DIOVASKULARNIM MANIFESTACIJAMA

4.2.1. Povezanost aFL i kardiovaskularnih promena u AFS bolesnika

Analizirali smo postojanje povezanosti određenog aFL i kardiovaskularnih promena. Odnos aFL i analiziranih kardioloških manifestacija i ehokardiografskih promena prikazani su u tabeli 30.

Tabela 30. Povezanost prisustva određenog aFL i kardioloških manifestacija kod AFS bolesnika.

Obeležje		aKL IgG At	aKL IgM At	anti β ₂ GPI IgG	anti β ₂ GPI IgM At	LA
Koronarna bolest	%	60.0%	53.3%	40.0%	26.7%	46.7%
	p	.458	.841	.906	.209	0.912
IM	%	100.0%	50.0%	50.0%	0.0%	75.0%
	p	.047*	.813	.725	.085	.228
AP	%	50.0%	42.9%	42.9%	21.4%	50.0%
	p	.949	.310	.911	.105	.713
SI	%	71.4%	28.6%	42.9%	14.3%	57.1%
	p	.266	.139	.938	.130	.521

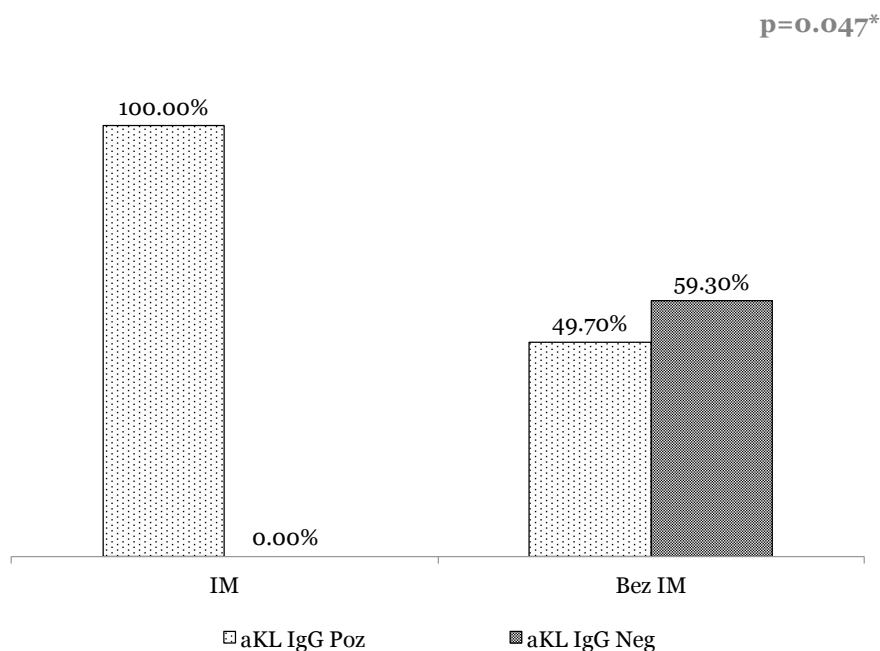
Obeležje		aKL IgG At	aKL IgM At	anti β2 GPI IgG	anti β2 GPI IgM At	LA
MACE (1 godina)	r	76.9%	38.5%	61.5%	30.8%	53.8%
	p	.045*	.191	.720	.395	.522
Valvularna disfunkcija	%	49.4%	57.6%	41.2%	48.2%	42.4%
	p	.638	.193	.947	.110	.454
Zadebljanje valvularnih kuspisa	%	70.0%	45.0%	50.0%	40.0%	45.0%
	p	.262	.580	.410	.848	.977
Promene na perikardu	%	57.1%	76.2%	52.4%	38.1%	38.1%
	p	.539	.046*	.279	.701	.482
Dilatacija levih srčanih šupljina	%	61.5%	61.5%	53.8%	46.2%	61.5%
	p	.424	.665	.347	.753	.222
Dilatacija desnih srčanih šupljina	%	66.7%	33.3%	66.7%	66.7%	33.3%
	p	.581	.431	.372	.384	.674
Hipertrofija miokarda	%	50.0%	66.7%	83.3%	55.6%	66.7%
	p	.941	.329	.060	.201	.056
Pl. hipertenzija	%	45.5%	61.5%	54.5%	36.4%	45.5%
	p	.674	0.931	0.362	0.696	.992
Kardiomiopatija	%	75.0%	41.7%	41.7%	33.3%	58.3%
	p	0.083	0.308	0.730	0.530	0.674
Sistolna disfunkcija	%	63.6%	36.4%	36.4%	36.4%	54.5%
	p	0.381	0.180	0.725	0.696	0.525

Obeležje		aKL IgG At	aKL IgM At	anti β2 GPI IgG	anti β2 GPI IgM At	LA
Dijastolna disfunkcija	%	52.9%	52.9%	62.1%	41.4%	43.7%
	p	0.597	0.445	0.878	0.989	0.673

IM – infarkt miokarda | AP – angina pectoris | SI – srčana insuficijencija | MACE – veliki neželjeni kardiovaskularni događaji (engl. *Major adverse cardiovascular events*)

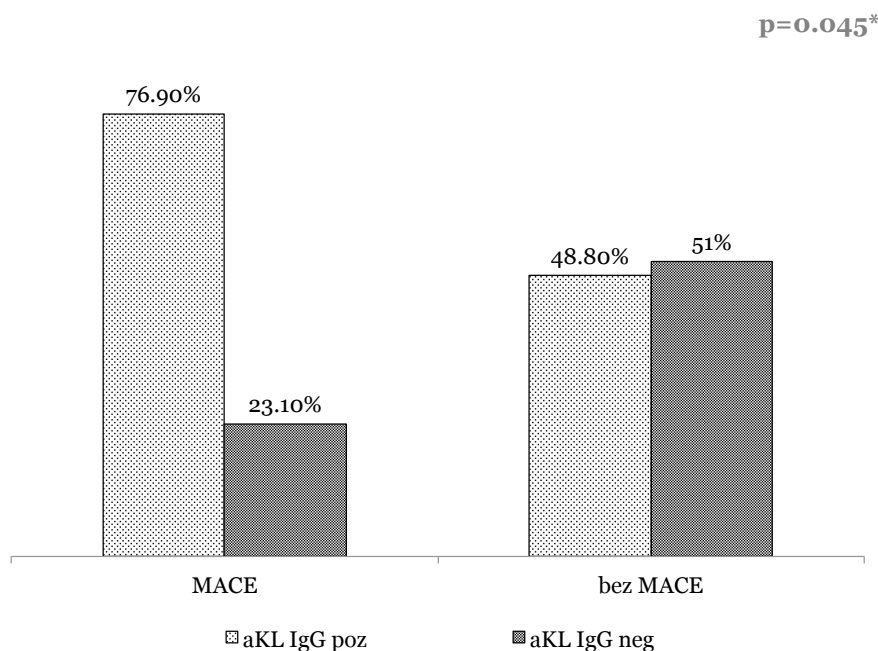
* p<0.05 | ** p<0.01

U našoj kohorti svi bolesnici koji su preboleli IM su bili aKL IgG pozitivni i razlika u odnosu na bolesnike koji nisu imali ovo At prisutno je bila statistički značajna. Ovaj rezultat prikazan je u grafikonu 14.



Grafikon 14. Zastupljenost aKL IgG i IM u AFS bolesnika

Isti tip aFL je bio statistički značajno povezan sa pojavom novih kardiovaskularnih događaja (MACE) u ispitivanoj kohorti AFS bolesnika. 76.9% bolesnika kod kojih su zabeleženi MACE u godinu dana praćenja su bili aKL IgG pozitivni u odnosu na 48.8% aKL pozitivnih AFS bolesnika kod kojih ovi događaji nisu zabeleženi. Razlika je bila statistički značajna ($p=0.045$) a rezultat je prikazan u grafikonu 15.



Grafikon 15. Povezanost prisustva aKL IgG i MACE unutar godinu dana u AFS u bolesnika.

Ostale zabeležene razlike u prisustvu određenog aFL i pojave određenog događaja nisu bile statistički značajne odnosno nisu smatrane klinički relevantnim.

Kada je reč o postojanju endotelne disfunkcije procenjene procentom endotel zavisne i endotel nezavisne dilatacije a. brachialis, statistički značajne razlike kada je reč o pozitivnosti određenog tipa aFL nije bilo. Rezultati su prikazani u tabeli 31.

Tabela 31. Povezanost vrste aFL i prisutstva endotelne disfunkcije u AFS bolesnika.

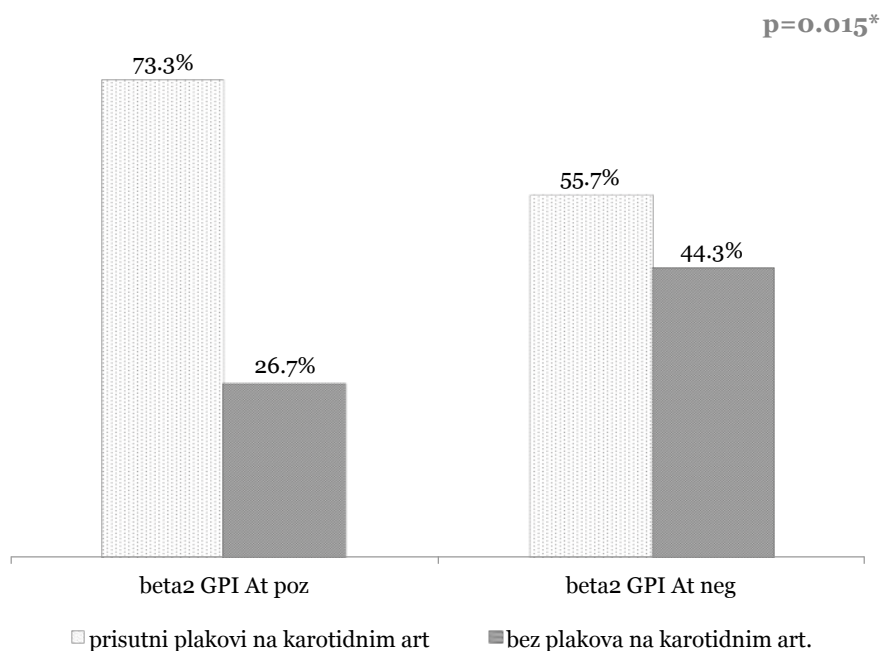
Obeležje		aKL IgG	aKL IgM	anti β2 GPI IgG	anti β2 GPI IgM	LA
Disfunkcija endotel zavisne dilatacije	%	49.6%	57.7%	42.3%	42.3%	41.4%
	p	0.628	0.448	0.738	0.909	0.466
Disfunkcija endotel nezavisne dilatacije	%	58.8%	41.2%	52.9%	41.2%	35.3%
	p	0.489	0.202	0.312	0.943	0.384

Prisustvo određenog aFL u našoj studiji nije statistički značajno bilo povezano ni sa prisustvom povećane debljine IMT karotidnih arterija niti sa prisustvom plaka na ovim arterijama (tabela 32). Prisustvo anti β2 GPI IgM je bilo na granici statističke značajnosti.

Tabela 32. Povezanost vrste aFL i postojanja povećane debljine IMT i plaka na karotidnim arterijama u AFS bolesnika.

Obeležje		aKL IgG	aKL IgM	anti β2 GPI IgG	anti β2 GPI IgM	LA
Povećana debljina IMT karotidnih arterija	%	53.1%	56.6%	42.0%	45.5%	46.2%
	p	0.226	0.658	0.782	0.067	0.656
Prisustvo plaka na karotidnim arterijama	%	56.0%	58.7%	46.7%	49.3%	52.0%
	p	0.242	0.514	0.230	0.092	0.128

Kada smo analizirali povezanost prisustva anti β 2 GPI IgG i IgM klase sa postojanjem plakova na karotidnim arterijama dobili smo statistički značajnu razliku, obzirom da je 73.3% bolesnika sa prisutnim plakovima na karotidnim arterijama bilo pozitivno na prisustvo anti β 2 GPI klase IgG ili IgM klase u odnosu na 55.7% bolesnika sa prisutnim plakovima koji su bili negativni za prisustvo ovih antitela. Rezultat je prikazan u grafikonu 16.



Grafikon 16. Povezanost ukupne pozitivnosti anti β 2 GPI i postojanja plakova na karotidnim arterijama u AFS bolesnika.

Postojanje poremećaja ritma i provođenja detektovanih 24h HOLTER monitoringom EKG-a u našoj studiji nije bilo u značajnoj vezi sa prisustvom određenog aFL u našoj kohorti AFS bolesnika (tabela 33).

Tabela 33. Povezanost aFL i postojanja poremećaja ritma i provođenja u AFS bolesnika.

Obeležje		aKL IgG At	aKL IgM At	anti β2 GPI IgG	anti β2 GPI IgM At	LA
24h Holter EKG-a poremećaji ritma	%	55.8%	58.9%	45.3%	41.1%	46.3%
	p	0.161	0.370	0.272	0.789	0.774
24h Holter EKG-a poremećaji provođenja	%	20.0%	40.0%	40.0%	40.0%	20.0%
	p	0.162	0.656	0.947	0.927	0.379

4.2.2. Povezanost kategorije aFL i kardiovaskularnih promena u AFS bolesnika

Kategorizacija AFS bolesnika prema broju i tipu prisutnih aFL ustanovljena je radi bolje detekcije bolesnika sa povećanim rizikom od ispoljavanja određenih kliničkih manifestacija ovog oboljenja. Analizirana je povezanost određene kategorije aFL i analiziranih kardiovaskularnih manifestacija (tabela 34). U našoj studiji Kategorije aFL su statistički značajno bile povezane sa postojanjem CVI dok povezanost u ostalim manifestacijama nije bila od statističke značajnosti. Ono što jeste uočljivo je da je za većinu kardiovaskularnih manifestacija najveća prevalenca bila u Kategoriji I, odnosno kategoriji AFS bolesnika sa više prisutnih aFL.

Tabela 34. Povezanost kategorije aFL i kardiovaskularnih manifestacija kod AFS bolesnika.

Obeležje	Kategorije aFL					p
	I	IIa	IIb	IIc		
Koronarna bolest	da	9 (60.0%)	1 (6.7%)	4 (26.7%)	1 (6.7%)	0.917
	ne	111 (66.9%)	13 (7.8%)	32 (19.3%)	10 (6.0%)	
IM	da	4 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.556
	ne	116 (65.5%)	14 (7.9%)	36 (20.3%)	11 (6.2%)	
AP	da	7 (50.0%)	1 (7.1%)	4 (28.6%)	2 (14.3%)	0.412
	ne	113 (67.7%)	13 (7.8%)	32 (19.2%)	9 (5.4%)	
SI	da	4 (57.1%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0.701
	ne	116 (66.7%)	13 (7.5%)	35 (20.1%)	10 (5.7%)	
MACE (1 godina)	da	10 (76.9%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	0.362
	ne	110 (65.5%)	12 (7.1%)	35 (20.8%)	11 (6.5%)	
Valvularna disfunkcija	da	42 (68.9%)	7 (11.5%)	9 (14.8%)	3 (4.9%)	0.365
	ne	78 (65.0%)	7 (5.8%)	27 (22.5%)	8 (6.7%)	

Obeležje	Kategorije aFL					p
	I	IIa	IIb	IIc		
Zadebljanje valvularnih kuspisa	da	14 (70.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	0.573
	ne	106 (65.8%)	12 (7.5%)	34 (21.1%)	9 (5.6%)	
Promene na perikardu	da	13 (61.9%)	1 (4.8%)	5 (23.8%)	2 (9.5%)	0.804
	ne	107 (66.9%)	13 (8.1%)	31 (19.4%)	9 (5.6%)	
Aneurizma LK	da	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.794
	ne	118 (65.9%)	14 (7.8%)	36 (20.1%)	11 (6.1%)	
Intrakardijalni tromb	da	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.916
	ne	119 (66.1%)	14 (7.8%)	36 (20.0%)	11 (6.1%)	
Hipertrofija miokarda	da	17 (77.3%)	1 (4.5%)	3 (13.6%)	1 (4.5%)	0.712
	ne	103 (64.8%)	13 (8.2%)	33 (20.8%)	10 (6.3%)	
Dilatacija levih srčanih šupljina	da	11 (84.6%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)	0.314
	ne	109 (64.9%)	13 (7.7%)	36 (21.4%)	10 (6.0%)	
Dilatacija desnih srčanih šupljina	da	3 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.671
	ne	117 (65.7%)	14 (7.9%)	36 (20.2%)	11 (6.2%)	

Obeležje	Kategorije aFL					p
	I	IIa	IIb	IIc		
Pl. hipertenzija	da	7 (63.6%)	2 (18.2%)	1 (9.1%)	1 (9.1%)	0.470
	ne	113 (66.5%)	12 (7.1%)	35 (20.6%)	10 (5.9%)	
Sistolna disfunkcija	da	8 (72.7%)	2 (18.2%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0.238
	ne	112 (65.9%)	12 (7.1%)	36 (21.2%)	10 (5.9%)	
Dijastolna disfunkcija	da	58 (66.7%)	7 (8.0%)	16 (18.4%)	6 (6.9%)	0.941
	ne	62 (66.0%)	7 (7.4%)	20 (21.3%)	5 (5.3%)	
Kardiomiopatija	da	9 (75.0%)	2 (16.7%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0.374
	ne	111 (65.7%)	12 (7.1%)	35 (20.7%)	11 (6.5%)	

IM – infarkt miokarda | AP – angina pectoris | SI – srčana insuficijencija | MACE – veliki neželjeni kardiovaskularni događaji (engl. *Major adverse cardiovascular events*)

* p<0.05 | ** p<0.01

Postojanje disfunkcije endotela u našoj studiji nije bilo u značajnoj vezi sa pripadnošću bolesnika određenoj aFL kategoriji. Rezultati su prikazani u tabeli 35.

