



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Саша Перић

**МОДУЛАЦИЈА ОДГОВОРА АГРЕГАЦИЈЕ ТРОМБОЦИТА
ИМУНОСУПРЕСИВНОМ И БИОЛОШКОМ ТЕРАПИЈОМ,
КОД ПАЦИЈЕНАТА СА АКТИВНИМ УЛЦЕРОЗНИМ
КОЛИТИСОМ**

докторска дисертација

Крагујевац, 2023.



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Saša Perić

**MODULATION OF PLATELET AGGREGATION RESPONSE
BY IMMUNOSUPPRESSIVE AND BIOLOGICAL THERAPY IN
PATIENTS WITH ACTIVE ULCERATIVE COLITIS**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2023.

Аутор
Име и презиме: Саша Перић
Датум и место рођења: 29.06.1966. Никшић, Црна Гора
Садашње запослење: Клиника за гастроентерологију и хепатологију, Војномедицинска академија, Београд, Србија
Докторска дисертација
Наслов: Модулација одговора агрегације тромбоцита имуносупресивном и биолошком терапијом код пацијената са активним улцерозним колитисом
Број страница: 89
Број слика: Фигура 13 и Табела 20
Број библиографских података: 207
Установа и место где је рад израђен: Универзитетски клинички центар у Крагујевцу, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
Научна област (УДК): клиничка и експериментална фармакологија
Ментор: Проф. др Наташа Здравковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
Оцена и одбрана
Датум пријаве теме: 10.05.2021.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: IV-03-683/29 од 17.09.2021. године
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњеност услова кандидата: 1. Проф. др Предраг Ђурђевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина 2. Проф. др Маријана Станојевић Пирковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Биохемија 3. Проф. др Александра Сокић Милутиновић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина
Комисија за оцену и одбране докторске дисертације:
Датум одбране дисертације:

Author
Name and surname: Saša Perić
Date and place of birth: 29.06.1966. Nikšić, Montenegro
Current employment: Clinic for gastroenterology and hepatology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia
Doctoral Dissertation
Title: Modulation of platelet aggregation response by immunosuppressive and biological therapy in patients with active ulcerative colitis
No. of pages: 89
No. of images: Figures 13 and Tables 20
No. of bibliographic data: 207
Institution and place of work: University Clinical Center in Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Scientific area (UDK): clinical and experimental pharmacology
Mentor: Prof.dr Nataša Zdravković, full professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Grade and Dissertation Defense
Topic Application Date: 10.05.2021.
Decision number and date of acceptance of the doctoral: IV-03-683/29; date: 17.09.2021.
Commission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate:
<ol style="list-style-type: none"> 1. prof. Predrag Đurđević, full time professor at Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac, Department of Internal medicine 2. Prof. Marijana Stanojević Pirković, Associate professor at Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac, Department of Biochemistry 3. Prof. Aleksandra Sokić Milutinović, Associate professor at Medical Faculty University of Belgrade, Department of Internal medicine
Commission for evaluation and defense of doctoral:
Date of Dissertation Defense:

САЖЕТАК

Увод: Улцерозни колитис је хронична и/или прогресивна упала колоректалне слузокоже и субмукозе и представља једну од две главне инфламаторне болести црева. Улцерозни колитис је повезан са повећаним ризиком од артеријске и венске тромбозе.

Циљ: Главни циљ овог истраживања је да се испита агрегација тромбоцита као предиктора кардиоваскуларног ризика и корелира са биохемијским, клиничким, ендоскопским и патохистолошким параметрима пацијената са улцерозним колитисом и да упореди вредност пре и после терапије.

Материјал и методе: Ово истраживање је било проспективно, обсервациона студија и обухватала је 94 новодијагностикована пацијента са УЦ подељена у четири групе лечења. Свим пацијентима смо мерили агрегацију тромбоцита методом импедансне агрегометрије са вишеплочастим анализатором пре и после третмана инфликсимабом, адалимумабом, ведолизумабом и азатиоприном.

Резултати: Укратко, биолошка терапија има већи ефекат од имуносупресивне терапије на агрегацију тромбоцита. Сва четири лека значајно су смањила агрегацију тромбоцита. Након што смо искључили утицај клиничких и ендоскопских резултата и локализације болести на резултате, открили смо да инфликсимаб има највећу антитромбоцитну активност. Сва четири лека су довела до статистички значајног смањења фекалног калпротектина и CRP док је адалимумаб постигао највећи ефекат на фекални калпротектин а инфликсимаб снижавање у вредностима CRP.

Закључак: Поред познатих традиционалних фактора ризика за атеросклерозу, активација и агрегација тромбоцита играју значајну улогу у развоју артеријске тромбозе, а наши резултати сугеришу да примена терапије за лечење УЦ, посебно Инфликсимаба, може имати велики утицај на кардиоваскуларни морбидитет и морталитет смањењем агрегације тромбоцита.

Кључне речи: улцерозни колитис; агрегација тромбоцита; инфликсимаб; адалимумаб; ведолизумаб; азатиоприн

ABSTRACT

Introduction: Ulcerative colitis is chronic and/or progressive inflammation of the colorectal mucosa and submucosa and represents one of two major inflammatory bowel diseases. Ulcerative colitis has been associated with increased risk of arteriosus and venous thrombosis.

Aim: The main goal of this research is to examine platelet aggregation as a predictor of a cardiovascular risk and correlates with biochemical, clinical, endoscopic and pathohistological parameters of ulcerative colitis patients and to compare the value before and after therapy.

Material and methods: This research was a prospective, observational study and included 94 newly diagnosed patients with UC divided into four treatment groups. For all patients, we measured platelet aggregability by using an impedance aggregometry method with a multiplate analyzer before and after treatment with infliximab, adalimumab, vedolizumab and azathioprine.

Results: In summary, biological therapy has a greater effect than immunosuppressive therapy on platelet aggregation. All four drugs significantly reduced platelet aggregability. After we excluded the influence of clinical and endoscopic scores and disease localization on the results, we found that infliximab had the greatest anti-platelet activity. All four drugs led to a statistically significant decrease in fecal calprotectin and CRP, while adalimumab achieved the greatest effect on fecal calprotectin and infliximab on CRP.

Conclusion: In addition to the well-known traditional risk factors for atherosclerosis, activation and aggregation of platelets play a significant role in the development of arterial thrombosis, and our results suggested that therapy use for the treatment of UC, especially infliximab, can have a great impact on cardiovascular morbidity and mortality by decreasing platelet aggregability.

Key words: ulcerative colitis; platelet aggregation; infliximab; adalimumab; vedolizumab; azathioprine

Садржај

1. Увод	1
1.1 Улцерозни колитис – дефиниција, етиологија, клиничка слика, патогенеза и лечење	1
1.2 Тромбоцити	10
1.3 Улцерозни колитис и тромбоза крвних судова	11
2. Циљ истраживања.....	18
3. Материјал и методе.....	189
3.1 Врста студије.....	19
3.2 Испитивани узорак	19
3.3 Критеријуми за укључивање и искључивање	19
3.4 Истраживачки поступак.....	20
3.5 Агрегабилност тромбоцита.....	21
3.6 Одређивање фекалног калпротектина	21
3.7 Одређивање серумских концентрација CRP	22
3.8 Статистичка анализа.....	22
4. Резултати.....	23
5. Дискусија	54
6. Закључци	64
7. Литература	65

1. Увод

1.1 Улцерозни колитис – дефиниција, етиологија, клиничка слика, патогенеза и лечење

Инфламаторне болести црева представљају два ентитета: Кронову болест (engl. Crohn's disease – CD) и Улцерозни колитис, као и индетерминантни колитис који обухвата оне форме колитиса код 10% пацијената који не припадају по клиничким, ендоскопским и хистолошким карактеристика CD и UC. UC је инфламаторна болест црева која захвата дебело црево и карактерише се присуством инфламаторних лезија, специфичних улцерација и ерозија на слузници колона. Главни симптоми активне болести су константна дијареја са примесима крви и слузи (крвави пролив), ургентна пражњења и тенезми. Кронова болест за разлику од улцерозног колитиса, може да захвати било који сегмент дигестивног тракта, од уста до ануса. Улцерозни колитис је интермитентна хронична болест која се карактерише периодима егзацербације (релапс, погоршање) и периодима ремисије (мирна фаза болести без тегоба). Обе болести обично захтевају терапију како би дошло до ремисије (1). Улцерозни колитис се јавља код 35-100 људи на сваких 100.000 у САД или мање од 0,1% популације САД. Болест је много чешћа у северним деловима света, као и у северним деловима појединих држава или региона света (САД, Канада, Скандинавија). Најчешће обољевају особе старости 15-25 година, односно особе у шестој деценији живота. Чешће обољевају жене у односу на мушкарце. Апендектомија пре 20. године и пушење цигарета су протективни фактори развоја улцерозног колитиса. Иако је узрок UC непознат, претпоставља се да генетски фактори играју главну улогу у настанку болести. Болест код појединих особа може бити изазвана и факторима средине. Иако дијета и начин исхране могу ублажити симптоме болести, сматра се да UC није изазаван начином исхране. Пацијенти се обично жале на учестале воденасте столице са примесима крви и слузи које трају и по неколико недеља, уз ургентна пражњења, тенезме, повремено и грчеве у трбуху. Такође, могу имати и губитак у тежини и присуство крви приликом ректалног прегледа. Хронични губитак крви столицом доводи до анемије. Болест је често удружена и са различитим типовима бола у трбуху (туп, оштар, грчевит бол, крчање и претакање у цревима) које не престаје након пражњења. Улцерозни колитис је повремено праћен са инфламаторним процесом који захвата и остале делове тела. Тако се јављају екстраинтестиналне манифестације болести у виду болова и отежане покретљивости зглобова и болест остаје непризната до појаве цревних симптома болести (2-7).