Tabela 35. Povezanost kategorije aFL i endotelne disfunkcije kod AFS bolesnika.

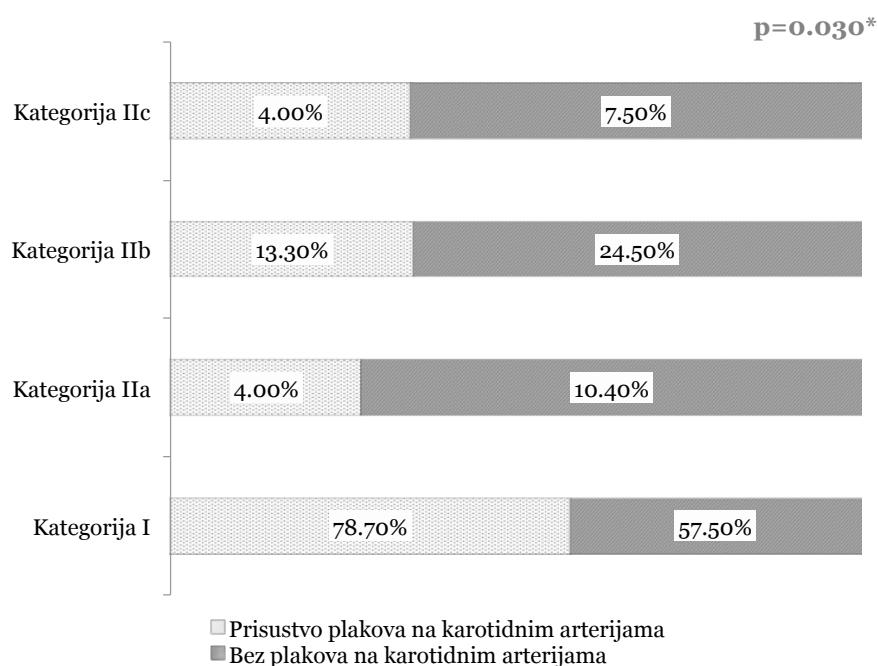
Obeležje	Kategorije aFL				p	
	I	IIa	IIb	IIc		
Disfunkcija endotel zavisne dilatacije	da	37 (63.8%)	4 (6.9%)	13 (22.4%)	4 (6.9%)	0.913
	ne	83 (67.5%)	10 (8.1%)	23 (18.7%)	7 (5.7%)	
Disfunkcija endotel nezavisne dilatacije	da	12 (70.6%)	1 (5.9%)	2 (11.8%)	2 (11.8%)	0.624
	ne	108 (65.9%)	13 (7.9%)	34 (20.7%)	9 (5.5%)	

Analizom promena na karotidnim arterijama, statistički značajna razlika dobijena je u slučaju kategorije aFL i postojanja plakova na karotidnim arterijama (tabela 36, grafikon 17). 78.7% bolesnika iz kategorije I je imalo detektovane plakove na karotidnim arterijama u odnosu na 57.5% bolesnika iz ove kategorije koji nisu imali ovakve promene.

Tabela 36. Povezanost kategorije aFL i prisustva povećane debljine IMT i prisustva plakova na karotidnim arterijama kod AFS bolesnika

Obeležje	Kategorije aFL				p	
	I	IIa	IIb	IIc		
Povećana debljina IMT karotidnih arterija	da	101 (70.6%)	8 (5.6%)	26 (18.2%)	8 (5.6%)	.065
	ne	19 (50.0%)	6 (15.8%)	10 (26.3%)	3 (7.9%)	
Prisustvo plakova na karotidnim arterijama	da	59 (78.7%)	3 (4.0%)	10 (13.3%)	3 (4.0%)	.030*
	ne	61 (57.5%)	11 (10.4%)	26 (24.5%)	8 (7.5%)	

* p<0.05 | ** p<0.01



Grafikon 17. Povezanost kategorije aFL i postojanja plakova na karotidnim arterijama u AFS bolesnika.

Konačno, postojanje poremećaja ritma ili provođenja nije bilo u statistički značajnoj vezi sa kategorijom aFL u našoj kohorti AFS bolesnika (tabela 37).

Tabela 37. Povezanost kategorije aFL i poremećaja ritma i provođenja kod AFS bolesnika.

Obeležje	Kategorije aFL				p	
	I	IIa	IIb	IIc		
24h HOLTER EKG-a poremećaj ritma	da	69 (72.6%)	4 (4.2%)	16 (16.8%)	6 (6.3%)	0.146
	ne	51 (59.3%)	10 (11.6%)	20 (23.3%)	5 (5.8%)	
24h HOLTER EKG-a poremećaj provođenja	da	2 (40.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0.365
	ne	118 (67.0%)	13 (7.4%)	35 (19.9%)	10 (5.7%)	

4.2.3. Povezanost broja prisutnih aFL i kardiovaskularnih promena u AFS bolesnika

Na osnovu prethodnog zapažanja da je zastupljenost analiziranih kardiovaskularnih manifestacija u našoj AFS kohorti bila najveća u kategoriji aFL I koja predstavlja kategoriju sa više prisutnih tipova aFL, odlučili smo da analiziramo postoji li veza između broja prisutnih tipova At u ukupnoj pozitivnosti i u svim titrovima i ispitivanih kardiovaskularnih promena. Dobili smo sledeće rezultate:

Prisustvo određenih kardiovaskularnih promena nije bilo u statistički značajnoj vezi sa brojem prisutnih tipova antitela u bilo kojoj kombinaciji u našoj ispitivanoj grupi AFS bolesnika, što je i prikazano u tabeli 38.

Tabela 38. Povezanost broja prisutnih tipova aFL i kardiovaskularnih manifestacija kod AFS bolesnika.

Obeležje	Broj prisutnih tipova aFL			p vredn	
	1	2	3		
Koronarna bolest	da	6 (40.0%)	6 (40.0%)	3 (20.0%)	0.886
	ne	55 (33.1%)	73 (44.0)	38 (22.9%)	
IM	da	0 (0.0%)	3 (5.0%)	1 (25.0%)	0.352
	ne	61 (34.5%)	76 (42.9%)	40 (22.6%)	
AP	da	7 (50.0%)	4 (28.6%)	3 (21.4%)	0.375
	ne	53 (32.3%)	75 (44.9%)	38 (22.8%)	
SI	da	3 (42.9%)	3 (42.9%)	1 (14.3%)	0.894
	ne	58 (33.3%)	76 (43.7%)	40 (23.0%)	
MACE (1 godina)	da	3 (23.1%)	7 (53.8%)	3 (23.1%)	0.707
	ne	58 (34.5%)	72 (42.9%)	38 (22.6%)	
Valvularna disfunkcija	da	27 (31.8%)	43 (50.6%)	15 (17.6%)	0.156
	ne	34 (35.4%)	36 (37.5%)	26 (27.1%)	
Zadebljanje valvularnih kuspisa	da	7 (35.0%)	11 (55.0%)	2 (10.0%)	0.333
	ne	54 (33.5%)	68 (42.2%)	39 (24.2%)	

Obeležje	Broj prisutnih tipova aFL			p vredn	
	1	2	3		
Promene na perikardu	da	9 (42.9%)	6 (28.6%)	6 (28.6%)	0.334
	ne	52 (32.5%)	73 (45.6%)	35 (21.9%)	
Aneurizma LK	da	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)	0.352
	ne	61 (34.1%)	77 (43.0%)	41 (22.9%)	
Intrakardijalni tromb	da	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	1.000
	ne	61 (33.9%)	78 (43.3%)	41 (22.8%)	
Hipertrofija miokarda	da	5 (22.7%)	10 (45.5%)	7 (31.8%)	0.398
	ne	56 (35.2%)	69 (43.4%)	34 (21.4%)	
Dilatacija levih srčanih šupljina	da	2 (15.4%)	7 (53.8%)	4 (30.8%)	0.351
	ne	59 (35.1%)	72 (42.9%)	37 (22.0%)	
Dilatacija desnih srčanih šupljina	da	0 (0.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0.603
	ne	61 (34.3%)	77 (43.3%)	40 (22.5%)	
Pl. hipertenzija	da	4 (36.4%)	5 (45.5%)	2 (18.2%)	1.000
	ne	57 (33.5%)	74 (43.5%)	39 (22.9%)	

Obeležje	Broj prisutnih tipova aFL			p vredn	
	1	2	3		
Sistolna disfunkcija	da	3 (27.3%)	6 (54.5%)	2 (18.2%)	0.788
	ne	58 (34.1%)	73 (42.9%)	39 (22.9%)	
Dijastolna disfunkcija	da	29 (33.3%)	41 (47.1%)	17 (19.5%)	0.574
	ne	32 (34.0%)	38 (40.4%)	34 (25.5%)	
Kardiomiopatija	da	3 (25.0%)	6 (50.0%)	3 (25.0%)	0.863
	ne	58 (34.3%)	73 (43.2%)	38 (22.5%)	

IM – infarkt miokarda | AP – angina pectoris | SI – srčana insuficijencija | MACE – veliki neželjeni kardiovaskularni događaji (engl. *Major adverse cardiovascular events*)

Kao i u slučaju Kategorija aFL, najveća prevalenca za većinu promena registruje se u AFS bolesnika sa više prisutnih tipova aFL.

U slučaju disfunkcije endotela procenjene endotel zavisnom i endotel nezavisnom dilatacijom brahijalne arterije, u našoj studiji broj prisutnih tipova aFL nije značajno uticao na njeno ispoljavanje kao što je prikazano u tabeli 39.

Tabela 39. Povezanost broja tipova aFL i endotelne disfunkcije kod AFS bolesnika.

Obeležje	Broj prisutnih tipova aFL				p vredn
	1	2	3		
Disfunkcija endotel zavisne dilatacije	da	21 (36.2%)	27 (46.6%)	10 (17.2%)	0.490
	ne	40 (32.5%)	52 (42.3%)	31 (25.2%)	
Disfunkcija endotel nezavisne dilatacije	da	5 (29.4%)	8 (47.1%)	4 (23.5%)	0.924
	ne	56 (34.1%)	71 (43.3%)	37 (22.6%)	

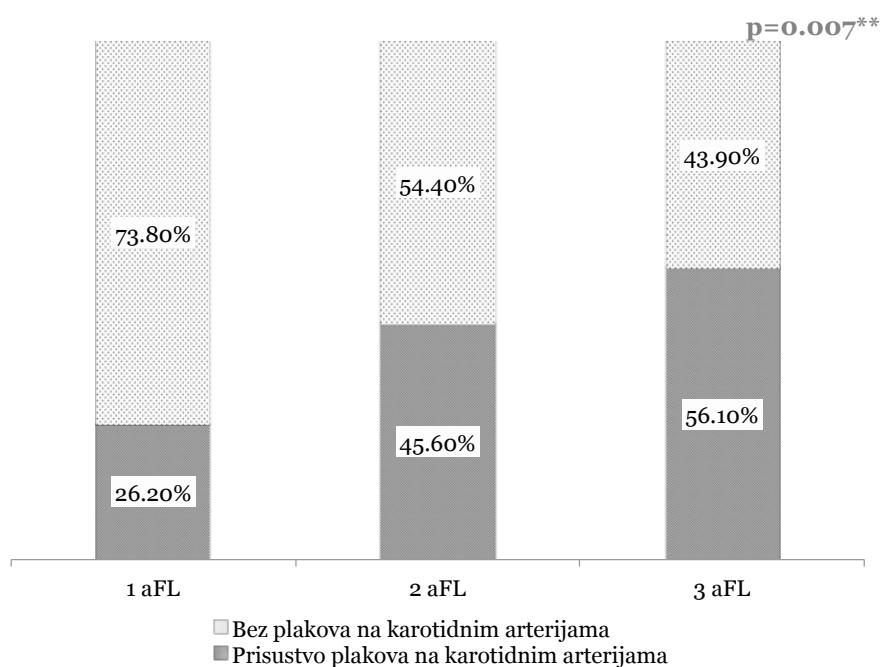
Analizirajući promene na karotidnim arterijama, broj prisutnih tipova aFL nije bio u značajnoj vezi sa postojanjem povećane debljine IMT ali u slučaju postojanja plakova razlika je bila visoko statistički značajna. Rezultati su prikazani u tabeli 40 i grafikonu 18.

Tabela 40. Povezanost broja tipova aFL i postojanja povećane debljine IMT i prisustva plakova na karotidnim arterijama kod AFS bolesnika.

Obeležje	Broj prisutnih tipova aFL				p vredn
	1	2	3		
Povećana debljina IMT karotidnih arterija	da	42 (29.4%)	66 (46.2%)	35 (24.5%)	0.056
	ne	19 (50.0%)	13 (34.2%)	6 (15.8%)	

Obeležje	Broj prisutnih tipova aFL			p vredn	
	1	2	3		
Prisustvo plakova na karotidnim arterijama	da	16 (21.3%)	36 (48.0%)	23 (30.7%)	0.007**
	ne	45 (42.5%)	43 (40.6%)	18 (17.0%)	

* p<0.05 | ** p<0.01



Grafikon 18. Povezanost broja prisutnih tipova aFL i prisustva plakova na karotidnim arterijama u AFS bolesnika.

Postojanje poremećaja ritma i provođenja u našoj studiji nije bilo u značajnoj vezi sa brojem prisutnih aFL kao što je i prikazano u tabeli 41.

Tabela 41. Povezanost broja prisutnih tipova aFL i postojanja poremećaja ritma i provođenja u AFS bolesnika.

Obeležje	Broj prisutnih tipova aFL				p vredn
	1	2	3		
24h HOLTER EKG-a poremećaj ritma	da	26 (27.4%)	44 (46.3%)	25 (26.3%)	0.143
	ne	35 (40.7%)	35 (40.7%)	16 (18.6%)	
24h HOLTER EKG-a poremećaj provođenja	da	3 (60.0%)	2 (40.0%)	0 (0.0%)	0.371
	ne	58 (33.0%)	77 (43.8%)	41 (23.3%)	

4.2.4. Povezanost titra prisutnih aFL i kardiovaskularnih promena u AFS bolesnika

U našoj sveobuhvatnoj analizi AFS bolesnika, želeli smo da utvrdimo da li visina titra aFL ima uticaja na pojavu određenih kardiovaskularnih manifestacija odnosno promena.

U tu svrhu učinili smo korelaciju titrova aKL (IgG, IgM) i anti β 2 GPI (IgG, IgM) sa numeričkim parametrima iz ehokardiografskog, Doppler ultrazvučnog pregleda karotidnih arterija, testa endotel zavisne i endotel nezavisne dilatacije brahijalne arterije i 24h HOLTER monitoring EKG-a.

Kada je reč o ehokardiografskim merenjima koja se odnose na masu leve komore (standardizovanu na telesnu površinu), dimenzije i volumene leve komore u sistoli i dijastoli, EF procenjenu Simpson metodom i parametrima transmitalnog i transtrikuspidnog protoka, nije utvrđeno postojanje statistički značajne korelacije navedenih ehokardiografskih parametara i visine titra aFL. Rezultati su prikazani u tabeli 42.

Tabela 42. Korelacije titrova aFL i ehokardiografskih parametara kod AFS bolesnika.