Непознат је тачан узрочник UC, али постоје бројни фактори који се сматрају одговорним за настанак болести, пре свега генетски фактори, фактори животне средине (исхрана), измењени имунолошки процеси у слузници црева, као и остали узрочници пре свега улога микробиома. Гастроинтестинални микробиом чини више од 100 трилиона различитих микроорганизама под којима подразумевамо бактерије, гљивице и протозое. Занимљиво је да интестинални микробиом има 100 пута више гена у себи него сам домаћин. Већина бактерија које насељавају наш гастроинтестинални тракт припадају следећим родовима: Firmicutes, Bacteroides, Proteobacteria, Actinobacteria. Код здравих одраслих особа предоминантно налазимо Firmicutes, Bacteroides. Број бактерија варира дуж дигестивне цеви, међутим у колону је свакако микробиом најбогатији и што се тиче броја и што се тиче разноврсности. За инфламаторне болести црева се сматра да настају као резултат интеракције између спољашњих фактора, микроба, као и имунитета код генетички предиспонираних особа. Постоје подаци из студија које пружају убедљиве аргументе у прилог томе да је интестинална инфламација последица

дисбиозе или аберантног имуног одговора на микробиом. У студијама спроведеним на мишевима, доказано је да стерилна средина, превенира настанак колитиса у генетички предиспонираних мишева. Као додатак може се навести и то да трансфер проинфламаторних бактерија или микробиоте оболелих мишева у здраве мишеве може да индукује инфламацију, а као додатак на све то треба навести и чињеницу да колонизација црева интестиналном микробиотом IBD донора, доводи до егзацербације колитиса услед алтерације имунског одговора. Трансфер наивних CD4+лимфоцита здравих мишева, у мишеве који имају недостатак Т и Б лимфоцита, може индуковати колитис, а степен вероватноће да ће се јавити колитис код ових мишева управо зависи од различитости њихове микробиоте (8).

Међутим, један од најевидентнијих аргумената је управо тај да је болест преодминантно најактивнија у деловима дигестивне цеве која је најбогатија бактеријском популацијом тј. колону. Многе мутације у геному повезане са IBD су у вези са функцијом имунолошког система, тачније односе се се махом на интеракцију између имуног система и микробиома. NOD2, ATG16L1, CARD9 и многи други учествују у комплексној активацији процеса инфламације у дигестивном тракту.

NOD2 (Nucleotide Binding Oligomerization Domain Containing 2) ген кодира интрацелуларни PRR (engl. pattern recognition receptor, PRR) који интерагује са пептидогликаном који улази у састав бактеријског зида и грам-позитивних и грам-негативних бактерија. NOD2 се експримира у интестиналним епителним ћелијама, а главна функција му је у одбрани од интрацелуларних патогених бактерија, а такође учествује и у регулацији одговора на коменсале. NOD2 мутације доводе до смањења нивоа антиинфламаторних цитокина, као што је IL10, а са друге стране доводе до пораста у броју мукозалних бактерија. У мишева који су имали мутацију NOD2 гена, постоји повећана шанса да ће развити колитис, а бактерије које су иначе коменсали, као што је *Bacteroides vulgatus*, узрокују промене у функцији мукозне баријере и повећане експресије инфламаторних гена. У људи са NOD2 мутацијом, интестинална флора је „богатија“ бактеријама из *Escherichia spp.* а „сиромашнија“ бактеријама из *Faecalibacterium spp.* Даље, у пацијената са CD, NOD2 мутација се повезује са болешћу илеалне локализације, повећаним постоперативним рецидивима након илеоцекалне ресекције и са агресивним пенетрантним и стенозантним фенотипом болести.

ATG16L1 (engl. Autophagy Related 16 Like1) доприноси регулацији аутофагије, који укључује разлагање лизозома и интрацелуларни клиренс бактерија. NOD2 регрутује ATG16L1 до плазма мембране, управо на место уласка инвазивних бактерија. Мутације у NOD2 или у ATG16L1 пацијената са CD доводе до смањења интеракције између њих, што утиче на бактеријски клиренс и саму презентацију антигена. Варијанта ATG16L1, T300A, доприноси повећаном броју *Bacteroides spp.* и појачању Th1 и Th17 имуног одговора у интестиналној ламини проприји.

CARD9 (Caspase recruitment domain-containing protein 9) је централни сигнални молекул у урођеном имунолошком систему, који је неопходан за одбрану домаћина од инфекције. Полиморфизми у CARD9 су кључни фактори ризика за развој IBD, што указује даје CARD9 сигнализација кључна за интестиналну имунолошку хомеостазу. CARD9 протеин је цитосолни адаптер протеин у мијелоидним ћелијама, који игра важну улогу у одговору имунитета. CARD9 може покренути Nf- κ B I MAPK сигналне путеве, индуковати каскаду цитокина инфламације и након тога заштитити домаћина од микробне инвазије (9).

Улцерозни колитис се може класификовати на основу екстензивности на проктитис – захваћен само ректум, дистални колитис – захваћен ректум, сигмоидни

колон и десцендентни колон све до лијеналне флексура (леви колон). Док екстензивни колитис се односи на упалу колона иза лијеналне флексура колона. У употреби је и израз панколитис који означава да је захваћено читаво дебело црево до илеоцекалне валвуле (почетак танког црева). Блага активност болести је повезана са <4 столице дневно, са или без примеса крви, без системских знакова инфламације и нормалним вредностима СЕ (седиментација еритроцита) и СРР (engl. С reactive protein- СРР). Могуће су појаве благог бола у трбуху или грчева. Чести су тенезми - лажни позиви на столицу. Умерена активност болести повезана је са више од 4 кржаве столице дневно, са минималним знацима инфламације. Јавља се анемија која не захтева трансфузију крви, умерен бол у трбуху и повишена температура од 38 до 39°C. Тешка форма болести повезана је са > 6 крвавих столица дневно, са системским знацима инфламације, тахикардија, високо фебрилне температуре, грозница, анемија и повишене вредности седиментације и СРР. Фулминантна болест карактерише се са више од 10 крвавих столица дневно, присуством крви и неvezано за столицу, бол у трбуху и дистензија трбуха, анемија која захтева трансфузију и дилатација дебелог црева уз знакове тешке системске инфламације. Све ово доводи до појаве токсичног мегаколона са појавом могуће перфорације што, уколико се не лечи, доводи до смртог исхода (10-14).

Хронично-активни улцерозни колитис се дефинише као перзистирање симптома (дијареја, крв у столицу, болови у трбуху) и поред адекватне медикаментозне терапије, односно као болест која је показала парцијални или комплетни одговор на терапију, али без одржавања ремисије (>2 релапса годишње). Око 20% пацијената са Улцерозним колитисом имали су хронично- активну болест која захтева неколико кура системских стероида како би се постигла клиничка ремисија, али не и ендоскопска. Процент пацијената који уђу у ремисију помоћу стероида је незнатан; релапс симптома током спуштања дозе или убрзо након њиховог искључивања сугерише кортикозависност и да је потребна додатна терапија. Овај ефекат је познат као зависност од стероида која води ка озбиљним компликацијама, а извешан број ових пацијената доживи колектомију. Кортикостероиди су лекови са антиинфламаторним дејством који се користе у индукцији клиничке ремисије, али не и у одржавању. Интравенска кортикостероидна терапија је ефективна у индукцији клиничке ремисије код око 70% пацијената са улцерозним колитисом, не доводи до ендоскопске ремисије. Ипак, то је група лекова са великим бројем нежељених ефеката због чега нису терапија избора у одржавању ремисије болести. Код сваког пацијента код кога је ремисија индукована кортикостероидима потребно је наставити лечење лековима који ће одржавати постигнуту ремисију. Процена стероидне рефрактарности или зависности треба да се врши након пажљивог искључења компликација специфичних за болест (15-16). Још 1955.године Truelove i Wittscy показали да орални кортизон веома ефикасно уводи пацијенте у ремисију. Потом су Munkholm i Truelove дефинисали одговор на кортикостероиде као клиничко побољшање после лечења високим дозама оралног кортикостероида (40-60 мг на дан унутар 30 дана) или клиничко побољшање после високих доза системских кортикостероида у трајању од 7-10 дана. Пацијенте који у овом периоду не одговоре на ову терапију дефинисали су као стероид-рефракторне. Такође су издвојили и групу пацијената који релапсирају при снижавању дозе кортикостероида, односно при прекиду терапије као стероид-зависну групу пацијената.

Фулминантни улцерозни колитис или акутни тешки атак болести представља компликовани облик улцерозног колитиса. Према Truelove i Witts критеријумима фулминантна форма улцерозног колитиса се дефинише као присуство 6 или више крвавих столица/24h, заједно са најмање једним од следећих знакова системске

интоксикације: тахикардија >90/мин, повишена телесна температура >37,8°C, хемоглобин <105 g/l, седиментација еритроцита >30mm/h, CRP>30mg/l (17-18).

Како бисмо истакли важност фулминантне форме улцерозног колитиса, неопходно је нагласити да око 15% пацијената са улцерозним колитисом у неком тренутку развије акутну форму болести, а са друге стране у 20% случајева се први пут улцерозни колитис манифестује баш акутном формом. Компликације фулминантног колитиса је мегаколон који се дефинише као стање дилатираног колона више од 5,5cm на нативном рендгенском снимку абдомена. Токсични мегаколон је појава мегаколона са знацима системске интоксикације (повишена телесна температура, тахикардија, хипотензија, леуцитоза). Са данашњим могућностима брзе дијагнозе фулминантног улцерозног колитиса, примене иновативне терапије и доношења одлуке о раној колектомији, инциденца токсичног мегаколона код пацијената са улцерозним колитисом се значајно смањила и износи око 1-2,5%, а самим тим смањен је и морталитет.

Перфорација је најозбиљнија компликација фулминантне форме улцерозног колитиса и може бити последица непотребне тоталне колоноскопије, као и токсичне дилатације колона у случајевима када је колектомија непотребно одлагана. Морталитет перфорације дебелог црева износи 50%, што довољно говори о озбиљности ове компликације. Друге компликације укључују масивну хеморагију и тромбоемболију. Због високе шансе од тромбоемболије у току фулминантне форме улцерозног колитиса, код свих пацијената се препоручује примена профилактичких доза ниско-молекуларног хепарина. Обзиром на наведене компликације, неопходна је правовремена консултација хирурга, као и тимски рад гастроентеролога и хирурга (19). Хируршка ресекција колона, проксималног ректума и дисталног ректума, у већини случајева представља дефинитивно “излечење” фулминантног улцерозног колитиса, на тај начин што се инфламирана мукоза перманентно уклања чиме се елиминише ризик од будућих егзацербација и малигнитета. Индикације за хитно хируршко лечење су: токсична дилатација колона, рефрактарне хеморагије, интестиналне перфорације или неадекватан одговор на медикаментозну терапију. Као што је горе наведено, хируршки захтев представља такозвани “exit strategy” за пацијенте који су рефрактарни на медикаментозну терапију, те се најбољи резултати постижу код извођења ране колектомије, односно колектомије у року од 7 дана након неадекватног терапијског одговора.

Обично хируршки захват подразумева субтоталну колектомију са презервацијом ректума уз извођење илеостоме, те потом успостављање ИРАА “ileal pouch-anal anastomosis” уз тоталну проктоколектомију са протективном илеостомом и у трећем стадијуму када се успостави оптимални нутритивни статус пацијента долази до затварања протективне стоме и успостављања континуитета преосталог дела црева. Тај приступ се популарно назива “three stage” приступ. Предност има лапароскопска хирургија у односу на класичну због мање инциденце компликација, попут инцизионалних хернија и прираслица. Такође, битно је напоменути да је доказана веза између пролонгиране употребе имunosупресивне терапије (осим АЗА и 6-меркаптопурина) и лошег зарастања ране, те чешћих инфекција, дехисценција ране, као и попуштања анастомозе, посебно код дуготрајне примене кортикостероида. Предиктори агресивног тока болести и колектомије су следећи, млађи узраст у време прве дијагнозе (<40 година) екстензивна форма болести, тешка ендоскопска активност (присуство великих и/или дубоких улцерација) рана потреба за кортикостероидима, изразито повишени инфламаторни маркер, присуство екстраинтестиналних манифестација.

Прва процедура избора је ресторативна проктоколектомија са илео-аналном пауч анастомозом. Илеални пауч заправо представља фекални резервоар. Студије су показале да 10 - 30% пацијената са УС у неком тренутку захтева колектомију. Наравно, инциденца колектомије је у паду након увођења биолошких лекова у терапију и даље се смањује појавом новијих агенаса. Код око 50% пацијената у наредних 10 година након формирања илео-пауч анастомозе долази до појаве паучитиса. Битно је нагласити да индикације за формирање пауча нису само тешке форме улцерозног колитиса, већ се примењује и код фамилијарне аденоматозне полипозе, као и код дисплазија и раних карцинома. Важност ове чињенице лежи управо у томе што се паучитис јавља са знатно мањом инциденцом након ПРАА процедуре код фамилијарна аденоматозна полипоза, и то од 0 до 10%, те је очито да се појава паучитиса може повезати управо са улцерозним колитисом, а разлог за то остаје за сада непознат (20).

Разликујемо акутни и хронични паучитис. Акутни паучитис се дефинише симптомима који трају мање од 4 недеље и реагују на двонедељну антибиотску терапију. О хроничном паучитису можемо да говоримо онда када симптоми трају дуже од две недеље и поред примењене антибиотске терапије, и у овом случају потребна је хронична антибиотска терапија или анти-инфламаторна терапија. Око 10-15% пацијената са акутним паучитисом ће у неком тренутку развити хронични паучитис, у оквиру кога имамо две подврсте, а то су антибиотик-зависни и антибиотик-рефрактарни паучитис. Како би се олакшало постављање дијагнозе паучитиса, предложен је индекс процене активности паучитиса (eng. pouchitis disease activity index – PDAI). Овај скор развијен је како би се стандардизовали дијагностички критеријуми и олакшало постављање дијагнозе. Код паучитиса се јављају учестале столице, абдоминални бол, грчеви, ургенција и пелвични дискомфор. Поред наведених симптома, може се јавити и ректално крварење, међутим оно је чешће повезано са инфламацијом ректалног „cuffa“-а. Међутим, наведени симптоми нису карактеристични само за паучитис, те је самим тим постављање дијагнозе само на основу симптома отежано и управо ту се истиче важност ендоскопске и хистолошке дијагностике. Уколико пацијенти имају симптоме који нас могу навести да помислимо да се ради о паучитису, даље је индикована паучоскопија. Код пацијената који немају симптоме, не препоручује се проактивни мониторинг у виду постоперативне паучоскопије, међутим код око 50% асимптоматских пацијената налази се абнормалан ендоскопски налаз на паучу, што може некада претходити акутном паучитису. Паучоскопија је есенцијална процедура за постављање дијагнозе паучитиса. Како је често да пацијенти имају стриктуре на анал-пауч анастомози, препоручује се употреба гастроскопа, уместо колоноскопа. Ендоскопски налаз паучитиса укључује дифузни еритем, који може бити и местимичан, што се разликује од УС. Даље се види едематозна, гранулирана слузница, фрагилна, са спонтаним или контактним крварењем, потом губитак васкуларне шаре, мукозни ексудат, ерозије, па и улцерације. Хистопатолошки налаз паучитиса је такође некарактеристичан, укључује акутну инфламацију са полиморфонуклеарним леукоцитним инфилтратом, криптним апсцесима и улцерацијама, а такође и знаке хроничне инфламације. Морфолошке промене у епителу илеалног пауча развијају се 12-18 месеци по затварању илеостоме. Карактеристике их атрофија вилуса, појава “гоблет” ћелија, тзв. Колонична метаплазија. Узрок ових промена је управо адаптација слузнице доскорашњег илеума, када слузница постане изложена дејству фекалних маса. Од органа који је примарно имао функцију апсорпције, трансформише се у пауч, орган који сакупља и задржава фекалне масе. Паучитис се никада не јавља док не дође до трансформације епитела односно тек по успостављању континуитета црева, тада долази до контакта фекалних маса са слузницом, а самим тим и са бактеријама, те постоји шанса за развој паучитиса. Поред

наведених метода, као допунска дијагностика могу се користити и магнетна резонанца мале карлице, паучограм, анализе из крви и из столице (21).