Obeležje		Titar aKL IgG	Titar aKL IgM	Titar anti β 2 GPI IgG	Titar anti β 2 GPI IgM
Masa LK (g/m ²)	ρ	.074	.011	.138	-.028
	p	.321	.879	.064	.704
EF Simpson (%)	ρ	-.007	.065	-.001	.013
	p	.928	.388	.987	.865
Volumen LK u dijastoli (ml)	ρ	.037	-.060	.105	-.057
	p	.623	.421	.158	.443
EDD LK (cm)	ρ	-.021	-.103	.117	-.155
	p	.774	.168	.116	.037
Volumen LK u sistoli (ml)	ρ	.000	-.069	.025	-.115
	p	.998	.353	.742	.123
ESD LK (cm)	ρ	.063	-.060	.112	-.136
	p	.398	.421	.135	.068
FS M mod (%)	ρ	.022	.128	.049	.067
	p	.771	.087	.511	.369
TV E talas (m/s)	ρ	.006	-.146	.028	-.042
	p	.931	.050	.713	.575
TV A talas (m/s)	ρ	.106	-.107	.066	-.004
	p	.157	.151	.375	.954
TV E/A odnos	ρ	-.082	.018	-.001	.025
	p	.270	.812	.990	.743

Obeležje		Titar aKL IgG	Titar aKL IgM	Titar anti β2 GPI IgG	Titar anti β2 GPI IgM
MV E talas (m/s)	ρ	-.029	.016	.055	-.010
	p	.695	.833	.461	.894
MV A talas (m/s)	ρ	.086	-.014	.173	.100
	p	.252	.848	.020	.179
MV vreme deceleracije (msec)	ρ	-.137	-.078	.051	-.076
	p	.067	.298	.493	.307
MV trajanje A talasa (msec)	ρ	-.021	.010	.038	-.030
	p	.776	.899	.616	.690
MV E/A odnos	ρ	-.088	.021	-.064	-.074
	p	.237	.775	.396	.321
Izovolumno vreme relaksacije (msec)	ρ	-.005	.051	.019	-.006
	p	.951	.497	.799	.939

EDD LK – end dijasolni dijametar leve komore | ESD LK- end sistolni dijametar leve komore | LP leva pretkomora | DK – desna komora | EF LK – ejectiona frakcija leve komore | FS – frakcija skraćenja leve komore | MV – mitralna valvula | TV – trikuspidna valvula | ρ- Spearman koeficijent korelacije

* p<0.05 | ** p<0.01

U Tabeli 43 prikazana je korelacija titrova aFL sa % endotel zavisne i endotel nezavisne dilatacije brahijalne arterije u našoj kohorti AFS bolesnika. Dobijene korelacije nisu bile od statističkog značaja.

Tabela 43. Korelacija titrova aFL sa % endotel zavisne i endotel nezavisne dilatacije a. brachialis kod AFS bolesnika.

Obeležje		Titar aKL IgG	Titar aKL IgM	Titar anti β2 GPI IgG	Titar anti β2 GPI IgM
FMD (%)	ρ	.011	.044	.017	-.020
	p	.885	.558	.817	.793
NMD (%)	ρ	.005	.095	.081	.023
	p	.944	.204	.281	.754

FMD - protokom izazvana (endotel zavisna) dilatacija a. brachialis | NMD – nitratima izazvana (endotel nezavisna) dilatacija a. brachialis | ρ- Spearman koeficijent korelacije

* p<0.05 | ** p<0.01

Vrednosti IMT merene na različitim delovima karotidnog stabla sa leve i desne strane nisu bile u statistički značajnoj korelaciji sa visinom titra aFL u našoj kohorti AFS bolesnika. Rezultati su prikazani u tabeli 44.

Tabela 44. Korelacija titrova aFL sa vrednostima IMT karotidnih arterija kod AFS bolesnika.

Obeležje		Titar aKL IgG	Titar aKL IgM	Titar anti β2 GPI IgG	Titar anti β2 GPI IgM
IMT ACC bif. desno (mm)	ρ	.084	.073	.068	.004
	p	.259	.331	.361	.959
IMT ACC bif. levo (mm)	ρ	-.028	-.021	.021	.012
	p	.707	.782	.776	.872

Obeležje		Titar aKL IgG	Titar aKL IgM	Titar anti β2 GPI IgG	Titar anti β2 GPI IgM
IMT ACC desno (mm)	ρ	-.029	-.023	.066	.040
	p	.697	.760	.378	.592
IMT ACC levo (mm)	ρ	.017	.007	.134	.074
	p	.822	.923	.073	.319
IMT ACI desno (mm)	ρ	.004	.004	.005	.070
	p	.960	.962	.946	.353
IMT ACI levo (mm)	ρ	-.013	-.050	-.063	.053
	p	.858	.501	.399	.478

IMT – debljina intime i medije (engl. *intima-media thickness*) | ACC – art. carotis communis | ACI – art. carotis interna | ρ - Spearman koeficijent korelacije

Analiza povezanosti visine titra aFL sa vrednostima prosečne, maksimalne i minimalne frekvence dobijene 24h HOLTER monitoringom EKG-a kao i pojedinih parametara HRV nije pokazala statistički značajnu vezu. Rezultati su prikazani u tabeli 45.

Tabela 45. Korelacija titrova aFL i 24 HOLTER EKG parametara kod AFS bolesnika.

Obeležje		Titar aKL IgG	Titar aKL IgM	Titar anti β2 GPI IgG	Titar anti β2 GPI IgM
Prosečna frekvencija (otk/min)	ρ	.093	.043	.082	.062
	p	.212	.561	.273	.407

Obeležje		Titar aKL IgG	Titar aKL IgM	Titar anti β2 GPI IgG	Titar anti β2 GPI IgM
Max frekvenca (otk/min)	ρ	-.044	.090	-.083	.149
	p	.559	.230	.264	.046*
Minimalna frekvenca (otk/min)	ρ	.067	.030	.136	-.040
	p	.367	.685	.067	.593
SDANN (msec)	ρ	.021	.026	-.067	-.052
	p	.777	.730	.369	.483
LF	ρ	.007	-.032	.041	-.016
	p	.927	.673	.583	.832
HF	ρ	-.023	-.026	-.033	-.080
	p	.754	.732	.658	.283
LF/HF	ρ	.084	.071	.115	.073
	p	.263	.343	.123	.332
rMSSD (msec)	ρ	-.073	-.061	-.058	-.101
	p	.329	.418	.438	.176

ρ - Spearman koeficijent korelacije

* p<0.05

Da bi smo utvrdili povezanost kategorijskih varijabli sa visinom titra At, AFS bolesnike pozitivne na određeno aFL smo podelili u one sa niskim (11-40), srednjim (41-99) i visokim titrom aKL (IgG, IgM) i anti β2 GPI (IgG,IgM).

Povezanost nivoa aKL (IgG, IgM) sa postojanjem analiziranih kardiovas-kularnih manifestacija i promena prikazana je u tabeli 46.

Tabela 46. Povezanost nivoa aKL (IgG, IgM) sa postojanjem kardiovaskularnih manifestacija i promena u AFS bolesnika.

Obeležje	Nivo aKL IgG				Nivo aKL IgM				
	Nizak	Srednji	Visok	p	Nizak	Srednji	Visok	p	
Koronarna bolest	da	7 (77.8%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0.558	6 (75.0%)	1 (12.5%)	1 (1.5%)	0.491
	ne	49 (59.0%)	19 (22.9%)	15 (18.1%)		60 (65.2%)	26 (28.3%)	6 (6.5%)	
IM	da	2 (50.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	1.000	2 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.640
	ne	54 (61.4%)	19 (21.6%)	15 (17.0%)		64 (65.3%)	27 (27.6%)	7 (7.1%)	
AP	da	5 (71.4%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0.873	5 (83.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0.264
	ne	51 (60.0%)	19 (22.4%)	15 (17.6%)		61 (64.9%)	27 (28.7%)	6 (6.4%)	
SI	da	3 (60.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1.000	2 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.640
	ne	53 (60.9%)	19 (21.8%)	15 (17.2%)		64 (65.3%)	27 (27.6%)	7 (7.1%)	

Obeležje	Nivo aKL IgG				Nivo aKL IgM				
	Nizak	Srednji	Visok	p	Nizak	Srednji	Visok	p	
MACE (1 godina)	da	6 (60.0%)	2 (20.0%)	2 (20.0%)	1.000	4 (80.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0.225
	ne	50 (61.0%)	18 (22.0%)	14 (17.1%)		62 (65.3%)	27 (28.4%)	6 (6.3%)	
Valvularna disfunkcija	da	27 (64.3%)	6 (14.3%)	9 (21.4%)	0.247	31 (63.3%)	15 (30.6%)	3 (6.1%)	0.716
	ne	29 (58.0%)	14 (28.0%)	7 (14.0%)		35 (68.6%)	12 (23.5%)	4 (7.8%)	
Zadeblj. valvularnih kuspisa	da	6 (66.7%)	1 (11.1%)	2 (22.2%)	0.786	8 (72.7%)	3 (27.3%)	0 (0.0%)	0.709
	ne	50 (60.2%)	19 (22.9%)	14 (16.9%)		58 (65.2%)	24 (27.0%)	7 (7.9%)	
Promene na perikardu	da	8 (66.7%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)	0.913	8 (50.0%)	5 (31.2%)	3 (18.8%)	0.083
	ne	48 (60.0%)	18 (22.5%)	14 (17.5%)		58 (69.0%)	22 (26.2%)	4 (4.8%)	

Obležje	Nivo aKL IgG				Nivo aKL IgM				
		Nizak	Srednji	Visok	p	Nizak	Srednji	Visok	p
Aneurizma LK	da	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0.029	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0.255
	ne	56 (62.2%)	20 (22.2%)	14 (15.6%)		66 (66.7%)	26 (26.3%)	7 (7.1%)	
Intrakardijalni tromb	da	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0.174	/	/	/	/
	ne	56 (61.5%)	20 (22.0%)	15 (16.5%)		66 (66.0%)	27 (27.0%)	7 (7.0%)	
Dilatac. levih srč. šupljina	da	5 (62.5%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1.000	6 (75.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0.491
	ne	51 (60.7%)	18 (21.4%)	15 (17.9%)		60 (65.2%)	26 (28.3%)	6 (6.5%)	
Dilatac. desnih srč. šupljina	da	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0.365	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0.340
	ne	55 (61.1%)	20 (22.2%)	15 (16.7%)		66 (66.7%)	26 (26.3%)	7 (7.1%)	

Obeležje	Nivo aKL IgG				Nivo aKL IgM				
	Nizak	Srednji	Visok	p	Nizak	Srednji	Visok	p	
Hipertrofija miokarda	da	7 (53.8%)	5 (38.5%)	1 (7.7%)	0.273	8 (66.7%)	4 (33.3%)	0 (0.0%)	0.607
	ne	49 (62.0%)	15 (19.0%)	15 (19.0%)		58 (65.9%)	23 (26.1%)	7 (8.0%)	
Plućna hipertenzija	da	4 (80.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0.575	4 (66.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0.585
	ne	52 (59.8%)	20 (23.0%)	15 (17.2%)		62 (66.0%)	26 (27.7%)	6 (6.4%)	
Kardiomiopatija	da	5 (55.6%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)	1.000	4 (80.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0.225
	ne	51 (61.4%)	18 (21.7%)	14 (16.9%)		62 (65.3%)	27 (28.4%)	6 (6.3%)	
Sistolna disfunkcija	da	4 (57.1%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)	1.000	3 (75.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1.000
	ne	52 (61.2%)	18 (21.2%)	15 (17.6%)		63 (65.6%)	26 (27.1%)	7 (7.3%)	

Obležje	Nivo aKL IgG				Nivo aKL IgM				
	Nizak	Srednji	Visok	p	Nizak	Srednji	Visok	p	
Dijastolna disfunkcija	da	27 (58.7%)	11 (23.9%)	8 (17.4%)	0.956	31 (68.9%)	11 (24.4%)	3 (6.7%)	0.894
	ne	29 (63.0%)	9 (19.6%)	8 (17.4%)		35 (63.6%)	16 (29.1%)	4 (7.3%)	

IM – infarkt miokarda | AP – angina pectoris | SI – srčana insuficijencija | MACE – veliki neželjeni kardiovaskularni dogadaji (engl. *Major adverse cardiovascular events*)

Visina titra aKL (IgG, IgM) prezentovana kroz navedene kategorije nije bila u statistički značajnoj vezi sa pojavom određenih kardiovaskularnih manifestacija i promena u našoj studiji.

Takođe, ni visina titra anti β 2 GPI (IgG, IgM) nije bila u statistički značajnoj vezi sa pojavom najvećeg broja analiziranih kardiovaskularnih manifestacija i promena u našoj studiji a rezultati su prikazani u tabeli 47. Dobijene su statistički značajne razlike kada je reč o pojavi SI i nivoa anti β 2 GPI IgG.

Tabela 47. Povezanost nivoa anti β 2 GPI (IgG, IgM) sa postojanjem kardiovaskularnih manifestacija i promena u AFS bolesnika.

Obeležje	Nivo anti β 2 GPI IgG				Nivo anti β 2 GPI IgM				
	Nizak	Srednji	Visok	p	Nizak	Srednji	Visok	p	
Koronarna bolest	da	5 (83.3%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0.370	4 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.464
	ne	40 (57.1%)	13 (18.6%)	17 (24.3%)		42 (58.3%)	15 (20.8%)	15 (20.8%)	
IM	da	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0.384	/	/	/	/
	ne	44 (59.5%)	13 (17.6%)	17 (23.0%)		46 (60.5%)	15 (19.7%)	15 (19.7%)	
AP	da	4 (66.7%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	0.292	3 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.411
	ne	41 (58.6%)	12 (17.1%)	17 (24.3%)		43 (58.9%)	15 (20.5%)	15 (20.5%)	
SI	da	0 (0.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0.037*	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1.000
	ne	45 (61.6%)	12 (16.4%)	16 (21.9%)		45 (60.0%)	15 (20.0%)	15 (20.0%)	

Obeležje	Nivo anti β 2 GPI IgG				Nivo anti β 2 GPI IgM				
	Nizak	Srednji	Visok	p	Nizak	Srednji	Visok	p	
MACE (1 godina)	da	2 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	0.521	3 (75.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0.818
	ne	43 (61.4%)	12 (17.1%)	15 (21.4%)		43 (59.7%)	15 (20.8%)	14 (19.4%)	
Valvularna disfunkcija	da	26 (51.4%)	9 (22.9%)	6 (25.7%)	0.453	26 (63.4%)	9 (22.0%)	6 (14.6%)	0.503
	ne	20 (57.1%)	6 (17.1%)	9 (25.7%)		20 (57.1%)	6 (17.1%)	9 (25.7%)	
Zadeblj. valvularnih kuspisa	da	6 (60.0%)	2 (20.0%)	2 (20.0%)	1.000	5 (62.5%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	1.000
	ne	39 (59.1%)	12 (18.2%)	15 (22.7%)		41 (60.3%)	14 (20.6%)	13 (19.1%)	
Promene na perikardu	da	7 (63.6%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	1.000	6 (75.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0.446
	ne	38 (58.5%)	12 (18.5%)	15 (23.1%)		40 (58.8%)	15 (22.1%)	13 (19.1%)	

Obležje	Nivo anti β 2 GPI IgG				Nivo anti β 2 GPI IgM				
	Nizak	Srednji	Visok	p	Nizak	Srednji	Visok	p	
Aneurizma LK	da	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0.106	/	/	/	/
	ne	45 (60.0%)	13 (17.3%)	17 (22.7%)		46 (60.5%)	15 (19.7%)	15 (19.7%)	
Intrakardijalni tromb	da	/	/	/	/	/	/	/	/
	ne	45 (59.2%)	14 (18.4%)	17 (22.4%)		46 (60.5%)	15 (19.7%)	15 (19.7%)	
Dilatac. levih srčanih šuplj.	da	4 (57.1%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	1.000	5 (83.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0.613
	ne	41 (59.4%)	13 (18.8%)	15 (21.7%)		41 (58.6%)	15 (21.4%)	14 (20.0%)	
Dilatac. desnih srčanih šuplj.	da	0 (0.0%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0.163	2 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1.000
	ne	45 (60.8%)	13 (17.6%)	16 (21.6%)		44 (59.5%)	15 (20.3%)	15 (20.3%)	

Obeležje	Nivo anti β2 GPI IgG				Nivo anti β2 GPI IgM				
		Nizak	Srednji	Visok	p	Nizak	Srednji	Visok	p
Hipertrofija miokarda	da	4 (36.4%)	2 (18.2%)	5 (45.5%)	0.101	5 (71.4%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	1.000
	ne	41 (63.1%)	12 (18.5%)	12 (18.5%)		41 (59.4%)	14 (20.3%)	14 (20.3%)	
Pl. hipertenzija	da	3 (50.0%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0.714	2 (50.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	1.000
	ne	42 (60.0%)	12 (17.1%)	16 (22.9%)		44 (61.1%)	14 (19.4%)	14 (19.4%)	
Kardiomiopatija	da	1 (20.0%)	2 (40.0%)	2 (40.0%)	0.208	3 (75.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0.818
	ne	44 (62.0%)	12 (16.9%)	15 (21.1%)		43 (59.7%)	15 (20.8%)	14 (19.4%)	
Sistolna disfunkcija	da	1 (25.0%)	2 (50.0%)	1 (25.0%)	0.186	4 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.464
	ne	44 (61.1%)	12 (16.7%)	16 (22.2%)		42 (58.3%)	15 (20.8%)	15 (20.8%)	

Obležje	Nivo anti β 2 GPI IgG				Nivo anti β 2 GPI IgM				
	Nizak	Srednji	Visok	p	Nizak	Srednji	Visok	p	
Dijastolna disfunkcija	da	19 (52.8%)	7 (19.4%)	10 (27.8%)	0.494	22 (64.7%)	4 (11.8%)	8 (23.5%)	0.272
	ne	26 (65.0%)	7 (17.5%)	7 (17.5%)		24 (57.1%)	11 (26.2%)	7 (16.7%)	

IM – infarkt miokarda | AP – angina pectoris | SI – srčana insuficijencija | MACE – veliki neželjeni kardiovaskularni dogadaji (engl. *Major adverse cardiovascular events*)

* p<0.05

Postojanje endotelne disfunkcije detektovane merenjem endotel zavisne i endotel nezavisne dilatacije brahijalne arterije u našoj studiji takođe nije bilo značajno povezano sa nivoom titra aKL (IgG, IgM). Rezultati su prikazani u tabeli 48.