Златни стандард за постављањем дијагнозе не постоји, већ представља комбинацију клиничких, лабораторијских, дијагностичких испитивања. Постављање дијагнозе УС почиње узимањем анамнестичких података, где сазнајемо да пацијент има крваво-слузаве столице, грчевите болове у стомаку, ургенцију за пражњењем, лажне позиве на столицу, ноћне дефекације, губитак апетита, слабост, губитак у телесној тежини (22). Одређени број пацијената као прву манифестацију болести управо има екстраинтестиналне манифестације у виду еписклеритиса, периферне артропатије и еритема нодозум. Након тога је неопходно спровести физикални преглед који укључује мерење притиска, пулса, температуре, телесне тежине, преглед абдомена где се често налази абдоминална осељивост, дистензија (23). У лабораторијским анализама пристан је позитиван запаљенски маркер са леукоцитозом и скоком CRP који најчешће прати клиничку активност болести, поред тога присутна је и хипохромна анемија или анемија хроничних болести као и реактивна тромбоцитоза. Врло често је присутан и поремећај у електролитима, албуминима и хепатограму (24). Још један маркер који нам олакшава дијагнозу УС је фекални калпротектин, који се налази 70% у цитоплазми свих ћелија, посебно неутрофила. Он нам је и значајан маркер у праћењу активности болести, да ли болест у периоду ремисије или егзцеребрације поред осталих параметара (25). Наравно, неопходно је и искључити присуство инфективних узрока који могу дати сличну симптоматологију, пре свега инфекција *Cl. difficile*, цитомегаловирусну инфекцију, затим амебијазу и паразитозе (26). Након тога, неопходно је урадити и колоноскопски преглед са биопсијама сваког сегмента дебелог црева и терминалног илеума. Код пацијената са УС промене углавном крећу од ректума, промену су континуиране и обично постоји јасна демаркација између здравог ткива (27). Промене на слузници које се могу видети током колоноскопије су промене у васкуларној шари, присуство улцерација, фрагилност, крварење, гранулације (28). Крварење и фрагилност слузнице, представљају саставни део Мауо скорa за процену активности болести. Блага форма болести карактерише се еритемом, васкуларном конгестијом и делимичним губитком васкуларне шаре. Умерена форма болести комплетни губитак васкуларне шаре, појава ерозија, фрагилност слузнице са крварењем на најмањи додир. Тешка форма се карактерише улцерацијама и спонтаним крварењем (29). Поред колоноскопије, неопходном је пацијентима приликом хоспитализације са боловима у стомаку и повишеним маркерима запаљења свакако урадити и радиографски нативни преглед абдомена. Поред колоноскопије, абдоминални ултразвук са освртом на црева и ендоскопска капсула користе се у дијагностици болести. Незаобилазан део колоноскопије је биопсија, односно и патохистолошка верификација, на основу које потврђујемо болест, пратимо активност болести, пратимо да ли је дошло до појаве диспластичних промена или евентуално појаве карцинома колона код пацијената са УС (30). Испитивање слузнице захваћене инфламаторним процесом обухвата архитектуру мукозе, целуларност ламине проприје, епителијалне абнормалности и неутрофилну гранулоцитну инфилтрацију. Најранији налаз који се јавља код 38% пацијената после две недеље клиничке презентације болести је појава базалне плазмацитозе, која може бити фокална или дуфузна а затим долази до мукозне или кристалне дисторзије, мукозне атрофије. Примећен је значајан пораст колоректалног карцинома код пацијената са УС у односу на општу популацију. Учесталост је већа код мушког него код женског пола, као и код пацијената са чешћим егзцеребрацијама болести, екстензивнијим формама болести (31-34).

У терапији улцерозног колитиса користе се различите групе лекова, пре свега аминосалицилати, кортикостероиди, имуномодулатори и иновативна терапија у виду биолошке терапије.

Аминосалицилати су једињења која садрже 5-аминосалицилну киселину (engl. 5 amino salicilium acid, 5-ASA) и остварују антиинфламаторно и антибактеријско дејство. 5-ASA се примењују за индукцију и одржавање ремисије оболелих од УС благе до умерене форме, док се у лечењу CD не користе. Сулфасалазин и 5-ASA се могу користити у терапији благих до умерених форми колитиса у оквиру Кронове болести, као прва линија терапије. Препарати 5-ASA имају улогу у превенцији дисталног и екстензивног колитиса. У третману УС, ови препарати постоје више од 70 година.

Анализа клиничких студија лечења проктитиса и левостраног колитиса показала је супериорност 5-ASA препарата у односу на плацебо у постизању симптоматског, ендоскопског и хистолошког одговора. При одабиру 5-ASA препарата мора се водити рачуна о локализацији болести, начину и месту ослобађања лека. Према последњој ревизији ECCO смерница (engl. European Crohns and colitis organization, ECCO), као прва линија у индукцији ремисије препоручује се комбинована орална и локална 5-ASA терапија (1-2 g локално и >2 g орално у једној дневној дози у зависности од препарата). Код благих до умерених форми активног проктитиса могу се дати супозиторије месалазина 1 g дневно. Једнодневно дозирање је једнако ефикасно као и виšekратно, али је комплијанса пацијената боља. Мета анализе показале су да су локални 5-ASA ефикаснији од топикалних стероида, било да је реч о симптоматској, ендоскопској или хистолошкој ремисији.

Комбинована терапија са оралним локалним месалазином или локалним кортикостероидима (на пример беклометазон дипропионат 3 mg) и 5-ASA клизмама (2 g), дају знатно клиничко, ендоскопско и хистолошко побољшање. Наведена терапијска опција је и ефикаснија од монотерапије месалазином за дисталне форме УС које захватају < 50 cm слузнице колона од аналне линије. Локални стероиди се препоручују пацијентима који имају неодговарајући одговор или су нетолерантни на локалне 5-ASA препарате.

Када је у питању терапија одржавања, у првој линији се препоручује орални месалазин у дози која је пацијента увела у ремисију. Као друга линија препоручује се комбинована орална и локална терапија, а дозирање је индивидуално (уз веће дозе код екстензивног колитиса). 5-ASA препарати немају улогу у лечењу Кронове болести (35-36).

Азатиоприн (АЗА) је аналог пуринским нуклеотидима и утиче на њихову биосинтезу механизмом компетитивне инхибиције. Тиопурини (ТП) се већ дуги низ година сматрају терапијом по избору код пацијената са умереном до тешком формом IBD. ТП могу изазвати већи број нежељених ефеката који би могли бити повезани са дозом, као што су леукопенија и хепатитис и оних који нису повезани са дозом, као што су грозница, осип, мучнина и панкреатитис. По започињању терапије азатиоприном потребан је редован мониторинг лабораторијских анализа ради праћења дозно зависних нежељених ефеката као што су хепатотоксичност и мијелосупресивни ефекат, посебно леукопенија. Пре започињања терапије потребно је урадити скрининг на Epstein-Barr virus, будући да је негативан IgG контраиндикација за започињање терапије АЗА. Такође, могуће је пре започињања терапије урадити и скрининг на мутације тиопурин с-метилтрансферазе, иако неки пацијентиса нормалном с-метил трансферазом ипак развију мијелотоксични ефекат. Приликом започињања терапије азатиоприном потребно је иницијално урадити лабораторијске анализе као што су крвна слика са

леукоцитарном фомулом, хепатограм, панкреасну амилазу и липазу, а потом редовно пратити анализе једном у недељу дана првих месец дана, затим једном месечно наредна 3 месеца, а потом једном у три месеца. Током трајања ове терапије већина нежељених ефеката буде разрешена по корекцији дозе или престанком терапије. Такође, честе нежељене реакције су и гастроинтестиналног порекла као што је мучнина. У случају абдоминалног бола увек треба посумњати на акутни панкреатитис који се као нежељена реакција на лек јавља код 4% пацијената, углавном у току првог месеца од започињања терапије. У овој групи пацијената тешке инфекције нису честе као код пацијената на антиTNF α терапији. Ризик од малигнитета ј еједна од највећих брига како доктора тако и пацијената, поготово код дужег узимања лека. Тиопурини су повезани са повећаним ризиком од лимфома, што је и показано у REFURBISH студији у којој је повећана инциденца Т ћелијског Нон-Хочкин лимфома, док је CESAME студија показала да се ова инциденца повећава са старосном доби. Код ове групе пацијената такође је повећан ризик и од немеланомског карцинома коже. У неколико различитих студија, процењивана је улога АЗА код пацијената састероид-зависним улцерозним колитисом. Kirk I Lennard-Jonesу били први који су пратили ефекат АЗА код 44 пацијента са активним UC који су узимали преднизолон и код којих је уочено значајно смањење дозе стероида у односу на плацебо након 6 месеци ($p < 0.001$). Слично, Adler I Korelitz спровели су студију на 81 пацијенту састероид-зависном болешћу који су лечени 6-меркаптопурином (6-МП) најмање 4 месеца током 18 година (1970–1988) и уочили су да је прекид односно смањење дозе стероида постигнут код 48% пацијената. Fraser и сарадници су извршили велику евалуацију и на 2.205 пацијената који су болнички лечени од 1968. до 1999. године. Уочено је да се ремисија без стероида постигла код 58% пацијената који су лечени АЗА. Ardizzone и сарадници су упоредили ефикасност АЗА и 5-ASA за индукцију ремисије код пацијената састероид зависним UC. Седамдесет два пацијента су примила системски преднизолон и праћена су 6 месеци. Утврдили су да је АЗА супериорнији од 5-ASA у постизању ремисије и прекида стероида у лечењу (53% наспрам 21%, 95%, CI 1,57–14,5) (37-51, 52-55).