Tabela 48. Povezanost nivoa aKL (IgG, IgM) i anti β 2 GPI (IgG, IgM) sa postojanjem endotelne difunkcije u AFS bolesnika.

Obeležje	Nivo aKL IgG				Nivo aKL IgM				
	Nizak	Srednji	Visok	p	Nizak	Srednji	Visok	p	
Disfunkcija endotel zavisne dilatacije	da	20 (64.5%)	7 (22.6%)	4 (12.9%)	0.719	16 (53.3%)	12 (40.0%)	2 (6.7%)	0.167
	ne	36 (59.0%)	13 (21.3%)	12 (19.7%)		50 (71.4%)	15 (21.4%)	5 (7.1%)	
Disfunkcija endotel nezavisne dilatacije	da	8 (80.0%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)	0.258	3 (42.9%)	3 (42.9%)	1 (14.3%)	0.303
	ne	48 (58.5%)	18 (22.0%)	16 (19.5%)		63 (67.7%)	24 (25.8%)	6 (6.5%)	
Obeležje	Nivo anti β 2 GPI IgG				Nivo anti β 2 GPI IgM				
Disfunkcija endotel zavisne dilatacije	da	17 (73.9%)	4 (17.4%)	2 (8.7%)	0.137	18 (75.0%)	3 (12.5%)	3 (12.5%)	0.215
	ne	28 (52.8%)	10 (18.9%)	15 (28.3%)		28 (53.8%)	12 (23.1%)	12 (23.1%)	
Disfunkcija endotel nezavisne dilatacije	da	5 (55.6%)	4 (44.4%)	0 (0.0%)	0.052	7 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.079
	ne	40 (59.7%)	10 (14.9%)	17 (25.4%)		39 (56.5%)	15 (21.7%)	15 (21.7%)	

Na tabeli 49. prikazana je povezanost nivoa aKL (IgG, IgM) i anti β 2 GPI (IgG, IgM) i promena na karotidnim arterijama kod AFS bolesnika. Nije utvrđeno postojanje statistički značajne povezanosti nivoa navedenih aFL sa pojavom povećane debljine IMT karotidnih arterija niti pojavom plakova na karotidnim arterijama.

Tabela 49. Povezanost nivoa aKL (IgG, IgM) i anti β 2 GPI (IgG, IgM) sa postojanjem povećane debljine IMT i pojavom plakova na karotidnim arterijama u AFS bolesnika.

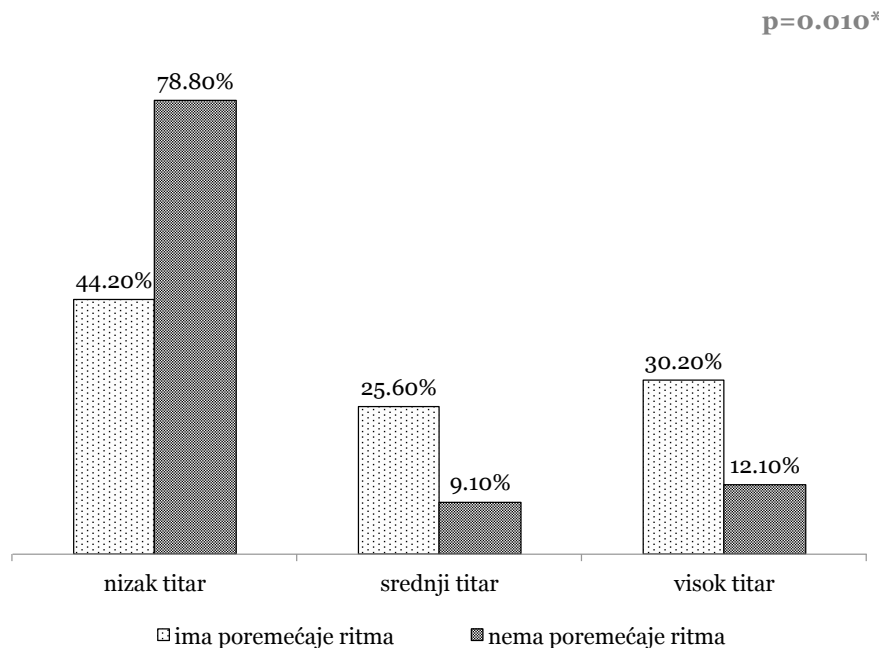
Obeležje	Nivo aKL IgG				p	Nivo aKL IgM				p
	Nizak	Srednji	Visok			Nizak	Srednji	Visok		
Povećana debljina IMT karotidnih art	da	46 (60.5%)	16 (21.1%)	14 (18.4%)	0.831	52 (65.0%)	22 (27.5%)	6 (7.5%)	0.887	
	ne	10 (62.5%)	4 (25.0%)	2 (12.5%)		14 (70.0%)	5 (25.0%)	1 (5.0%)		
Prisustvo plakova na karotidnim art	da	29 (69.0%)	6 (14.3%)	7 (16.7%)	0.241	32 (74.4%)	8 (18.6%)	3 (7.0%)	0.247	
	ne	27 (54.0%)	14 (28.0%)	9 (18.0%)		34 (59.6%)	19 (33.3%)	4 (7.0%)		
Obeležje	Nivo anti β 2 GPI IgG				p	Nivo anti β 2 GPI IgM				p
	Nizak	Srednji	Visok			Nizak	Srednji	Visok		
Povećana debljina IMT karotidnih art	da	35 (58.3%)	12 (20.0%)	13 (21.7%)	0.856	41 (63.1%)	13 (20.0%)	11 (16.9%)	0.420	
	ne	10 (62.5%)	2 (12.5%)	4 (25.0%)		5 (45.5%)	2 (18.2%)	4 (36.4%)		
Prisustvo plakova na karotidnim art.	da	23 (65.7%)	5 (14.3%)	7 (20.0%)	0.562	25 (67.6%)	7 (18.9%)	5 (13.5%)	0.404	
	ne	29 (53.7%)	9 (22.0%)	10 (24.4%)		21 (53.8%)	8 (20.5%)	10 (25.6%)		

Na kraju, analizirano je postojanje povezanosti nivoa aFL sa poremećajima ritma i provođenja detektovanim 24h HOLTER monitoringom EKG-a. U našoj kohorti AFS bolesnika postojala je statistički značajna povezanost nivoa anti β 2 GPI IgG sa pojavom poremećaja ritma na 24h HOLTER monitoringu EKG-a. Naime, u grupi bolesnika sa srednjim titrom 25.6% bolesnika je imalo poremećaje ritma (u odnosu na 9.1% bolesnika u sa ovim nivoom navedenog aFL koji nisu imali poremećaj ritma) dok je u grupi bolesnika sa visokim titrom anti β 2 GPI IgG 30.2% bolesnika je imalo poremećaje ritma (u poređenju sa 12.10% bolesnika iz ove grupe koji nisu imali poremećaj ritma). Rezultati su prikazani u tabeli 50 i grafikonu 19.

Tabela 50. Povezanost nivoa aKL (IgG, IgM) i anti β 2 GPI (IgG, IgM) sa po-stojanjem poremećaja ritma i provođenja u AFS bolesnika.

Obeležje	Nivo aKL IgG				Nivo aKL IgM				
	Nizak	Srednji	Visok	p	Nizak	Srednji	Visok	p	
24h HOLTER poremećaj ritma	da	32 (60.4%)	12 (22.6%)	9 (17.0%)	1.000	37 (67.3%)	14 (25.5%)	4 (7.3%)	0.945
	ne	24 (61.5%)	8 (20.5%)	7 (17.9%)		29 (64.4%)	13 (28.9%)	3 (6.7%)	
24h HOLTER poremećaj provođenja	da	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1.000	2 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.640
	ne	55 (60.4%)	20 (22.0%)	16 (17.6%)		64 (65.3%)	27 (27.6%)	7 (7.1%)	
Obeležje	Nivo anti β 2 GPI IgG				Nivo anti β 2 GPI IgM				
24h HOLTER poremećaj ritma	da	19 (44.2%)	11 (25.6%)	13 (30.2%)	0.010*	24 (61.5%)	6 (15.4%)	9 (23.1%)	0.588
	ne	26 (78.8%)	3 (9.1%)	4 (12.1%)		22 (59.5%)	9 (24.3%)	6 (16.2%)	
24h HOLTER poremećaj provođenja	da	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	1.000	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)	0.637
	ne	44 (59.5%)	14 (18.9%)	16 (21.6%)		45 (60.8%)	15 (20.3%)	14 (18.9%)	

* p<0.05



Grafikon 19. Povezanost nivoa titra anti β 2 GPI IgG sa pojavom poremećaja ritma u AFS bolesnika.

4.3. ANALIZA PREDIKTIVNOG ZNAČAJA POJEDINIH TIPOVA AFL ZA POJAVU ODREĐENIH KARDIOVASKULARNIH DOGAĐAJA

Univarijantnom analizom utvrdili smo da će na pojavu novih kardiovaskularnih događaja kod AFS bolesnika osim starosne dobi, pola, hipertenzije dijabetesa, a potom i postojanja ehokardiografskih promena u vidu dilatacije levih srčanih šupljina, valvularne disfunkcije, sistolne disfunkcije miokarda, snižene EF LK i postojanje plakova na karotidnim arterijama uticati i prisustvo aKL IgG aFL. Uticaj pušenja u našoj studiji na pojavu novih kardiovaskularnih događaja kod AFS bolesnika nije potvrđen. Binarnom logističkom regresijom kreirali smo modele kojima smo želeli da ispitamo prediktorsku moć ovog aFL za pojavu

novih kardiovaskularnih događaja. Model 1 je multivarijantni model u kome su nezavisne varijable bile pol i starost. U ovom modelu starosna dob je bila značajan prediktor pojave MACE u godinu dana kod bolesnika sa AFS-om. U Modelu 2 pored starosne dobi i pola analizirali smo uticaj prisustva aKL IgG. Starosna dob je i dalje imala najjaču prediktorsku moć (verovatnoća nastanka (engl. *odds ratio* – OR) 1.078 , 95% interval poverenja (engl. *confidence interval* – CI) 1.025-1.134 (p=0.002), dok je za aKL IgG OR iznosio 3.201 za CI 0.799-12.816 (p=0.064). U Modelu 3 ispitivali smo uticaj starosne dobi, postojanja hipertenzije i prisustva aKL IgG na pojavu MACE u AFS bolesnika. U ovom modelu, postojanje aKL IgG aFL je imalo jaču prediktorsku moć od postojanja hipertenzije kada je reč o pojavi MACE u godinu dana kod bolesnika sa AFS-om. Svi rezultati su prikazani u tabeli 52.

Tabela 52. Binarni logistički regresioni modeli sa pojavom novih kardiovaskularnih događaja (MACE) kao zavisnom varijablom u bolesnika sa AFS-om.

	p*	OR (95% Interval poverenja)
Model 1		
Starost	0.004	1.077 (1.025-1.131)
Pol ženski	0.118	0.344 (0.089-1.336)
Model 2		
Pol ženski	0.256	0.411 (0.103-1.651)
Starost	0.002	1.078 (1.025-1.134)
aKL IgG	0.064	3.201 (0.799-12.816)
Model 3		
Starost	0.004	1.073 (1.017-1.132)
Hipertenzija	0.329	1.926 (0.540-6.870)

	p*	OR (95% Interval poverenja)
aKL IgG	0.045	3.508 (0.887-13.881)
Model 4		
Starost	0.013	1.067 (1.012-1.126)
Pol ženski	0.190	0.403 (0.098-1.648)
Dijabet	0.171	2.583 (0.582-11.463)
aKL IgG	0.075	3.176 (0.788-12.797)

* p vrednost je računata pomoću bootstrap metode na 1000 uzoraka

Kako je uticaj promene morfologije i funkcije leve komore na pojavu novih kardiovaskularnih događaja dobro poznat, odlučili smo da formiramo modele koji će obuhvatiti postojanje sistolne disfunkcije i dilatacije levih srčanih šupljina na pojavu MACE kod AFS bolesnika. Postojanje sistolne disfunkcije LK je izuzetno snažan predictor MACE i kod bolesnika sa AFS-om ($p=0.001$, OR 80.806, CI 10.684-611.135). Sistolna disfunkcija leve komore je snažan prediktor pojave MACE u AFS bolesnika u modelu koji je obuhvatio starosnu dob i postojanje dilatacije levih srčanih šupljina. U našoj studiji prisustvo aKL IgG je nezavisan prediktor nastanka novih kardiovaskularnih događaja čak i kada se uzme u obzir snažan uticaj morfoloških i funkcionalnih promena leve komore. Rezultati su prikazani u tabeli 53.

Tabela 53. Binarni logistički regresioni modeli sa pojavom novih kardiovaskularnih događaja (MACE) kao zavisnom varijablom u bolesnika sa AFS-om.

	p*	OR (95% Interval poverenja)
Model 1		
Dilatacija levih srčanih šupljina	0.003	16.520 (2.230-122.385)
Sistolna difunkcija LK	0.001	80.806 (10.684-611.135)
Model 2		
Starost	0.010	1.080 (0.995-1.173)
Sistolna disfunkcija	0.001	131.514 (12.131-1425.765)
Dilatacija levih srčanih šupljina	0.073	5.489 (0.663-45.458)
Model 3		
Starost	0.009	1.078 (0.995-1.169)
Sistolna disfunkcija	0.001	176.548 (12.772-2440.475)
Dilatacija levih srčanih šupljina	0.060	6.080 (0.655-56.433)
aKL IgG	0.043	7.609 (0.663-87.349)
Model 4		
Starost	0.002	1.080 (0.995-1.172)
Pol	0.450	0.478 (0.055-4.142)
Sistolna disfunkcija	0.001	181.284 (12.41-2648.139)
Dilatacija levih srčanih šupljina	0.127	5.092 (0.521-49.733)
aKL IgG	0.039	7.971 (0.664-95.719)

* p vrednost je računata pomoću bootstrap metode na 1000 uzoraka

5. DISKUSIJA

Antifosfolipidni (Hjuzov) sindrom (AFS) je autoimunski poremećaj koji se klinički karakteriše rekurentnim trombozama (venskim i/ili arterijskim) i/ili rekurentnim spontanim pobačajima, a laboratorijski, povišenim antifosfolipidnim antitelima (aFL) (značajan porast ovih antitela najmanje 2 puta u periodu od 12 nedelja)⁽¹¹⁶⁾. AFS se može ispoljiti kao primarno oboljenje (PAFS) ili sekundarno (SAFS), u sklopu drugih, najčešće sistemskih reumatskih bolesti. Naša studija obuhvatila je 181 bolesnika sa dijagnozom AFS: 101 bolesnika sa PAFS i 80 bolesnika sa SAFS u sklopu sistemskog eritemskog lupusa (SLE). U ovoj kohorti bolesnika koju su predominantno činile žene prosečne starosti 48.69 ± 13.16 godina, analizirani su kardiovaskularni događaji – kako oni koji su kod određenih bolesnika doveli do uspostavljanja dijagnoze AFS-a tako i novih velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja u okviru godinu dana od uključivanja bolesnika u studiju. Treba naglasiti i da je prevalenca svih standardnih aterosklerotskih faktora rizika u našoj studiji bila manja od 40%, što uz predominaciju ženskog pola i starosne dobi ispod 50 godina ovu populaciju ne čini visokorizičnom u smislu pojave navedenih događaja.

Uporednom analizom ispitivanih grupa bolesnika, nije utvrđeno postojanje značajne razlike kada je reč o standardnim faktorima rizika ateroskleroze, osnovnim demografskim karakteristikama niti vrednostima glikemije i lipidnih frakcija što ukazuje na odsustvo negativnog uticaja imunomodulirajuće terapije uključujući i glikokortikosteroidnu, na lipidni status bolesnika sa SAFS

Tromboze predstavljaju dijagnostički kriterijum AFS. U našoj populaciji bolesnika razlike u prevalencije tromboza između PAFS i SAFS bolesnika nije bilo ali su arterijske tromboze značajno češće bile prisutne kod SAFS bolesnika u odnosu na PAFS bolesnike dok razlike u prevalenci venskih tromboza nije bilo. Akušerska patologija je bila češće prisutna u bolesnika sa PAFS. U radu Camps Garzia MT i sar. u grupi od 112 AFS bolesnika nije bilo razlike u klin-

ičkim manifestacijama AFS-a uključujući i tip tromboze mada je u ovoj studiji starosna dob SAFS bolesnika bila značajno niža⁽¹¹⁷⁾. Nedavno je definisan GAPSS skor (Global APS Score) radi procene rizika od nastanka tromboze u AFS bolesnika^(118, 119). Ovaj model zasnovan je na šest kliničkih pokazatelja (postojanje aKL IgG/IgM anti- β 2-glycoprotein IgG/IgM, lupus antikoagulans (LA), Anti-protrombin/ fosfatidilserin kompleks (aPS/PT) IgG/IgM, hipertenzija i hiperlipidemija), a najveću vrednost upravo ima prisustvo različitih tipova aFL.

aFL su zapravo familija od najmanje 20-tak antitela protiv negativno naelektrisanih proteina koji vezuju fosfolipide čije prisustvo (uz kliničke pokazatelje), predstavlja laboratorijski dijagnostički kriterijum AFS-a. U našoj studiji zastupljenost pojedinih tipova aFL se nije značajno razlikovala između PAFS i SAFS bolesnika. Na granici statističke značajnosti ($p=0.055$), prisustvo aKL klase IgM je bilo veće u SAFS grupi u odnosu na PAFS grupu. Zastupljenost pojedinih tipova aFL u našoj studiji je u saglasju sa rezultatima prethodnih⁽¹²⁰⁻¹²²⁾. S druge strane, prosečne vrednosti titra aKL IgG/ IgM i titra anti β 2 GPI IgM su bile značajno veće u SAFS grupi bez dostupnih literaturnih podataka kojima bi se diskutovao ovakav nalaz.

Svi AFS pacijenti su klasifikovani u sledeće kategorije: kategorija I, kada je prisutno više od jednog laboratorijskog kriterijuma u bilo kojoj kombinaciji, kategorija IIa kada je prisutan samo LA, kategorija IIb kada su prisutna samo antikardiolipinska antitela (aKL), i kategorija IIc kada su prisutna samo anti- β 2 glikoprotein-I antitela (anti- β 2GPI)⁽¹¹⁶⁾. Iskustva su pokazala potrebu za definisanjem “*triple positivity*” kategorije kako bi se označili AFS bolesnici pod povećanim rizikom za razvoj kliničkih manifestacija ovog sindroma^(123, 124). U našoj studiji i u PAFS i u SAFS grupi najveća je bila zastupljenost Kategorije I. Među kategorijama IIa-c koje su označavale prisustvo samo jednog tipa aFL (LA, aKL IgG/IgM ili anti- β 2GPI IgG/IgM) u našoj kohorti najveća zastupljenost je zabeležena kada je reč o IIb kategoriji odnosno prisustvu samo aKL aFL. Razlika između PAFS i SAFS bolesnika kada je reč o postojanju određene aFL kategorije nije bila statistički značajna.

5.1. VALVULARNE PROMENE

Valvularne promene predstavljaju dominantnu kardijalnu manifestaciju AFS-a. U revijalnom radu Hojnik i saradnika analizirane su četiri velike studije bolesnika sa PAFS u kojima je korišćen transtorakalni ehokardiografski pregled⁽¹²⁵⁾. Meta analiza je obuhvatila 168 PAFS bolesnika kod kojih se prevalenca valvularnih promena kretala od 32 do 38% u poređenju sa 0–5% kod zdravih kontrola. Promene su najčešće bile locirane na levom srcu i to predominantno na mitralnoj valvuli. U našoj kohorti prevalenca valvularnih promena koje su obuhvatala i valvularnu disfunkciju i zadebljanje valvularnih kuspisa, u PAFS grupi iznosila je 26.7% u PAFS i 42.5% u SAFS grupi a razlika je bila statistički značajna. Ovim smo praktično potvrdili rezultate prethodnih studija koje su pokazale da se valvularne promene daleko češće javljaju kod SLE bolesnika sa SAFS, u odnosu na PAFS bolesnike.

Iako su na autopsijskom materijalu valvularne promene bile opisane kod većine SLE bolesnika⁽¹²⁶⁾ funkcionalno značajne valvularne promene su izuzetno retke i njihova prevalenca se kreće od 1% to 18%^(127, 128). U našoj studiji, AFS bolesnici su najčešće imali promene na mitralnoj valvuli i to u vidu mitralne regurgitacije koja je kod većine bolesnika bila blagog stepena. Prevalenca disfunkcionalnosti ostalih valvula je bila znatno niža sa takođe dominantno prisutnim blagim promenama.

aFL su odgovorna za patogenezu valvularnih manifestacija u AFS-u. Nihoyannopoulos sa saradnicima je u svojoj studiji iz 1990. godine ukazao da je prisustvo aKL u visokom titru (>100 IU) u SLE bolesnika bilo u značajnoj vezi sa pojavom valvularnih promena⁽¹²⁸⁾. Khamashta i saradnici⁽¹³⁰⁾ su prikazali rezultat studije na 132 SLE bolesnika u kojoj su oni sa LA i aKL pozitivnošću u bilo kom nivou titra imali značajno češće valvularne promene (16% SLE bolesnika su imali vegetacije na mitralnoj valvuli i 38% mitralnu regurgitaciju) u odnosu na SLE bolesnike koji nisu imali prisutna aFL (1.2% i 12%, respektivno).

U našoj studiji valvularne promene nisu značajno korelirale ni sa kategorijom ni titrovima aFL.

5.2. UBRZANA ATEROSKLEROZA

Koncept ateroskleroze kao inflamatorne i autoimune bolesti doprineo je i razumevanju ubrzane ateroskleroze kod bolesnika sa autoimunim oboljenjima, pre svega kod bolesnika sa reumatskim autoimunim oboljenjima kod kojih niska prevalenca Framingamskih klasičnih faktora rizika istu nije mogla u potpunosti da objasni⁽⁴⁹⁾. Ovaj koncept u potpunosti je prihvaćen i kada je reč od AFS-u.

Rezultati brojnih studija potvrdili su da bolesnici sa autoimunim oboljenjima imaju veću prevalencu kako subkliničke (promene na karotidnim arterijama) tako i kliničke forme aterosklerotske bolesti (infarkt miokarda), u odnosu na opštu populaciju⁽¹³¹⁻¹³³⁾. U našoj studiji analizirali smo i subkliničke i kliničke oblike aterosklerotskog procesa u AFS bolesnika.

Hronična inflamacija u AFS-u i prisustvo aFL dovode do aktivacije endotelnih ćelija i povećavaju ekspresiju athezivnih molekula na njima, kao i njihovu sekreciju citokina. Time ova antitela povećavaju ateziju leukocita za endotelne ćelije i aktiviraju degranulaciju neutrofilnih leukocita što prouzrokuje nastanak endotelne disfunkcije u prisustvu aFL. Endotelna disfunkcija je inicijalni događaj u procesu aterogeneze i njena detekcija neinvazivnim testovima omogućava prepoznavanje bolesnika pod povećanim rizikom za nastanak kardiovaskularnih oboljenja.

Između ispitivanih grupa AFS bolesnika nije bilo razlike kada je reč o procentu endotel zavisne (FMD) i endotel nezavisne (NMD) dilatacije brahijalne arterije. Ambrosino P. i saradnici su u nedavnoj meta analizi 20 slučajevima kontrolisanih studija koje su ispitivale uticaj AFS na markere kardiovaskularnog

rizika, utvrdili da su AFS bolesnici imali značajno niže vrednosti procenta FMD u odnosu na zdrave ispitanike (srednja razlika -4.49%; 95% CI -6.20, -2.78) dok razlike u obimu NMD nije bilo (srednja razlika -1.80%; 95% CI -4.01, 0.42)⁽¹³⁴⁾. U maloj kohorti SLE bolesnika Stalz M. je sa saradnicima utvrdio da je prisustvo SAFS u grupi od 42 SLE bolesnika značajno uticalo na veličinu NMD (SLE - 24.3% (15.0-28.6), SLE+APS - 17.4% (13.1-22.6), zdrave kontrole - 23.0% (17.8-30.1, p=0.015 vs. p=0.027), ali ne i na procenat FMD (SLE - 7.7% (11.9-12.1), SLE+APS 7.8% (2.4-12.8), zdrave kontrole - 14.6% (11.2-21.1, p<0.001)⁽¹³⁵⁾.

Očekivano, procenat FMD u našoj kohorti AFS bolesnika visoko statistički značajno je korelirao sa starosnom dobi ispitanika i vrednostima glikemije, granično sa vrednostima triglicerida i ukupnog holesterola, a među faktorima rizika ateroskleroze hipertenzija i hiperlipoproteinemija su sa visokom statističkom značajnošću uticale na pojavu FMD disfunkcije endotela. U našoj studiji pušenje nije bilo u značajnoj vezi sa postojanjem disfunkcije endotela kod AFS bolesnika. Procenat NMD je sa visokom statističkom značajnošću korelirao sa starosnom dobi AFS bolesnika, hipertenzijom i hiperlipoproteinemijom. Dobijeni rezultati su u skladu sa rezultatima ukrajinske grupe autora kod kojih je hipertrigliceridemija i kod PAFS i kod SAFS bolesnika značajno korelirala sa veličinom FMD⁽¹³⁶⁾.

Podaci iz literature koji se odnose na povezanost tipa i visine titra aFL na procenat FMD i NMD brahijalne arterije su vrlo oskudni. Shevchuk SV je u studiji SLE bolesnika ispitivao uticaj prisustva SAFS na rane markere kardiovaskularnog rizika. Pokazano je da su SAFS bolesnici sa prisutnim anti β 2 GPI aFL imali značajno manji procenat FMD brahijalne arterije⁽¹³⁷⁾. U našoj studiji tip, kategorije aFL kao i visina titra aFL nisu bili u značajnoj korelaciji sa veličinom FMD niti veličinom NMD. Marai I i sar su ispitivali prisustvo aFL kod bolesnika sa dokazanom koronarnom bolešću a bez kriterijuma za AFS i utvrdili da osim postojanja endotelne disfunkcije u poređenju sa zdravim kontrolama (FMD $8.0 \pm 9.5\%$ vs $8.0 \pm 13.5\%$, p = 0.012), ovi bolesnici imaju i značajno više vrednosti titra aKL IgG u odnosu na kontrolnu grupu čime su indirektno potvrdili uticaj ove grupe aFL na endotelnu disfunkciju i proces ateroskleroze⁽¹³⁸⁾.

Tokom poslednje dve decenije kroz vise malih kliničkih kao i nekoliko velikih, randomizovanih studija, debljina intime i medije karotidnih arterija (cIMT) potvrđena kao siguran marker procene progresije ateroskleroze⁽¹³⁹⁾. Der H. i saradnici u svojoj studiji su detektovali značajno veće promene cIMT u PAFS bolesnika u odnosu na zdrave kontrole (0.714 +/- 0.2 mm naspram 0.58 +/- 0.085 mm; p = 0.0037)⁽¹⁴⁰⁾. U rezultatima naše studije na 120 SLE bolesnika dokazali smo da je postojanje SAFS bio značajan prediktor postojanja uznapredovalih promena cIMT u SLE bolesnika (OR 6.344, CI 1.259-31.960)⁽⁸⁵⁾. U sadašnjoj studiji utvrdili smo da između SAFS i PAFS bolesnika nije bilo statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima cIMT na različitim delovima karotidnog stabla. Prevalenca zadebljanja zida karotidnih arterija koja nije bila u skladu sa starosnom dobi je bila slična a prisustvo plakova se takođe nije statistički značajno razlikovalo između PAFS i SAFS bolesnika. U već spomenutoj studiji Ambrosino P i sar dokazali su značajno veće vrednosti cIMT u AFS bolesnika u odnosu na zdrave kontrole (IMT na zajedničkoj karotidnoj arteriji (srednja razlika 0.11 mm; 95% CI 0.07, 0.14), IMT unutrašnje karotidne arterije (srednja razlika 0.08 mm; 95% CI 0.05, 0.11), IMT na bifurkaciji (srednja razlika 0.09 mm; 95% CI 0.06, 0.12) kao i značajno veću prevalencu karotidnih plakova (OR 3.87; 95% CI 1.61, 9.31)⁽¹³⁴⁾.

Ispitujući povezanost određenog tipa aFL i promena na karotidnim arterijama u AFS bolesnika utvrdili smo da je prisustvo anti β 2 GPI At (IgG /IgM) bilo značajno povezano sa prisustvom plakova na karotidnim arterijama. Literaturni podaci su u ovom smislu nekoherentni. Holc I. i saradnici nisu uspeali da u svojoj studiji na bolesnicima sa reumatoidnim artritismom dokažu da su anti β 2 GPI IgA klase nezavisni prediktori ateroskleroze⁽¹⁴¹⁾. U maloj studiji, Bilora F. i saradnika potvrđena je značajna povezanost ubrzane ateroskleroze i IgM aFL u bolesnika sa PAFS⁽¹⁴²⁾. Damoiseaux J. sa saradnicima demonstrira jasnu korelaciju između aKL IgM i anti LDL antitela kod SLE bolesnika⁽¹⁴³⁾. Druge studije su utvrdile značajnu vezu između kliničkih manifestacija AFS i prisustva anti β 2 GPI. U radu Cabiedes i sar kliničke manifestacije AFS-a kod SEL bolesnika su bile značajno povezane sa ovim tipom aFL⁽¹⁴⁴⁾. Rezultati studije Ames PR. i saradnika koji su potvrdili povezanost anti β 2 GPI IgG sa promenama IMT ka-

rotidnih arterija su u saglasju sa rezultatima analize naše kohorte AFS bolesnika⁽¹⁴⁵⁾.

Najveći broj AFS bolesnika sa prisutnim plakovima na karotidnim arterijama u našoj studiji nalazio pripadao je aFL Kategoriji I. Štaviše, postojala je jasna povezanost broja prisutnih tipova aFL u ukupnoj pozitivnosti i prisustva karotidnih plakova. S druge strane, korelacija titra aFL i vrednosti IMT nije potvrđena čime se potvrđuje hipoteza o važnosti patogene uloge aFL ne samo u visokim i srednjim već i u niskim titrovima.

Nakon evaluacije subkliničkih oblika ateroskleroze ispitivali smo i učestalost kliničkih oblika aterosklerotskog procesa: infarkta miokarda, angine pektoris, manifestne srčane insuficijencije, CVI. Između PAFS i SAFS grupa bolesnika nije bilo statističke razlike u ispoljavanju kliničkih manifestacija aterosklerotskog procesa. Prevalenca navedenih događaja u našoj kohorti je (izuzev u slučaju CVI) bila niža od 10%. U evropskoj kohorti od 1000 AFS bolesnika infarkt miokarda je bio prva manifestacija bolesti kod 2.8% bolesnika, a ispoljio se u evoluciji bolesti kod 5.5% kohorte⁽¹⁴⁶⁾. Na našem broju AFS bolesnika koji su u malom procentu imali koronarnu bolest analizirali smo povezanost tipa aFL sa oblicima njenog ispoljavanja. Prisustvo aKL IgG aFL u našoj studiji je bilo u značajnoj vezi sa pojavom infarkta miokarda. Rezultat je u saglasnosti sa rezultatima brojnih studija koje su potvrdile povezanost ovog tipa aFL sa manifestacijama koronarne bolesti⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾. S druge strane, kategorije aFL kao i visina titra aFL nisu bile u značajnoj vezi sa analiziranim događajima.

Naša sveobuhvatna studija je pokazala da prisutstvo u cirkulaciji bilo kog tipa aFL, čak i u niskom titru, u bilo kojoj kombinaciji predstavlja veliki faktor rizika za nastanak prevremene ateroskleroze.

5.3. HIPERTROFIJA LEVE KOMORE I SISTOLNA I DIJASTOLNA DISFUNKCIJA

Analiza parametara dobijenih transtorakalnim ehokardiografskim pregledom pokazala je prosečne vrednosti mase leve komore, dijametara levih i desnih srčanih šupljina, te vrednosti istisne frakcije leve komore (EF LK) i frakcije skraćanja (FS) u obe ispitivane grupe u granicama normalnim za starosnu dob. PAFS i SAFS bolesnici u našoj studiji se međusobno nisu značajno razlikovali kada je reč o navedenim parametrima. Prosečna vrednost volumena leve komore u dijastoli je u SAFS bolesnika je bila nešto veća od prosečne vrednosti dobijene u PAFS grupi, ali bez statističke značajnosti razlike.

Inflamacija i aktivacija imunskog sistema predstavljaju odavno poznatu patofiziološku osnovu razvoja dilatacione kardiomiopatije. Ovakvim patofiziološkim fenomenom objašnjava se i nastanak morfoloških promena na srcu kod AFS bolesnika^(147, 148). Prevalenca dilatiranih levih srčanih šupljina je u PAFS grupi iznosila 7.9%, a u SAFS grupi 6.2%, bez statističke značajnosti razlike. Statistički značajne razlike nije bilo ni kada je reč o postojanju sistolne disfunkcije, dilatacije desnih srčanih šupljina te postojanja kardiomiopatije koja je u našoj kohorti bila zastupljena kod 6.9% PAFS i 6.2% SAFS bolesnika što je u korelaciji sa publikovanim rezultatima⁽¹⁴⁹⁾.