Инфликсимаб (IFX) је химерно моноклонско антитело које везује и неутралише TNF α спречавајући га да се веже за своје рецепторе на ћелији. TNF α је проинфламаторни цитокин који производе макрофаги и Т лимфоцити и повећава миграцију ћелија експресијом молекула адхезије на ендотелним ћелијама. Уочене су многе нежељене појаве као што су инфузионе реакције услед појаве антитела, серумске болести, повећан ризик од опортунистичких инфекција и реактивација латентне туберкулозе. Различите контролисани клиничке студије су испитивале улогу IFX у лечењу UC и његову ефикасност у одржавању ремисије без стероида. АСТ 1 и АСТ 2 су две велике студије које су испитивале ефикасност IFX код 728 пацијената са UC са умереном до тешком болешћу и које су показале значајно већи проценат постигнуте клиничке и ендоскопске ремисије код пацијената који су лечени инфликсимабом у односу на групу пацијената који су добијали плацебо и то након 8 недеље (клинички одговор постигнут код 64%- 5 мг/кг ТТ односно 69% - 10 мг/кг ТТ), 30. и 54. недеље. У 30. недељи је 21,7% и 22,8% пацијената прекинуло употребу стероида у АСТ 1 односно АСТ 2, а у 54. недељи, је 21% пацијената прекинуло њихову употребу у АСТ 1. Резултати су показали виши проценат пацијената са клиничком ремисијом без кортикостероида са IFX у односу на плацебо (56-60).

Адалимумаб (ADA) је хуманизовано моноклонско антитело на TNF α које се користи за лечење умерених до тешких UC од 2012. Има исти механизам деловања као што је раније описано за IFX. Уочени нежељени ефекти били су реакције на месту убризгавања, алергијске реакције и опортунистичке инфекције. Различите студије су

спроведене да би се проценила ефикасности безбедност адалимумаба у UC у постизању клиничке ремисије без стероида. ULTRA 1 I ULTRA 2 су студије које су испитивале ефикасност и безбедност ADA у индукцији ремисије и одржавању ремисије код пацијената са UC. У ULTRA 2 студији је било укључено 424 пацијената којису лечени стероидима и имуномодулаторима на почетку терапије, при чему је уочено да је у 52. недељи код 13,3% постигнута клиничка ремисија без стероида ($p = 0,03$). Sansdborn и сарадници су такође проценили стопу постигнуте ремисије без стероида и престанка стероида у подгрупама пацијената који су постигли клинички одговор у 8. недеља у испитивању ULTRA2 и приметили даје међу испитаницима који су користили стероидна почетку, 21,1% постигло ремисију без стероида и 37,8 % је било без стероида у 52. недељи. Colombel и сарадници су прикупили податке о пацијентима који су користили стероиде на почетку из ULTRA студије и идентификовали оне пацијенте који су примали ADA током 4 године и проценили ремисију без стероида код њих. Од 600 пацијената који су примили ADA, 199 пацијената је добило ADA током 4 године, а 59,2% пацијената је било без стероида у 208. недељи (61).

Голимумаб (GOL) је хуманизовано IgGK моноклонално антитело које се везује како за трансмембрански тако и за солубилни TNF α , те инхибира његове функције на сличан начин као IFX и ADA. Лек је добио одобрење у мају 2013. за лечење умереног дотешког UC. Због поткожног начина примене, пацијенти га могу сами примењивати код куће и то једном месечно у фази одржавања ремисије. Најчешће уочени нежељени ефекти при употреби голимумаба су главобоља, назофарингитис, абдоминални бол, опортунистичке инфекције и активација туберкулозе. PURSUIT-SC и PERSUIT-M су две велике студије које су испитивале ефикасност и безбедност голимумаба у индукцији одржавању ремисије код пацијената са UC. Canborn и сарадници у студији PERSUIT-M установили су да је 54% пацијената било на стероидима на почетку студије. Процент пацијената у ремисији без кортикостероида у 54. недељи био је 23,2%, 28,2% и 18,4% у групама од 100, 50 mg и плацебо. Број потребан за лечење пацијената који су постигли ремисију без кортикостероида у 54. недељи био је 21, односно 10 за групе од 100 mg и 50 mg голимумаба. Такође су установили у студији PERSUIT-M да је међу одговорима на индукцију голимумабом 51,6% и 54,3% узимало стероиде на почетку у групама од 50 и 100 mg. Од ових, већи број пацијената у групи од 100 mg (38,5%), као и у групи од 50 mg (38,5%; номинални $p = 0,026$) одржавао је клинички одговор без стероида до 54. недеље, него у плацебо групи (20,7%). Доступни суограничени подаци о ефикасности голимумабау стероид зависном улцерозном колитису (62).

Ведолизумаб (VDZ) је потпуно хуманизовано моноклонско антитело IgG1, селективно инхибира интеракцију између $\alpha 4\beta 7$ интегрина који се налази на ћелијској мембрани лимфоцита и ћелијског адхезионог молекула-1 (MADCAM-1) који се налази на ендотелу у ламини проприји, те спречава транслокацију лимфоцита у подручје инфламације у мукози црева. Делује превентивно на транслокацију лимфоцита из крвиу инфламирано цревно подручје, чиме се смањује локална инфламација. GEMINI протоколи су испитивали ефикасност и безбедност ведолизумаба код IBD. Стопе одговора у 6. недељи биле су 47,1%, односно 25,5% међу пацијентима у групи која је примала ведолизумаб, односно плацебо. У 52. недељи 41,8% пацијената који су наставили да примају ведолизумаб сваких 8 недеља и 44,8% пацијената који су наставили да примају ведолизумаб сваке 4 недеље било је у клиничкој ремисији, у поређењуса 15,9 % пацијената који су прешли на плацебо. Учесталост нежељених појава била је слична у групама ведолизумаба и плацеба тј. Овај лек има највећу стопу гастроселективности (63).

Тофацитиниб (ТОФА) је мали молекул који делује као ЈАК инхибитор (инхибитор Јанус киназе – ЈАК инхибитор) и показао је ефикасност у постизању и одржавању ремисије у улцерозном колитису и постизању “mucosal healing” са задовољавајућим безбедносним профилем. Орална примена је привлачна за пацијенте и представља предност у односу на парентералне биолошке лекове. Користи се за лечење пацијената са умерено тешким УС који не реагују на стероиде и месалазин, или као терапија друге линије код пацијената који су претходно лечени са антиТНF α или анти-интегрином. ОСТАВЕ протоколи испитивали су ефикасност и безбедност тофацитиниба код пацијената са улцерозним колитисом (62,63).

Устекинумаб (UST) је антицитокински лек, тј. антиинтерлеукин-12/интерлеукин-23 моноклонско антитело. У циљу испитивања ефикасности лека код пацијената са УС рађена је студија UNIFI у којој је фаза индукције била 8 недеља, а пацијенти су или примали интравенски UST 130 mg или 6 mg/kg или плацебо. Фаза одржавања укључивала је пацијенте који су одговорили у 8. недељи индукције, као и оне који нису одговорили у 8. недељи, али су примили интравенски UST 6 mg/kg у 8. недељи и одговорили су у 16. недељи 90 mg сваких 12 или 8 недеља или плацебо. Што се тиче индукције у 8. недељи, 15,5% (група од 130 mg) и 15,6% (група од 6 mg/kg) који су примали UST постигли су клиничку ремисију, у поређењу са 5,3% пацијената којима су примали плацебо ($p < 0,001$ за оба поређења). “Mucosal healing” током индукције је детектован код 20,3% (група од 130 mg) и 18,4% (група од 6 mg/kg) пацијената који су лечени устекинумабом. У 44. недељи студије у ремисији је било 43.8% пацијената који су лек добијали на 8 недеља (90 mg), и 38.4% пацијената који су лек добијали сваких 12 недеља (65, 52-55).