Mnogo pre ispoljavanja jasnih morfoloških promena na miokardu u kardiovaskularnom kontinuumu promene započinju na molekularnom i subkliničkom nivou kada bolesnici nemaju vidljive manifestacije kardiovaskularnog oboljenja. Tromboza sitnih krvnih sudova u bolesnika sa AFS-om može dovesti do nastanka hipertrofije miokarda i njegove disfunkcije. U našoj studiji smo analizirali parametre transmitralnog i transtrikuspidnog protoka i određivali postojanje dijastolne disfunkcije leve komore. Utvrđeno je da su SAFS bolesnici imali statistički značajno niže prosečne vrednosti E/A odnosa i statistički značajno veće vrednosti brzine A talasa što je rezultiralo i češćom detekcijom dijastolne disfunkcije u ovih bolesnika u odnosu na PAFS grupu. Hasnie i

saradnici ukazali su na značajnu povezanost između postojanja PAFS i promena u dijastolnom punjenju leve komore detektovanu kroz značajno manju brzinu E talasa u odnosu na zdrave kontrole⁽¹⁵⁰⁾. Leung i saradnici su u svojoj studiji ukazali na značajnu povezanost sistolne disfunkcije leve komore i postojanja SAFS kod SLE bolesnika⁽¹⁵¹⁾. Činjenica da su promene dijastolnog punjenja leve komore u našoj studiji bile izraženije u bolesnika sa SAFS bi se mogla objasniti i dodatnim inflamatornim procesom, odnosno dodatnim autoimunskim teretom prisutnim u ovoj grupi bolesnika, a koji je odsutan kod bolesnika sa PAFS. Osnovni Doppler parametri protoka na trikuspidnoj valvuli nisu bili značajno različiti u ispitivanim grupama bolesnika niti u značajnoj vezi sa tipom, kategorijom i titrom aFL.

Sve navedene studije analizirale su postojanje dijastolne disfunkcije leve komore na veoma malom broju bolesnika. Uticaj tipa aFL i visine titra na parametre funkcije leve komore je u dostupnoj literaturi vrlo oskudno analiziran. U našoj studiji tip i visina aFL nisu bili u značajnoj vezi sa nastankom morfoloških i funkcionalnih promena na srčanom mišiću što naglašava ulogu i niskih titrova aFL u njihovoj patogenezi.

5.4. INTRAKARDIJALNI TROMBI

Jedna od veoma ozbiljnih manifestacija AFS je prisustvo intrakardijalnog tromba koji može biti uzrok plućne ili sistemske embolije. U skorašnjem radu Erdogana i saradnika, kod 5 od 31 bolesnika sa PAFS pronađene su trombotske mase u srcu, kod jednog bolesnika tromb je bio lociran u levoj aurikuli⁽¹⁵²⁾. U patogenezi njihovog nastanka aFL imaju značajno mesto iako mehanizam njihovog delovanja još uvek nije sasvim jasan. Transtorakalna ehokardiografija ima limitirane mogućnosti detekcije intrakardijalnog tromba te je prevalenca ove manifestacije kod AFS bolesnika verovatno i veća. U našoj studiji intrakardijalni tromb detektovan je transtorakalnom ehokardiografijom kod jed-

nog bolesnika iz PAFS grupe (LA i aKL pozitivna bolesnica sa arterijskim trombozama).

5.5. PLUĆNA HIPERTENZIJA

Plućna hipertenzija predstavlja potencijalno smrtonosnu komplikaciju u AFS-u. Najčešće je posledica ponavljanih plućnih embolija ili tromboza in situ. Prema podacima iz literature prevalenca plućne hipertenzije u AFS-u se kreće od 1.8% do 3.5% a s druge strane aFL su zastupljena kod 10-20% bolesnika sa dijagnozom hronične tromboembolijske plućne hipertenzije (eng. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension* - CTEPH)^(153, 154). Stojanovich i saradnici u analizi srpske kohorte AFS bolesnika demonstrirali su slične podatke kada je reč o prevalenci primarne i sekundarne plućne hipertenzije kod SAFS i PAFS bolesnika⁽¹⁵⁵⁾. U sadašnjoj studiji prevalenca plućne hipertenzije je bila veća u SAFS grupi, korelirala je sa prisustvom plućnih manifestacija AFS-a i nije bila u vezi sa kategorijom i titrom aFL.

5.6. POREMEĆAJI RITMA I PROVOĐENJA

Podaci iz literature o prisustvu poremećaja ritma i provođenja kod AFS bolesnika su vrlo oskudni uglavnom u formi prikaza slučajeva⁽¹⁵⁶⁾.

Dosadašnja analiza parametara varijabilnosti srčane frekvence (HRV-heart rate variability) odnosila se na uglavnom na bolesnike sa autoimunim reumatskim bolestima ali ne isključivo na AFS bolesnike⁽¹⁵⁷⁻¹⁶¹⁾. U našoj studiji, prisustvo poremećaja ritma i provođenja je bilo podjednako zastupljeno u PAFS i SAFS grupi. Nije bilo razlike u vrsti poremećaja ritma između ispitivanih grupa bolesnika a prosečne vrednosti minimalne, maksimalne i prosečne srčane frekvence su bile nešto veće u SAFS grupi ali bez statističke značajnosti razlike.

Prosečne vrednosti HRV parametara se nisu razlikovale između dve grupe ispitanika a LF/HF odnos je bio nešto niži u obe grupe ispitanika ukazujući na blagi simpatovagalni disbalans. U radu Yorgun H. i saradnici vrednosti HRV parametara u SLE bolesnika su bile značajno niže u odnosu na zdrave ispitanike izuzev LF/HF odnosa koji je bio značajno viši⁽¹⁶²⁾. Rezultati su slični rezultatima Lagana B i saradnika dobijenim još 1996. godine, takođe analizom SLE bolesnika⁽¹⁶³⁾.

Uticaj aFL na pojavu poremećaja ritma i provođenja i korelacija sa vrednostima srčane frekvence i parametrima HRV do sada nije bio analiziran. U našoj studiji tip i kategorija aFL nisu bili u vezi sa postojanjem poremećaja ritma niti provođenja. Samo je visina titra anti β_2 GPI IgM aFL pozitivno korelirala sa vrednostima maksimalne srčane frekvence. Značajnih korelacija visine titra aFL sa HRV parametrima nije bilo.

5.7. ANALIZA PREDIKTIVNOG ZNAČAJA POJEDINIH aFL ZA POJAVU ODREĐENIH KARDIOVASKULARNIH DOGAĐAJA

Kardiološke manifestacije u AFS-u jesu sastavni deo ovog sindroma. aFL učestvuju u patogenezi kako valvularnih tako i manifestacija koje su posledica ubrzane ateroskleroze. Značajni kardiovaskularni događaji mogu biti razlog dijagnoze ali se mogu razviti i u daljoj evoluciji ovog oboljenja. U jednogodišnjem periodu praćenja bolesnika iz naše kohorte došlo je do pojave novih ozbiljnih kardiovaskularnih događaja (eng. *major adverse cardiovascular events* – MACE) kod 6.9% PAFS i 7.9% SAFS bolesnika bez statističke značajnosti razlike. Na pojavu MACE uticali su pre svega starosna dob bolesnika u ovoj inače mladoj populaciji bolesnika predominantno ženskog pola kao i klasični aterosklerotski faktori rizika kao i morfološke i funkcionalne promene miokarda (dilatacija levih srčanih šupljina i sistolna disfunkcija). Uticaj pušenja u našoj

studiji na pojavu novih kardiovaskularnih događaja kod AFS bolesnika nije potvrđen. Prisustvo aKL IgG aFL je u našoj studiji bilo u značajnoj vezi sa pojavom MACE. Puurunuen i saradnici su još 1994. godine ukazali da su aKL u korelaciji sa antitelima prema oksidovanim LDL česticama povećavajući rizik od nastanka infarkta miokarda⁽¹⁶⁴⁾. Značaj aKL u razvoju koronarne bolesti je detaljno evaluiran u već spomenutom radu Artenjak A i saradnika⁽⁶⁷⁾.

Billi i saradnici su analizirali prospektivni značaj aKL u nastanku novih kardiovaskularnih događaja na seriji od 1150 bolesnika sa preležanim IM a bez dijagnoze AFS u prosečnom periodu praćenja od 24.6 meseci⁽⁶⁶⁾. Utvrdili su da je prisustvo aKL IgG trostruko povećavalo rizik od nastanka novog kardiovaskularnog događaja u ovoj kohorti bolesnika. U našoj studiji na značajno manjem broju AFS bolesnika i kraćem periodu praćenja, prisustvo aKL IgG se pored starosti i pola izdvajalo kao nezavisan prediktor nastanka novih kardiovaskularnih događaja. Duži period praćenja ovih bolesnika omogućio bi sigurnu potvrdu ovakog nalaza.

6. ZAKLJUČAK

Na osnovu sprovedenog ispitivanja i rezultata statističke obrade podataka došli smo do sledećih zaključaka:

Kada je reč o kriterijumima dijagnoze, u našoj kohorti SAFS bolesnici su češće imali arterijske tromboze a PAFS akušersku patologiju. Razlike u zastupljenosti pojedinih aFL kategorija nije bilo, osim što su bolesnici sa SAFS imali statistički značajno veće vrednosti titra aFL.

- 1) Arterijske tromboze značajno češće bile prisutne kod SAFS bolesnika u odnosu na PAFS bolesnike dok razlike u prevalenci venskih tromboza nije bilo. Akušerska patologija je bila češće prisutna u bolesnika sa PAFS.
- 2) Zastupljenost pojedinih tipova aFL se nije značajno razlikovala između PAFS i SAFS bolesnika. Na granici statističke značajnosti, prisustvo aKL klase IgM je bilo veće u SAFS grupi u odnosu na PAFS grupu.
- 3) Prosečne vrednosti titra aKL IgG/IgM i titra anti β 2 GPI IgM su bile značajno veće u SAFS grupi.
- 4) U PAFS i u SAFS grupi najveća je bila zastupljenost Kategorije I. Među kategorijama IIa-c koje su označavale prisustvo samo jednog tipa aFL

(LA, aKL IgG/IgM ili anti- β 2GPI IgG/IgM) u našoj kohorti najveća zastupljenost je zabeležena kada je reč o IIb kategoriji odnosno prisustvu samo aKL aFL a razlika između ispitivanih grupa nije bila statistički značajna.

Bolesnici sa SAFS su sa statističkom značajnošću češće imali valvularne promene u odnosu na bolesnike sa PAFS.

- 1) Prevalenca valvularnih promena koje su obuhvatala i valvularnu disfunkciju i zadebljanje valvularnih kuspisa, u PAFS grupi iznosila je 26.7% u PAFS i 42.5% u SAFS grupi i razlika je bila statistički značajna.
- 2) AFS bolesnici su najčešće imali promene na mitralnoj valvuli i to u vidu mitralne regurgitacije koja je kod većine bolesnika bila blagog stepena. Prevalenca disfunkcionalnosti ostalih valvula je bila znatno niža sa takođe dominantno prisutnim blagim promenama. Razlike između PAFS i SAFS bolesnika nije bilo.

Promene koje ukazuju na postojanje subkliničke ateroskleroze (disfunkcija endotela procenjena merenjem dilatacije brahijalne arterije, povećana debljina intime i medije na karotidnim arterijama i prisustvo plakova na njima) su bile ravnomerno zastupljene u PAFS i SAFS grupi izuzev ehokardiografskih parametara dijastolne funkcije leve komore koji su u većoj meri u patološkim vrednostima bili zastupljeni u SAFS grupi.

- 1) Između ispitivanih grupa AFS bolesnika nije bilo razlike kada je reč o procentu endotel zavisne (FMD) i endotel nezavisne (NMD) dilatacije brahijalne arterije.
- 2) Procenat FMD u našoj kohorti AFS bolesnika visoko statistički značajno je korelirao sa starosnom dobi ispitanika i vrednostima glikemije, granično sa vrednostima triglicerida i ukupnog holesterola, a među faktorima rizika ateroskleroze hipertenzija i hiperlipoproteinemija su sa visokom statističkom značajnošću uticale na pojavu FMD disfunkcije endotela. Procenat NMD je sa visokom statističkom značajnošću korelirao sa starosnom dobi AFS bolesnika, hipertenzijom i hiperlipoproteinemijom.
- 3) Između SAFS i PAFS bolesnika nije bilo statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima cIMT na različitim delovima karotidnog stabla. Prevalenca zadebljanja zida karotidnih arterija koja nije bila u skladu sa starosnom dobi je bila slična a prisustvo plakova se takođe nije statistički značajno razlikovalo između PAFS i SAFS bolesnika.

- 4) SAFS bolesnici imali statistički značajno niže prosečne vrednosti E/A odnosa i statistički značajno veće vrednosti brzine A talasa što je rezultiralo i češćom detekcijom dijastolne disfunkcije u ovih bolesnika u odnosu na PAFS grupu.

Među PAFS i SAFS bolesnicima nije bilo značajne razlike ni kada je reč o klinički manifestovanoj uznapredovaloј aterosklerozi u vidu manifestacija koronarne bolesti, i morfoloških i funkcionalnih promena na srčanom mišiću. Tromboza srca registrovana je kod jednog bolesnika iz PAFS grupe.

- 1) Između PAFS i SAFS grupa bolesnika nije bilo statističke razlike u ispoljavanju kliničkih manifestacija aterosklerotskog procesa (infarkta miokarda, angine pektoris, manifestne srčane insuficijencije). Prevalenca navedenih događaja u našoj kohorti je bila niža od 10%.
- 2) PAFS i SAFS bolesnici u našoj studiji se međusobno nisu značajno razlikovali kada je reč o prosečnoj vrednosti mase leve komore, dijametara levih i desnih srčanih šupljina te vrednosti istisne frakcije leve komore (EF LK) i njene frakcije skraćanja (FS). Prosečna vrednost volumena leve komore u dijastoli je u SAFS bolesnika je bila nešto veća od prosečne vrednosti dobijene u PAFS grupi ali bez statističke značajnosti razlike.
- 3) Intrakardijalni tromb detektovan je transtorakalnom ehokardiografijom kod jednog bolesnika iz PAFS grupe.

- 4) Prevalenca plućne hipertenzije je bila veća u SAFS grupi, korelirala je sa prisustvom plućnih manifestacija AFS-a.
- 5) Prevalenca promena na perikardu je bila veća u SAFS grupi.

Poremećaji ritma i provođenja detektovani 24h Holter monitoringom EKG-a su bili podjednako prisutni kod PAFS i SAFS bolesnika naše kohorte

- 1) Prisustvo premećaja ritma i provođenja je bilo ravnomerno zastupljeno u PAFS (49.5%) i SAFS grupi (56.2%), sa sličnom distribucijom ventrikularnih i supraventrikularnih poremećaja ritma. Prosečne vrednosti minimalne, maksimalne i prosečne srčane frekvence su bile nešto veće u SAFS grupi ali bez statističke značajnosti razlike.
- 2) Poremećaji provođenja detektovani su u niskoj prevalenci (2.0% PAFS i 3.8% SAFS bolesnika).
- 3) Prosečne vrednosti HRV parametara se nisu razlikovale između dve grupe ispitanika a LF/HF odnos je bio nešto niži u obe grupe ispitanika ukazujući na blagi simpatovagalni disbalans.

Broj i tip aFL su bili statistički značajno povezani sa nekim kardiovaskularnim manifestacijama ali ne i visina titra ukazujući na vrlo značajno zapažanje da je prisutvo aFL u bilo kom titru bitno za patogenezu nastanka pojedinih kardiovaskularnih manifestacija.

- 1) Tip i nivo prisutnih aFL u našoj kohorti nije uticao na pojavu valvularnih promena.
- 2) Kategorije aFL kao i visina titra aFL nisu bili u značajnoj korelaciji sa veličinom FMD niti veličinom NMD.
- 3) Prisustvo anti β 2 GPI At (IgG /IgM) bilo značajno povezano sa prisustvom plakova na karotidnim arterijama.
- 4) Postojala je jasna povezanost broja prisutnih tipova aFL i prisustva karotidnih plakova. S druge strane, korelacija titra aFL i vrednosti IMT nije potvrđena.
- 5) Prisustvo aKL IgG u našoj studiji je bilo u značajnoj vezi sa pojavom infarkta miokarda.
- 6) Tip i visina aFL nisu bili u značajnoj vezi sa nastankom morfoloških i funkcionalnih promena na srčanom mišiću.
- 7) Kategorije aFL kao i visina titra aFL nisu bile u značajnoj vezi sa pojavom infarkta miokarda, angine pektoris, manifestne srčane insuficijencije.
- 8) Kategorija aFL nije bila u vezi sa postojanjem poremećaja ritma niti provođenja. Visina titra anti β 2 GPI IgM pozitivno korelirala sa vred-

nostima maksimalne srčane frekvence. Značajnih korelacija visine titra aFL sa HRV parametrima nije bilo.

U našoj studiji utvrdili smo da su AFS bolesnici sa prisutnim aKL IgG pod većim rizikom od razvoja novih kardiovaskularnih događaja.