1.2 Тромбоцити

Тромбоцити или крвне плочице (енгл. Platelets, PLT), откривени су у 19. веку од стране италијанског лекара и медицинског истраживача Giulia Bizzozera и дуго низ година остали су предмет интересовања једино биолога (66). Њихова примарна функција је одржавање крвног волумена у повређеном крвном суду, процесима згрушавања и активације коагулационе каскаде и фибринолизом. Међутим, даљим испитивањима откривене су и друге улоге, пре свега у процесима инфламације због интеракције са леукоцитима. Савременим Elisa и Western blot тестовима, проточном цитометријом као златним стандардом у испитивању тромбоцита, откривени су бројни маркери на површини тромбоцита, као што су CD36, CD41, CD42a, CD42b и CD61 чијом се експресијом и активношћу објашњава њихова улога и у патогенези многих болести. Свакако, не мање значајни производи тромбоцита настају и њиховом секрецијом (67-68).

Тромбоцити настају у костној сржи, сазревањем мегакариоцита. У просеку сваки мегакариоцит може да продукује између 5000-10.000 зрелих тромбоцита. Из костне сржи доспевају у циркулацију где се налази 2/3 укупног броја а 1/3 се складишти у слезини. Величина зрелог тромбоцита износи 2-3 μm , просечног животног века 5-9 дана а затим се процесом фагоцитозе од стране Купферових ћелија разлажу у слезини. У току једног дана произведе се 10^{11} тромбоцита, а референтан број код здраве одрасле особе је између $150-400 \times 10^9/\text{L}$ (69).

Грађу тромбоцита карактерише одсуства једра са бројним митохондријама које окружује двослојна фосфолипидна мембрана. Свој дискоидни облик одржава захваљујући актинским и спектринским компонентама и систему микротубула (70).

Спољни слој представља место експресије различитих маркера и рецептора CD36, CD63, CD9, ПвIIIa, GLUT-3, P2Y, GPIb и GPVI чијим се активирањем покрећу разни сигнални путеви са ослобађањем производа α гранула који су битни у коагулацији, инфламацији, ангиогенези, атеросклерози (71). Поред α гранула, у цитоплазми су присутне и дензне грануле које ослобађају аденозин 5'-дифосфат (енгл. adenosine 5'-diphosphate, ADP), који представља главни продукт секреције тромбоцита, активирањем GPCR на површини мембране (72). Унутрашњи слој ћелијске мембране задужен је за одржавање стабилности тромбоцита. Тромбоцити поседују обиље каналикарних система преко којих комуницирају са спољном средином и екскретују своје продукте (73). Већ поменуте α грануле садрже у себи битне протеине GPIIbIIIa, fibrinogen, vWf, који покрећу коагулацију каскаду као и P-selectin који заједно преко свог P-selectin glycosoprotein liganda значајан у процесу привлачења леукоцита и последичној инфламацији. Подједнако значајне су и дензне односно густе грануле чији се производи ослобађају након активације тромбоцита, међу којима се истиче ADP који је најзначајнији фактор у агрегацији тромбоцита, аденозин 5'-трифосфат (енгл. adenosine 5'-triphosphate, ATP), затим катехоламини, серотонини (74).

Сам процес агрегације тромбоцита представља интеракцију бројних лиганата и рецептора. Познавањем молекуларног нивоа на ком се одвија агрегација, може нам представљати циљна места за дејство лекова који модулирају тај процес и на тај начин спречити настанак компликација у различитим обољењима. Механизам дејства PLT почиње интеракцијом колагена субендотела крвног суда са von Willebrandovim faktorom (енгл. vonWillebrandov factor, vWf) и GPIb на површини PLT или директним контактом колагена са GPVI рецептором на површини PLT, што резултује адхезијом PLT за зид крвног суда и покретањем интрацелуларних сигналних путева. Долази до ослобађања компоненти α и дензних гранула. Поред тога долази и до активације ензима као што је циклооксигеназа-1 (енгл. cyclooxygenase-1, COX-1) која је неопходна за синтезу тромбоксана A2 (енгл. thromboxane A2, TXA). Ослобођени ADP везује се за P2Y рецептор на површини PLT и активирајући додатно сигналне путеве унутар PLT, док TXA активира суседне PLT. Ослобођени серотонин из дензних гранула остварује сличну функцију као и претходни молекули само преко 5HT рецептора само мањим интензитетом. Површински ПвIIIa рецептори два тромбоцита везују молекул фибриногена унакрсним везама, стварајући тромбоцитни чеп. Активирани PLT доводе до скока циркулишућег тромбина који додатно активира тромбоците као и претварање фибриногена и фибрин, чиме се ствара фибринска мрежа и процес хемостазе бива завршен (75-79).

1.3 Улцерозни колитис и тромбоза крвних судова

Улцерозни колитис поред гастроинтестиналних, даје и бројне екстраинтестиналне манифестације, међу којима је и тромбоза. Прва повезаност тромбозе и инфламаторних болести црева (енгл. Inflammatory bowel disease, IBD) описана је још 1936. године од стране Vargana и његових сардника (80). Убрзо су се појавиле бројне студије које су потврдиле повећану учесталост како артеријских тако и венских тромбоза (81). Постоји значајна дискрепанца у резултатима учесталости венске тромбоемболије (енгл. venous thromboembolic, VTE), сматра се да је присутна између 1-8% док је тај проценат вишеструко већи код пацијената оболелих од IBD којима је рађена обдукција (82-83). У односу на здраву популацију, пацијенти оболели од IBD, 3 пута имају већи ризик за овај нежељени догађај (84). Појаве IBD више се везује за млађе особе, тако да је појава и чешћа код млађих особа (85). Процењено је да се сваки

четврти пацијент са VTE егзистира (86). Према полној учесталости, заступљеност је 3 пута учесталија у мушком полу него код жена, као и у другом стању у односу на жене које нису трудне и на жене коју нису трудне са IBD (87-88). Венска тромбоза превасходно захвата вене доњих екстремитета, затим церебралне, хепатичне, порталне, ретиналне и мезентеријалне вене, док су артеријске тромбозе мање заступљене од венских али су преваскохно погођене коронарне, аорта и њене гране као и церебралне артерије (89-91). Примећен је значај локализације инфламаторног процеса, да су чешће VTE биле код пацијената са већом распрострањеношћу болести, као што је панколитис или постојање колитиса код пацијента са Кроновом болешћу (92).

Патогенетски процеси који су дешавају и доводе до тромбозе код пацијената са IBD су и даље тешко објашњиви процеси али постоје одређени фактори ризика и предиспозиције којима се може преписати нежељени догађај (93).

Пре свега, стечени фактори ризика као што је дуготрајна имобилизација пре свега код хоспитализованих пацијената и код пацијената са хирушком интервенцијом, у стањима дехидратације, дуготрајне употребе кортистероидне терапије или присуства централно венског катетера (94). Посебан акценат се ставља на стања хиперхомоцистеиније која сама по себи представља маркер атеросклерозе. Многе студије су и доказале ово стање код VTE, посебно код пацијената са IBD. Након дуготрајне употребе Metotrexata, који инхибира настанак фолата који је неопходан за метаболизам хомоцистеина (95).

Поред стечених фактора, постоје и генетски фактори који је покушано да се докаже повећана учесталост VTE. Пре свега се односи на protrombin G20210A полиморфизам и Leiden V, као и на metilentetrahydrofolat reduktazu. Међутим, упркос бројним испитивањима дошло се до сазнања да не постоји значајна разлика у учесталости између популација са IBD и општом популацијом када је у питању VTE (96).

Примећене су и абнормалности у функционисању имунског система, односно повишене вредности анти-фосфолипидних антитела који могу бити узрок артеријског венског тромбоемболизма. Значајан проценат учесталости око 30 %, пре свега анти-кардиолипински антитела код пацијената са улцерозним колитисом (engl. Ulcerative colitis, UC) у односу на општу популацију може бити једно од објашњења али дефинитивни докази и даље недостају (97).

Неколико студија је чак забележило и промене у нивоу фактора коагулације током активне фазе UC. Верификовани су значајно повишени нивои фактора V, VII, VIII, X, XI, XII чиме би се објаснило стање хиперкоагубилности и потенцијалних ТЕ догађаја (98). Код пацијента са UC снижен је FXIII коагулације. Објашњење се крије у сталној потрошњи, посебно у активној фази болести, где долази до формирања микротромба у инфламираној слузници црева али и у макроскопским уредним слузницама са хистолошком активношћу болести (99).