- 1) U jednogodišnjem periodu praćenja bolesnika iz naše kohorte došlo je do pojave novih ozbiljnih kardiovaskularnih događaja (major adverse cardiovascular events – MACE) kod 6.9% PAFS i 7.9% SAFS bolesnika bez statističke značajnosti razlike.
- 2) Na pojavu MACE uticali su pre svega starosna dob bolesnika i klasični aterosklerotski faktori rizika kao i morfološke i funkcionalne promene miokarda (dilatacija levih srčanih šupljina i sistolna disfunkcija).
- 3) Prisustvo aKL IgG je u našoj studiji bilo u značajnoj vezi sa pojavom MACE. Prisustvo aKL IgG se pored starosti i pola izdvajalo kao nezavisan prediktor nastanka novih kardiovaskularnih događaja sa graničnom statističkom značajnošću.

ZAKLJUČAK

Ovom studijom utvrdili smo da AFS bolesnici koje predominantno čine žene prosečne starosne dobi manje od 45 godina i niske prevalencije klasičnih aterosklerotskih faktora rizika, zahtevaju sveobuhvatnu evaluaciju kardiovaskularnog statusa, redovno kardiološko praćenje i agresivnu redukciju postojećih faktora rizika ateroskleroze, naročito u populaciji AFS bolesnika sa prisutnim aKL IgG bez obzira na visinu titra.

7. LITERATURA

1. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376:1498-1509.
2. Gezer S. Antiphospholipid syndrome. *Dis Mon.* 2003;49(12):696-741.
3. Garcia DA, Khamashta MA, Crowther MA. How we diagnose and treat thrombotic manifestations of the antiphospholipid syndrome: a case-based review. *Blood.* 2007;110(9):3122-7.
4. Ware Branch D, Eller AG. Antiphospholipid syndrome and thrombosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(4):861-74.
5. Conley CL, Hartman RC. Hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952;31:621-622
6. Misita CP, Moll S. Antiphospholipid Antibodies. *Circulation* 2005;112:e39-e44
7. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 1309–1311.
8. Harris EN, Charavi AE, Boey ML et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983;2:1211-1214
9. Hughes GRV, Gharavi AE, Harris AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986;13:486-489.

10. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J. The “primary” antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine* 1989;68:366-374
11. Stojanovich L, Marisavljevic D, Rovensky J, Djokovich A, Kozáková D, Milinic N. Clinical and laboratory features of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009;36:74–9.
12. Stojanovich L. The Catastrophic Antiphospholipid Syndrome in Serbia: Diagnostic and Management Problems. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009; 36:98-103.
13. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome, clues to the pathogenesis from series of 80 patients. *Medicine* 2001;80:355–77
14. Hughes GRV, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1127
15. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976; 60: 221–225
16. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 408–415.
17. Freire BF, da Silva RC, Fabro AT, dos Santos DC. Is systemic lupus erythematosus a new risk factor for atherosclerosis? *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(3):300-6.
18. Haque S, Gordon C, Isenberg D, et al. Risk factors for clinical coronary heart disease in systemic lupus erythematosus: the lupus and atherosclerosis evaluation of risk (LASER) study. *J Rheumatol.* 2010;37(2):322-9.

19. Zhang CY, Lu LJ, Li FH, Li HL, Gu YY, Chen SL, Bao CD. Evaluation of risk factors that contribute to high prevalence of premature atherosclerosis in Chinese premenopausal systemic lupus erythematosus patients. *J Clin Rheumatol*. 2009;15(3):111-6.
20. Bruce IN. 'Not only...but also': factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(12):1492-502.
21. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992; 93: 513-519.
22. Toloza SM, Uribe AG, McGwin Jr G, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3947-3957.
23. Leung WH, Wong KL, Lau CP, et al. Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1990; 89:411-9.
24. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med*. 1990;112(9):682-98.
25. Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Johnston M, Denburg JA, Andrew M, Burrows RF, Bensen W, Cividino A, Long AA. Relationship of antiphospholipid antibodies to pregnancy loss in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Blood*. 1992;80(4):975-80.
26. Cabiedes J, Cabral AR, Alarcon-Segovia D. Clinical manifestation of the antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus associate more strongly with beta2GPI than with other antiphospholipid antibodies. *J Reumatol* 1995; 22:1899-1906.

27. Gabrielli F, Alcini E, Di Prima MA, Mazzacurati G, Masala C. Cardiac valve involvement in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome: lack of correlation with antiphospholipid antibodies. *Int J Cardiol.* 1995 Sep;51(2):117-26.
28. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346:752–63.
29. Bertolaccini ML, Khamashta MA. Laboratory diagnosis and management challenges in the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2006;15(3):172-8.
30. Favaloro EJ, Wong RC. Current clinical and laboratory practice for the investigation of the antiphospholipid syndrome: findings from the 2008 Australasian antiphospholipid antibody survey. *Pathology.* 2009;41(7):666-75.
31. Bertolaccini ML, Atsumi T, Escudero Contreras A, Khamashta MA, Hughes GR. The value of IgA antiphospholipid testing for diagnosis of antiphospholipid (Hughes) syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2001 Dec;28(12):2637-43.
32. Ieko M, Nakabayashi T, Tarumi T, et al. Phosphatidylserine-dependent anti-prothrombin antibody as a new marker for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Rinsho Byori.* 2006;54(3):256-62.
33. Atsumi T, Amengual O, Yasuda S, Koike T. Antiprothrombin antibodies--are they worth assaying? *Thromb Res.* 2004;114(5-6):533-8.
34. Ames PR, Margarita A, Alves JD. Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis: insights from systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009;37(1):29-35

35. Pierangeli SS, Espinola RG, Liu X, Harris EN. Thrombogenic effects of antiphospholipid antibodies are mediated by intercellular cell adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and P-selectin. *Circ Res.* 2001;88(2):245-50.
36. Pierangeli SS, Harris EN. Probing antiphospholipid-mediated thrombosis: the interplay between anticardiolipin antibodies and endothelial cells. *Lupus.* 2003;12(7):539-45.
37. López-Pedrerera Ch, Buendía P, Aguirre MA, Velasco F, Cuadrado MJ. Antiphospholipid syndrome and tissue factor: a thrombotic couple. *Lupus.* 2006;15(3):161-6.
38. Cuadrado MJ, Buendía P, Velasco F, et al. Vascular endothelial growth factor expression in monocytes from patients with primary antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2006;4(11):2461-9.
39. Benhamou Y, Bellien J, Armengol G et al. Role of toll-like receptors 2 and 4 in mediating endothelial dysfunction and arterial remodeling in primary arterial antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(11):3210-20.
40. Pierangeli SS, Vega-Ostertag ME, Raschi E, et al. Toll-like receptor and antiphospholipid mediated thrombosis: in vivo studies. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(10):1327-33.
41. Pierangeli SS, Vega-Ostertag M, Harris EN. Intracellular signaling triggered by antiphospholipid antibodies in platelets and endothelial cells: a pathway to targeted therapies. *Thromb Res.* 2004;114(5-6):467-76.
42. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus* 2011;20(2):165-73.

43. Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA et al. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1990;335(8705):1541-4
44. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi, T et al. International Consensus Statement on an Update of the Classification Criteria for Definite Antiphospholipid Syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.
45. Djokovic A, Stojanovich L, Kontic M, et al. Association between cardiac manifestations and antiphospholipid antibody type and level in a cohort of Serbian patients with primary and secondary antiphospholipid syndrome. *Isr Med Assoc J* 2014;16(3):162-7.
46. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008;121:21–31.
47. Montecucco F, Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(1):11-22.
48. Hürlimann D, Enseleit F, Ruschitzka F. Rheumatoid arthritis, inflammation, and atherosclerosis. *Herz*. 2004;29(8):760-8.
49. Zinger H, Sherer Y, Shoenfeld Y. Atherosclerosis in Autoimmune Rheumatic Diseases—Mechanisms and Clinical Findings. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2009; 37:20–28
50. Jara LJ, Medina G, Vera-Lastra O, Amigo MC. Accelerated atherosclerosis, immune response and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2006;5(3):195-201.
51. Jara LJ, Medina G, Vera-Lastra O. Systemic antiphospholipid syndrome and atherosclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007;32(2):172-7.

52. Lopez LR, Simpson DF, Hurley BL, Matsuura E. OxLDL/beta2GPI complexes and autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, and antiphospholipid syndrome: pathogenic implications for vascular involvement. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1051:313-22.
53. Kobayashi K, Lopez LR, Shoenfeld Y, Matsuura E. The role of innate and adaptive immunity to oxidized low-density lipoprotein in the development of atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1051:442-54.
54. Soltész P, Szekanecz Z, Kiss E, Shoenfeld Y. Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2007;6(6):379-86
55. Szekanecz Z, Koch A. Vascular involvement in rheumatic diseases: 'vascular rheumatology'. *Arthritis Research & Therapy* 2008; 10:224
56. Hansson GK, Robertson AK, Söderberg-Nauclér C Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol* 2006;1:297-329
57. Mach F, Schönbeck U, Libby P. CD40 signaling in vascular cells: a key role in atherosclerosis? *Atherosclerosis.* 1998;137 Suppl:S89-95.
58. Badimon L, Storey RF, Vilahur G. Update on lipids, inflammation and atherothrombosis. *Thromb Haemost.* 2011;105 Suppl 1:S34-42.
59. Stoll G, Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization. *Stroke.* 2006;37(7):1923-32.
60. Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Pecoraro R, Arnao V, Pinto A, Licata G. Atherosclerosis as an inflammatory disease. *Curr Pharm Des.* 2012;18(28):4266-88.
61. Pasqui AL, Bova G, Maffei S, Auteri A. Immune factors in atherosclerosis. *Ann Ital Med Int.* 2005;20(2):81-9.

62. Matsuura E, Kobayashi K, Inoue K, Lopez LR, Shoenfeld Y. Oxidized LDL/beta2-glycoprotein I complexes: new aspects in atherosclerosis. *Lupus* 2005;14:736-741
63. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2399-2406
64. Cervera R, Piette JC, Font J et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019-27.
65. Vaarala O, Manttari M, Manninen V et al. Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle aged men. *Circulation* 1995;91:23-7
66. Bili A, Moss AJ, Francis CW et al. Anticardiolipin antibodies and recurrent coronary events. A prospective study of 1150 patients. *Circulation* 2000;102:1258-63.
67. Artenjak A, Lakota K, Frank M et al. Antiphospholipid antibodies as non-traditional risk factors in atherosclerosis based cardiovascular diseases without overt autoimmunity. A critical updated review. *Autoimmun Rev* 2012;11(12):873-82.
68. Perez-Sanchez C, Barbarroja N, Messineo S, et al. Gene profiling reveals specific molecular pathways in the pathogenesis of atherosclerosis and cardiovascular disease in antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome with lupus. *Ann Rheum Dis* 2014. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204600.
69. Stojanovich L, Kontic M, Smiljanic D et al. Association between non-thrombotic neurological and cardiac manifestations in patients with antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(5):756-60.

70. Kattwinkel N, Villanueva AG, Labib SB et al. Myocardial infarction caused by microvasculopathy in patient with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Int Med* 1992;116:974-976
71. Pardos-Gea J, Avegliano G, Evangelista A et al. Cardiac manifestations other than valvulopathy in antiphospholipid syndrome: long-time echocardiography follow-up study. *Int J Rheum Dis* 2013. doi: 10.1111/1756-185X.12191.
72. Plein D, Camp GV, Efir A Brunet A, Vandebossche JL. Intracardiac thrombi associated with antiphospholipid antibodies *J Am Soc Echocardiogr*, 1996. 9(6):891-3
73. Day SM, Rosenzweig BP, Kronzon I. Transesophageal echocardiographic diagnosis of right atrial thrombi associated with the antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Echocardiogr*. 1995;8(6):937-40.
74. Baum RA, Jundt JW. Intracardiac thrombosis and antiphospholipid antibodies: a case report and review of the literature. *South Med J*. 1994 Sep;87(9):928-32.
75. Sangle SR, D'Cruz DP, Abbs IC, Khamashta MA, Hughes GR. Renal artery stenosis in hypertensive patients with antiphospholipid (Hughes) syndrome: outcome following anticoagulation. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(3):372-7.
76. Boltin D, Boguslavski V, Sagi L, Goor Y, Elkayam O. Antiphospholipid syndrome presenting as unilateral renal artery occlusion: case report and literature review. *Rheumatol Int*. 2009;29(7):831-5.
77. Namazi MH, Khareshi I, Serati AR, Movahed MR. Resistant hypertension due to unilateral renal artery occlusion as the first presentation of antiphospholipid syndrome. *Cardiovasc Revasc Med*. 201. pii: S1553-8389(14)00212-7. doi: 10.1016/j.carrev.2014.09.004.

78. Manzi S, Kuller LH, Edmundowicz D, Sutton-Tyrrell K. Vascular imaging: changing the face of cardiovascular research. *Lupus*. 2000; 9: 176-182.
79. Kerekes G, Soltész P, Nurmohamed MT et al. Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology *Nat Rev Rheumatol* 2012;8(4):224-34.
80. Campuzano R, Moya JL, García-Lledó A et al. Endothelial dysfunction, intima-media thickness and coronary reserve in relation to risk factors and Framingham score in patients without clinical atherosclerosis. *J Hypertens*. 2006;24(8):1581-8.
81. El-Magadmi M, Bodill H, Ahmad Y et al. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation*. 2004;110(4):399-404.
82. Kerekes G, Szekanecz Z, Dér H et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. *J Rheumatol*. 2008;35(3):398-406.
83. Szucs G, Tímár O, Szekanecz Z et al. Endothelial dysfunction precedes atherosclerosis in systemic sclerosis--relevance for prevention of vascular complications. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(5):759-62.
84. Kiss E, Soltesz P, Der H, et al. Reduced flow-mediated vasodilation as a marker for cardiovascular complications in lupus patients. *J Autoimmun*. 2006;27(4):211-7.
85. Djokovic A, Stojanovich L, Stanisavljevic N et al. Does the presence of secondary antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematoses accelerate carotid arteries intima-media thickness changes? *Rheumatol Int*. 2014 Mar;34(3):321-7.

86. Stojanovich L, Djokovic A. Tomography and blood vessels in Hughes syndrome. *Lupus* 2014;23(4):337-41.
87. Saponjski J, Stojanovich L, Djokovic A, Petkovic M, Mrda D. Systemic vascular diseases in the antiphospholipid syndrome. What is the best diagnostic choice? *Autoimmun Rev* 2011;10(4):235-7.
88. Furer V, Fayad ZA, Mani V, Calcagno C, Farkouh ME, Greenberg JD. Noninvasive cardiovascular imaging in rheumatoid arthritis: current modalities and the emerging role of magnetic resonance and positron emission tomography imaging. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41(5):676-88.
89. Roldan CA, Shively BK, Lau CC, et al. Systemic lupus erythematosus valve disease by transesophageal echocardiography and the role of antiphospholipid antibodies. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1127-34.
90. Cervera R. Update on the diagnosis, treatment, and prognosis of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Current Rheumatology Reports.* 2010;12(1):70-76
91. Cervera R, Asherson RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome: therapeutic developments. *Expert Rev Clin Immunol.* 2007;3(3):277-85.
92. Erkan D, Lockshin MD. New treatments for antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin NorthAm* 2006;32(1):129-48
93. Bezati E, Wu XX, Quinn A, Taatjes D, Rand J. A new trick for an ancient drug: quinine dissociates antiphospholipid immune complexes. *Lupus.* 2014 Aug 19.
94. Meroni PL, Luzzana C, Ventura D. Anti-inflammatory and immunomodulating properties of statins. An additional tool for the therapeutic approach of systemic autoimmune diseases? *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23:263-277.

95. Erkan D, Pierangeli SS. Could statins be a new therapeutic option for antiphospholipid syndrome patients? *Expert Rev Hematol* 2013; 6(2):115-117.
96. Crowl A, Schullo-Feulner A, Moon JY. Warfarin Monitoring in Antiphospholipid Syndrome and Lupus Anticoagulant. *Ann Pharmacother*. 2014 Nov;48(11):1479-1483.
97. Shinada S, Ehresmann S, Liebman HA. Rituximab treatment for resistant antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2006;33(2):355-7
98. Erre GL, Pardini S, Faedda R, Passiu G. Effect of rituximab on clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a case report and a review of literature. *Lupus*. 2008;17(1):50-5.
99. Ketari Jamoussi S, Zaghdoudi I, Ben Dhaou B et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome and rituximab: a new report. *Tunis Med*. 2009;87(10):699-702.
100. Kumar D, Roubey RA. Use of rituximab in the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(1):40-4.
101. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev* 2014;13(6):685-96.
102. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-18
103. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725

104. Bombardieri C, Gladman DD, Urowitz MB et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35:630-640.
105. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1, diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation, *Diabet Med* 1998;15:539–553
106. M. Galderisi, M. Y.Henein, J. Dhooge et al., “Recommendations of the European association of echocardiography how to use echodoppler in clinical trials: different modalities for different purposes,” *European Journal of Echocardiography*, vol. 12, no. 5, pp. 339–353, 2011.
107. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(2):165-93.
108. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M et al. GESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009; 30:2493-2537
109. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-1115
110. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical disease and evaluate cardiovascular risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force endorsed by the

- Society of Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93–111.
111. Lim TK, Lim E, Dwivedi G, Kooner J, Senior R. Normal value of carotid intima-media thickness--a surrogate marker of atherosclerosis: quantitative assessment by B-mode carotid ultrasound *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):112-6.
 112. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.
 113. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al. European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) *Atherosclerosis*. 2011;217(1):3–46.
 114. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/ Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995;74:1185–1190.
 115. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010;376:1498-1509.
 116. Pengo V, Biasolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Noventa F, Iliceto S. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2005; 93(6):1147-1152.

117. Camps García MT, Fernández Nebro A, Díaz Cobos C, Haro Liger M, Barón Ramos MA, de Ramón Garrido E. Clinical and immunological features in 112 patients with antiphospholipid syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2004;123(12):466-70
118. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: The Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 1397–1403.
119. Sciascia S, Bertolaccini M. Thrombotic risk assessment in APS: the Global APS Score (GAPSS). *Lupus*. 2014;23(12):1286-7.
120. Day HM, Thiagarajan P, Ahn C, Reveille JD, Tinker KF, Arnett FC. Autoantibodies to beta2-glycoprotein I in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid antibody syndrome: clinical correlations in comparison with other antiphospholipid antibody tests. *J Rheumatol*. 1998;25(4):667-74.
121. Bruce IN, Clark-Soloninka CA, Spitzer KA, Gladman DD, Urowitz MB, Laskin CA. Prevalence of antibodies to beta2-glycoprotein I in systemic lupus erythematosus and their association with antiphospholipid antibody syndrome criteria: a single center study and literature review. *J Rheumatol*. 2000;27(12):2833-7.
122. Anis S, Ahmed E, Muzaffar R. Prevalence of anti- beta2GPI antibodies and their isotypes in patients with renal diseases and clinical suspicion of antiphospholipid syndrome. *J Nephrothol*. 2013;2(3):181-9.
123. Pengo V1, Banzato A, Bison E, Bracco A, Denas G, Ruffatti A. What have we learned about antiphospholipid syndrome from patients and antiphospholipid carrier cohorts? *Semin Thromb Hemost*. 2012 Jun;38(4):322-7.
124. Pengo V, Banzato A, Denas G et al. Correct laboratory approach to APS diagnosis and monitoring. *Autoimmun Rev*. 2013;12(8):832-4.

125. Hojnik M, George J, Ziporen L, Shoenfeld Y. Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome *Circulation* 1996; 93: 1579–1587.
126. Bulkley BH, Roberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy: a study of 36 necropsy patients. *Am J Med* 1975; 58:243–64.
127. Straaton KV, Chatham WW, Reveille JD, et al. Clinically significant valvular heart disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1988; 85:645–50.
128. Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1996; 335:1424–30.
129. Nihoyannopoulos P, Gomez PM, Joshi J, et al. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus: association with raised anticardiolipin antibodies. *Circulation* 1990; 82:369–75.
130. Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA et al. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1990; 335:1541–4.
131. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE et al. Age-specific incidence rates of erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 408–415.,
132. Lockshin, MD. Antiphospholipid antibody syndrome. In Ruddy S Harris ED, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, Philadelphia: Saunders Company, 2001: 1145–1152.
133. Roman MJ, Salmon JE, Sobel R et al. Prevalence and relation to risk factors of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Cardiol* 2001; 87: 663–666.

134. Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, Iervolino S, Peluso R, Di Minno MN. Markers of cardiovascular risk in patients with antiphospholipid syndrome: A meta-analysis of literature studies. *Ann Med.* 2014;1-10.
135. Stalc M, Tomsic M, Jezovnik MK, Poredos P. Endothelium-dependent and independent dilation capability of peripheral arteries in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(4):616-23.
136. Shevchuk SV, Sehedu IuS, Kuvikova IP. Dyslipidemia in patients with antiphospholipid syndrome and its association with endothelial dysfunction and atherosclerotic changes in the carotid arteries. *Lik Sprava.* 2013;(2):38-47
137. Shevchuk SV. Particularities of endothelial function disorders, atherosclerotic vascular impairment and morphofunctional myocardium condition in SLE patients with antiphospholipid syndrome. *Lik Sprava.* 2007;(7):22-8
138. Marai I, Shechter M, Langevitz P et al. Anti-cardiolipin antibodies and endothelial function in patients with coronary artery disease *Am J Cardiol.* 2008;101(8):1094-7.
139. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M et al.; PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2012;379(9831):2053-62.
140. Der H, Kerekes G, Veres K et al. Impaired endothelial function and increased carotid intima-media thickness in association with elevated von Willebrand antigen level in primary antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2007;16(7):497-503.

141. Holc I, Hojs R, Cikeš N et al. Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis: insights from rheumatoid arthritis--a five-year follow-up study. *Immunobiology*. 2011;216(12):1331-7.
142. Bilora F, Sartori MT, Zanon E, Campagnolo E, Arzenton M, Rossato A. Flow-mediated arterial dilation in primary antiphospholipid syndrome. *Angiology* 2009;60(1):104-107.
143. Damoiseaux J, Jeyasekharan AD, Theunissen R, Tervaert JW. Cross reactivity of IgM and IgG anticardiolipin antibodies with oxidized-low density lipoproteins. *Ann N Acad Sci* 2005;1050:163-169.
144. Cabiedes J, Cabral AR, Alarcon-Segovia D. Clinical manifestation of the antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus associate more strongly with beta2GPI than with other antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1995; 22:1899-1906.
145. Ames PR, Delgado Alves J, Lopez LR et al. Antibodies against beta2-glycoprotein I complexed with an oxidised lipoprotein relate to intima thickening of carotid arteries in primary antiphospholipid syndrome. *Clin Dev Immunol*. 2006 Mar;13(1):1-9.
146. Cervera R. Coronary and valvular syndromes and antiphospholipid antibodies. *Thrombosis Research* 2004; 114: 501–507.
147. Vaccaro F, Caccavo D, Roumpedaki E et al. Dilated cardiomyopathy due to thrombotic microangiopathy as the only manifestation of antiphospholipid syndrome: a case report. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008;21(1):237-41.
148. Mandal B, Rathore S, Douglas AF. Catastrophic antiphospholipid syndrome presenting as dilated cardiomyopathy with bilateral branch retinal artery thrombosis. *Int J Clin Pract*. 2000;54(8):550-1.

149. Silbiger JJ. The cardiac manifestations of antiphospholipid syndrome and their echocardiographic recognition. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009 Oct;22(10):1100-8
150. Hasnie AM, Stoddard MF, Gleason CB et al. Diastolic dysfunction is a feature of the antiphospholipid syndrome. *Am Heart J.* 1995;129(5):1009-13.
151. Leung WH, Wong KL, Lau CP, Wong CK, Liu HW. Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1990; 89: 411–419
152. Erdogan D, Goren MT, Diz-Kucukkaya R, Inanc M. Assessment of cardiac structure and left atrial appendage functions in primary antiphospholipid syndrome: a transesophageal echocardiographic study. *Stroke* 2005; 36: 592–596.
153. Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 195–198
154. Mirrakhimov AE, Hill NS Primary antiphospholipid syndrome and pulmonary hypertension *Curr Pharm Des.* 2014;20(4):545-51
155. Stojanovich L, Kontic M, Djokovic A, Ilijevski N, Stanisavljevic N, Marisavljevic D. Pulmonary events in antiphospholipid syndrome: influence of antiphospholipid antibody type and levels. *Scand J Rheumatol.* 2012;41(3):223-6
156. Kasamatsu Y, Yoshioka K, Miyashita T, Shibata M, Nakamura T, Yamagami K. Development of various arrhythmias and conduction disturbances following corticosteroid therapy for systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome *Mod Rheumatol.* 2010;20(4):401-4.

157. Stojanovich L, Milovanovich B, SR. de Luka et al: Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Systemic Lupus, Rheumatoid Arthritis, Primary Sjögren Syndrome, and Other Autoimmune Diseases. *Lupus* 2007;. 16: 181-5.
158. Stojanovich L, B. Milovanovich, S. de Luka, D. Marisavljevich, M. Krotin. Antiphospholipid antibodies (APL) and cardiovascular autonomic dysfunction in SLE. Abstracts of: the 6th International Congress on Autoimmunity. Porto, Portugal, 2008 (oral presentation).
159. B. Milovanovic, Lj. Stojanovic, N Milićević, K. Vasic, B. Bjelakovic, M. Krotin. Cardiac Autonomic Dysfunction in Patients with Systemic Lupus, Rheumatoid Arthritis and Sudden Death Risk. *Srp Arh Celok Lek.* 2010: 138 (1-2):26-32.
160. Stojanovich L. Plenary Speakers in “The 4th International Symposium on Neurocardiology” Stojanovich L. “Cardiovascular autonomic nervous system dysfunction in patients with autoimmune rheumatic disease”. Book of Abstracts: 78- 81. Belgrade, Serbia, 27-29 sept. 2012.
161. Stojanovich L. Plenary Speakers in “The 14th Congress of International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology (ISH-NE)”. Cardiovascular autonomic nervous dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. Book of Abstracts: 76-79. Moscow, Russian Federation, 26-29 apr., 2011.
162. Yorgun H, Canpolat U, Aytemir K et al. Evaluation of cardiac autonomic functions in patients with systemic lupus erythematosus *Lupus.* 2012;21(4):373-9.
163. Laganà B, Gentile R, Vella C et al. Heart rate variability and cardiac autonomic function in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1996;5(1):49-55.

164. Puurunen M, Manttari M, Manninen V, et al. Antibodies to oxidized low-density lipoprotein predicting myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1994;154:2605–9.

SKRAĆENICE

A talas	brzina kasnog dijastolnog punjenja
ACC	art. carotis communis
ACI	art. carotis interna
aFL	antifosfolipidna antitela
AFS	antifosfolipidni sindrom
aKL	antikardiolipinska antitela
AP	angina pectoris
AR	aortna regurgitacija
AS	aortna stenoza
a β 2GP-I	anti- β 2-glikoprotein-I antitela
biffACC	bifurkacija art. carotis communis
CRP	C reaktivni protein
CVI	cerebrovaskularni insult
DK	desna komora
DT	vreme deceleracije
E talas	brzina ranog dijastolnog protoka
EDDLK	enddijastolni dijametar leve komore
EFLK	ejekciona frakcija leve komore.
ESDLK	endsistolni dijametar leve komore
FMD	endotel zavisna vazodilatacija brahijalne arterije
FS	frakcija unutrašnjeg skraćenja leve komore
HF	visokofrekventni frekventni spektar HRV snage
HRV	RR varijabilitet
IM	infarkt miokarda
IMT	debljina intime i medije (engl. intima-media thickness)
IVRT	izovolumetrijsko vreme relaksacije
IVSd	debljina interventrikularnog septuma u dijastoli
KAFS	katastrofični antifosfolipidni sindrom
LA	lupus antikoagulans

LF.....nisko frekventni spektar HRV snage
LPleva pretkomora
ESDLKendsistolni dijametar leve komore
MACE.....veliki neželjeni kardiovaskularni događaji (engl. *Major adverse cardiovascular events*)
MLKI.....indeks mase leve komore
MRmitralna regurgitacija
MVmitralna valvula
NMDendotel nezavisna vazodilatacija
PAFSprimarni antifosfolipidni sindrom
PRplućna regurgitacija
PWd debljina zadnjeg zida u dijasoli
RMSSDkvadratni koren srednje vrednosti sume kvadrata razlike sukcesivnih NN intervala.
SAFSsekundarni antifosfolipidni sindrom
SDANNstandardna devijacija prosečnih NN interval
SI.....srčana insuficijencija
SLEsistemski eritemski lupus
TEEtransezofagealna ehokardiografije
TRtrikuspidna regurgitacija
TTEtranstorakalna ehokardiografija
TVtrikuspidna valvula

A. OSNOVNI BIOGRAFSKI PODACI

Dr Aleksandra (Savo) Đoković, devojačko Veljović, rođena je 28.09.1972. godine u Podgorici.

Od 2011. godine je zaposlena kao specijalista interne medicine – kardiolog, KBC Bežanijska kosa, u Odseku za interventnu kardiologiju i pejsmejkere – Angio sala. Jula meseca 2014. godine izabrana u zvanje Kliničkog asistenta Medicinskog fakulteta u Beogradu, uža naučna oblast kardiologija.

Od 2000. godine u stalnom random odnosu na odeljenju kardiologije KBC Bežanijska kosa.

B. STRUČNA BIOGRAFIJA, DIPLOME I ZVANJA

Na Medicinskom fakultetu u Beogradu je diplomirala jula 1997. godine sa prosečnom ocenom 9.67.

Godine 2005. odbranila je magistarsku tezu iz kardiologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu pod nazivom „Prognostički značaj pojave kasnih potencijala u bolesnika sa preležanim akutnim infarktom miokarda“, uža naučna oblast (kardiologija), mentor Prof. dr Mirjana Krotin, pred komisijom u sastavu: Prof. dr Mihajlo Matić, Prof. dr M. Zdravković, Prof. dr D. Velimirović.

Specijalizaciju iz Interne medicine položila je 2003. godine, sa odličnom ocenom.

Usmeni subspecijalistički ispit položila je februara 2012. godine sa ocenom 10, a rad uže specijalizacije iz kardiologije pod nazivom „Debljina intime i medije karotidnih arterija u zavisnosti od prisustva sekundarnog antifosfolipidnog sindroma kod bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom“ odbranila 17.12.2013. godine (mentor Prof. dr D. Simić). Autor je i koautor 1 poglavlja u udžbeniku, 1 monografije, 3 poglavlja u knjigama i 166 radova i publikacija, od kojih je 11 radova objavljeno in extenso u časopisima sa JCR liste.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a **Đoković Aleksandra**

broj upisa _____

Izjavljujem

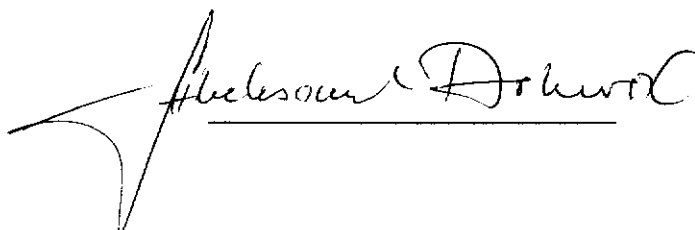
da je doktorska disertacija pod naslovom

ANALIZA KARDIOVASKULARNIH DOGAĐAJA KOD BOLESNIKA SA PRIMARNIM I SEKUNDARNIM ANTIFOSFOLIPIDNIM SINDROMOM

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 20.01.2015. godine



Alexandra Đoković

Prilog 2.

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije
doktorskog rada**

Ime i prezime autora Đoković Aleksandra

Broj upisa _____

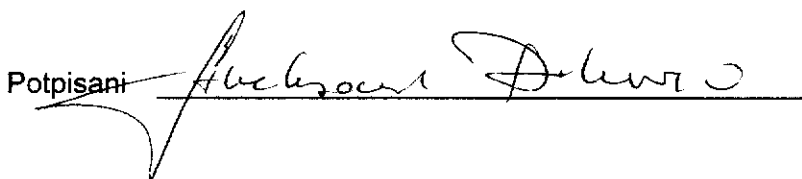
Studijski program _____

Naslov rada ANALIZA KARDIOVASKULARNIH DOGAĐAJA KOD
BOLESNIKA SA PRIMARNIM I SEKUNDARNIM
ANTIFOSFOLIPIDNIM SINDROMOM

Mentor Prof. dr Dragan Simić

Komentor Naučni Savetnik Dr sci. med. Ljudmila Stojanović

Potpisani



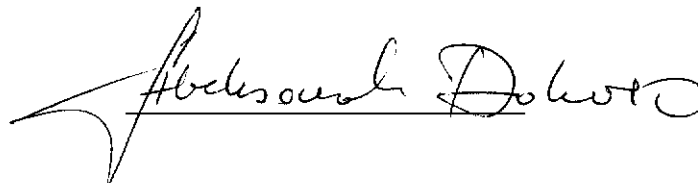
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 20.01.2015. godine



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

ANALIZA KARDIOVASKULARNIH DOGAĐAJA KOD BOLESNIKA SA PRIMARNIM I SEKUNDARNIM ANTIFOSFOLIPIDNIM SINDROMOM

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

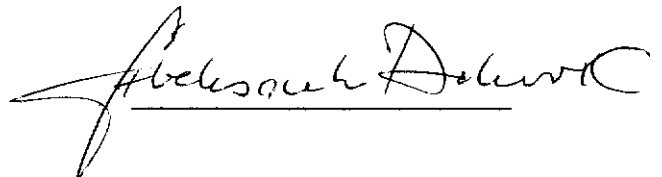
1. Autorstvo

- 2. Autorstvo - nekomercijalno
- 3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
- 4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
- 5. Autorstvo – bez prerade
- 6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 20.01.2015. godine



Alexandra Dolevici