Поред наведених патогенетских механизма, у ред потенцијалних узрочника се појављују и такозване микропартикуле, које настају процесом апоптозе или активацијом тромбоцита. Њихов протромбогени утицај се описује ослобађањем тивних фактора који могу да промене активност васкулатуре ендотела и утичу на процесе инфламације и додатно на тај начин допринесу тромбози (100).

Бројне студијска испитивања доказала су абнормалности у урођеним инхибиторима коагулације крви. Пре свега ово се односи на антитромбин, који инхибира настанак тромбина од свог прекурсора као и факторе коагулације IXa, Xa,

XIa, XIIa. Поред антитробина, посебан значај се придаје и инхибитору ткивног фактора коагулације, чије су квантитативне измене такође присутне у IBD пацијената (101).

За одржавање нормалног крвног протока, неопходни су и процеси фибринолизе, чијим поремећајем се ствара још један услов за тромбозу. Такође примећене су промене у нивоу и активности фибринолитичких ензима, пре свега деловању плазмина, који врши деградацију фибрина. Овај процес се не дешава због утицаја инхибитора тромбин-активирајуће фибринолизе (енгл. thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI), који недозвољава везивање ткивног активатора и плазминогена у фибрински чеп и самим тим нема настанка плазмина. Други начин је директна инхибиција самог ткивног активатора плазминогена које се дешава под утицајем самог инхибитора плазминог активатора (енгл. plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1). Потврђена је и позитивна корелација између активности UC, нивоа TAFI, CRP, фибриногена и тромбоцита (102-103).

Ендотел крвних судова представља једну од битних структура и фактора у настанку тромбозе, пре свега због утицаја на процесе инфламације, адхезије и агрегације тромбоцита (104). Код пацијената са активним обликом болести, где су изражене запаљенске промене на слузници црева, последично долази до ствара велике количине слободних радикала. Ови радикали доводе до стварања мултимера vWf, самим тим и повећане агрегације тромбоцита, који су отпорни на дејство ADAMTS13, металопроотеиназе која је задужена за разградњу vWf (105-106).

Још један битан фактор којим се може описати тромбоза код пацијената са IBD је свакако и инфламација, односно велики утицај остварују ова два фактора један на други (107). Инфламаторни процеси који су присутни у слузници колона доведе до поремећаја равнотежи између про и антикоагулационих фактора (108). Доминантан утицај остварују пре свега TNF α , CD40L и CRP који доводе до промене у саставу рецептора на спољашњој мембрани леукоцита са експресијом ткивног фактора који ће бити један од покретачан унутрашњег пута коагулације крви. Свој даљи ефекат TNF α отвараје у садејству са IL6 β где доводи по појачане продукције тромбопоетина и последично повећане продукције тромбоцита. CRP свој ефекат остварује тако што активира и појачава дејство инхибитора плазминоген активатора и спречава процес фибринолизе (109-111).

Упркос бројним испитивањима, патогенеза улцерозног колитиса остаје и даље непотпуно разјашњена (112). Поред бројних генетских фактора и фактора спољне средине, свакако и абнормалност имунског система има значајан утицај (113). Посебна пажња, што потврђује све већи број студија, јесте значај неимунских ћелија. У ту категорију спадају и тромбоцити, чијој се функцији придодаје и проинфламаторни ефекат (114). Тромбоцити заједно са леукоцитима додатно доводе до инфламације и ткивног оштећења, а процесом инфламације додатно активирају и процес коагулације, тако да је њихов значај и у тромбози код пацијената са Улцерозним колитисом (115).

Забележене су бројне промене у самим тромбоцитима код пацијената са инфламацијским болестима црева. Промене су како квантитативног тако и квалитативног типа. Morowitz са својим сарадницима још 1968.године приметио повећан број циркулишућих тромбоцита изнад горње границе код пацијената, пре свега са активном формом болести. Касније је то и потврђено и објашњено утицајем тромбопоетина (116). Процес продукције тромбоцита регулисан је, као и бројни процеси у телу принципом негативне спрега, која овде изостаје (117). У активној фази болести, под утицајем бројних цитокина и интерлеукина, пре свега интерлеукина 6, стимулише се продукција тромбопоетина у јетри. Доспевањем у системску циркулацију

везује се за мегакариоците у костној сржи и стимулише даљу производњу тромбоцита. Његове вредности су доказане да корелирају са степеном активности болести као и повећан број тромбоцита, који сада представља фактор ризика за тромбоемболијске компликације (118-119). Неке студије су приказале резултате да код пацијената са преоперативном тромбоцитозом постижи већи ризик да касније развију хронични паучитис (120).

Поред промена у броју, забележене су и промене у самој величини тромбоцита (енгл. mean platelet volume, MPV). Код пацијената који су имали већу активност болести као и код пацијената са екстензивнијом формом болести, упркос порасту броја тромбоцита, тромбоцити су били мањег волумена (121). Сличне промене у MPV су примећене и код других инфламаторних болести и стања као што је реуматоидни артритис, целијакија, амилоидоза, шећерна болест, атријална фибрилација, гојазност, хроничне обструктивне болести плућа (122-125). Колики значај има, огледа се у томе да је предложен као значајан биомаркер за рано постављање дијагнозе карцинома гастроинтестиналног тракта. Свакако не мањи значај има и као предиктивни фактор за настанак тромбозе вене порте (126).

Најчешћа екстраинтестинална компликација IBD јесте анемија и то пре свега анемија дефицита гвожђа. Код пацијената код којих постоји овај тип анемије, примећен је пораст у броју PLT, што значи да ниво гвожђа има утицај у up-down регулацији. Механизам је такав да долази до повећаног инфлукса прогениторских ћелија у мегакариоците, који убрзано сазревају и доспевају у циркулацију. Један од разлога је што тромбопоетин и еритропоетин воде порекло из исте хематопоетске породице, тако да ослобађање еритропоетина у анемији доводи и ослобађања и тромбопоетина који даље врши утицај на костну срж (127).

Посебно описано стање које је забележено код пацијената са улцерозним колитисом је спонтана агрегација тромбоцита, посебно у мезентеричној микроциркулацији. Степен агрегације тромбоцита не прати степен распрострањености болести и њену активност утврђену Mayo скором (128). Такође, у мезентеричној циркулацији и у слузници колона примећене су и тромбоцитне-леукоцитарне агрегације (енгл. Platelets - leukocytes aggregation, PLA) чије је ефекат много израженији него појединачно леукоцита или тромбоцита (129). Овај процес агрегације настаје након леукоцитне секвестрације на месту инфламације одакле под дејством разних цитокина, хемокина и ендотелијалних фактора привлачи тромбоците. Иницијални корак представља интеракција између P-selektina PLT и леукоцитарног PSGL-1. Након тога се покрећу одређени сигнални интрацелуларни путеви у тромбоцитима који повећавају активност тромбоцита и доводе повећаног афинитета GPIIb/IIIa рецептора према MAC-1 рецепторима леукоцита, чиме се завршава процес PLA агрегације (130).

Код пацијената са инфламацијским болестима црева, ослобођа се велики број цитокина, хемокина, који остварују директан и индиректан ефекат на тромбоците. Пре свега доводе до повећане акумулације у мезентеричној микроциркулацији, где даље бивају изложени додатном утицају цитокина који су ослобођени из леукоцита, затим из ендотелних ћелија, ADP, арахидонске киселине, активирајућим факторима тромбоцита. Све то резултује конформационим променама самих тромбоцита са додатним агрегацијом и активацијом и ослобађањем продуката из својим гранула које се налазе у цитоплазми (131-132).

Најзначајни продукти тромбоцита који се ослобађају у овом процесу су P-selectin, GPIIb/IIIa, CD40L, GP53. Поред тога долази и до повећана броја рецептора за цитокине, хемокине и компоненте комплемента у самој мембрани тромбоцита,

повећање њиховог афинитета и брже и ефикасније активирање сигналних путева. Сада активирани тромбоцити дејством својих фактора остварују утицај на ендотелне ћелије пре свега преко RANTES, histamina i PAFa, као и на леукоците.

Претходно споменути P-selectin, као један од главних продуката тромбоцита, доспева у циркулацију. Својом лектинском компонентом на N-terminalnom крају везује се за P-selektinski гликопротеински лиганд на леукоцитима и на тај начин регулише додатну акумулацију леукоцита и инвазију у мукозу слузнице гастроинтестиналног тракта. Додатно, свој ефекат остварују и активацијом моноцита и CD4+ Т ћелија да продукују хемокине који ће утицати на неутрофиле да продукују слободне радикале који додатно оштећују ткиво. Такође, стварају се и тромбоцитно-леукоцитне агрегације под дејством P-selectina (133).

Посебну пажњу заслужује CD40, CD40L и солубилна форма CD40L, која настаје ензима који врше фрагментацију. Под дејством тумор некрозе фактора долази до повећане експресије CD40L на тромбоцитима, помоћу којег се везују за CD40 на ендотелним ћелијама и другим имунским ћелијама, пре свега за неутрофиле које привлаче у цревну мукозу. Ови маркери су повишени у стањима где постоји тромбоза и инфламација, као што је IBD, нестабилна ангина пекторис и инфаркт миокарда, и представља један од главних медијатора инфламације и тромбозе у Улцерозном колитису. Такође, велики утицај има и на ендотелне ћелије које стимулише да екскретују IL8, који представља главни неутрофилни хемоатрактант. Представља и један од главних стимулатора продукције имуноглобулина од стране В ћелија да продукују антитела класе IgG. Солубилна форма CD40L је пронашла своје место у везивању за GpIIb/IIIa, чиме стимулише настанак артеријске тромбозе (134-136).

Из претходно наведеног, закључујемо велики значаји утицај тромбоцита у процесима инфламације и тромбозе код пацијената са инфламацијским болестима црева, пре свега код пацијената са улцерозним колитисом. Хистопатолошким испитивањем слузнице, нађене су микротромбозе у мезентеријалним крвним судовима, који додатно утичу на исхемију и успоравају обнову слузнице и повећавају ризик за перфорацију (137).

Фармакологија, као једна од грана савремене медицине, пружа нам велики избор савремених лекова, са максималном ефикасношћу и минималним нежељеним ефектом, пре свега у одабиру антиагрегационе терапије (138).

Обзиром на повећану агрегацију тромбоцита код пацијената са Улцерозним колитисом, прва терапијска линија је управо антиагрегациона. Посебна група лекова су тиенопиридици. Из те категорије, најзначајни су клопидогрел и прасугрел. Делују по принципу блокирања P2Y12 рецепторана површини тромбоцита. На тај начин спречавају агрегацију тромбоцита посредовану дејством аденозин-дифосфата. Прасугрел се примарно користи у превенцији тромбозе након перкутане интервенције док клопидогрел је нашао своје место у превенцији секундарног инфаркта и након пласирања стента у комбинацији са ацетилсалицилном киселином (139).

Следећа група која такође има значај у превенцији тромбозе а може се примењивати код пацијената са улцерозним колитисом је тикагрелор. Он спада у групу циклопентилтриазолопиримидина. Делује по принципу реверзибилног P2Y12 антагонисте (140).

Свакако, први антиагрегациони лек је претходно наведена ацетилсалицилна киселина. Свој ефекат остварују и реверзибилном инхибицијом циклооксигеназе 1 и 2.

Поред тога, ефекат остварују и на супресију продукције простангладина и тромбоксана (141).

Цилостазол припада категорији антиагрегационих лекови који свој ефекат остварују инхибицијом фосфодиестераза и на тај начин повећавају циркулишући ниво цикличног аденозин монофосфата и смањују тромбоцитну активност на тај начин (142).

Постоје и лекови који функционишу по принципу моноклонских антитела абциклимаб. Његов циљни молекул се такође експримира на површини тромбоцита. Деловањем на GРIIа/IIIb, спречавају њихово везивање за фибриноген и учествовање и формирању тромба (143). Свакако је неопходно бити обазрив у његовој примени због могућства појаве тромбоцитопеније и крварења, поред тога не остварују и анти-инфламаторан ефекат (144).

Спроведена је студија у *in vitro* условима од стране Phancana и сарадника, где је праћен терапијски ефекат тикагрелора код пацијената са *Clostridium difficile* инфекцијом. Поред адитивног дејства са метронидазолом и ванкомицином, он доводи до разлагања ћелијске мембране, смањује број спора као и много брже остварују бактерицидни ефекат од претходно наведених лекова (145).

Поред наведених група лекова, спроведена су и истраживања *in vitro* условима, која су испитивила утицај 5-аминосалицилата на агрегацију тромбоцита, који се користе као незаобилазна терапија код пацијената са Улцерозним колитисом. Мали број спроведених студија показао је да се код пацијената који користе 5ASA препарате, агрегација тромбоцита била за 50 % мање, без обзира на екстензивност и активност болести (146). Упркос наведеним чињеницама и даље недостају поуздани подаци који би ово потврдили. Тачан механизам њиховог дејства на агрегацију тромбоцита и даље изостаје али постављене су одређене хипотезе. Пре свега инхибицијом продукције еикосаноида, интерлеукина-1 и фактора активације тромбоцита. Не мање значајан ефекат је ефекат инхибиције адхезије тромбоцита за површину слузнице као и блокада ензима циклооксигеназа (147).

Терапијски протокол код пацијената са егзцеребрацијом улцерозног колитиса, након искључивање инфекције *Clostridium difficile*, представља употреба кортикостероида ради ремисије клиничких знакова болести. Код ових пацијената је примећен повећан ризик за настанак тромбоемболијских компликација у односу на пацијенте који су примали само биолошку терапију, као и повећани ризик за настанак компликација код пацијената који су удружено примали и кортикостероидну и биолошку терапију. Такође, регистроване су промене у учесталости појаве VTE у зависности од дозе кортикостероида. Пацијенту са IBD су свакако под повећаним ризиком од компликација, који се истих пацијената утростручује уколико примашу кортикостероидну терапију (148). Потенцијални ефекти кортикостероида, након њихове примене огледају се у промени у односу про-коагулантних, анти-коагулантних и фибринолитичких фактора. Примећено је да након употребе долази до скока у вредности FVII, FVIII и FXI, као и скоку вредности ткивног активатора тромбоцита, док је регистрован пад у вредностима фибриногена и vWF (149).

Корак даље у терапији IBD постигнут је употребом имуносупресивне терапије, пре свега употреба циклоспорина, такролимуса и азатиоприна. Без обзира на њихову потентност, сваки од ових лекова има и своја нежељена дејства. Основни механизам дејства циклоспорина је интеракција са Т лимфоцитима и инхибиција њихове функције преко блокаде фосфатаза и калцинеруина. То резултује супресијом стварања IL2 и цитокина који доводе до активације лимфоцита у процесима инфламације (150). Током примене циклоспорина долази до настанка оксидативног стреса који резултира појавом

некрозе и апоптозе ендотелних ћелија. Из оштећених ендотелних ћелија се ослобађа велики број цитокина који доводе до следствене агрегације тромбоцита и повећаним ризиком за тромбоемболијски догађај (151). Промене под дејством циклоспорина, дешавају се и у самим тромбоцитима. Ослобађа се велика количина лактат дехидрогеназе, убрзавају стварање тромбина у присуству фактора коагулације, индукцију повећани афинитет тромбоцита ка колагену ендотелних ћелија. Утиче на измену изгледа саме ћелијске мембране тромбоцита што омогућава бољу интеракцију тромбоцита са факторима коагулације и промовисања протромботског стања (152).

Иновативна терапија у лечење улцерозног колитиса је биолошка терапија. Поред свог ефекта на инфламацију, супримираћи TNF α , самим тим се и блокирају сигнални путеви који су укључени у процесе инфламације и агрегације тромбоцита. Један од доминантних путева преко кога Infliximab остварује антиагрегационо и антиинфламаторно дејство је деловање на CD40/CD40L сигнални пут. Током инфламације CD40 и TNF остварују међусобну интеракције, тако што CD40 ендотела крвних судова доводи до повећане продукције TNF а он доводи до повећане експресије CD40. Повећано експримирано CD40 сада остварује интеракцију са ћелијама које на својој површини експримирају CD40L, а то су пре свега тромбоцити и леукоцити. На овај начин долази до позитивне спреге што резултира агрегацијом тромбоцита и даљом инфламацијом. Упркос овим процесима, савремена терапија, у виду биолошке терапије управо има за циљ да прекине овај сигнални пут посредством анти-TNF лекова. Инфликсимаб, химерно моноклоноско антитело управо остварује овакав ефекат неутрализацијом тумор некроза фактора, самим тим и прекид сигналних путева. Код пацијената пре и након употребе биолошке терапије примећена је разлика у експресије CD40 лиганда у микроваскуларном кориту. Након терапије, код пацијената у ремисији тај број је био знатно мањи као и проценат VTE. Свој ефекат остварују и смањењем циркулишућег CD40L као и њихове експресије на површини леукоцита и тромбоцита. Студије су показале да постоји корелација између ендоскопског налаза и опадања CD40L након примене Infliximaba (153-158).

Поред Инфликсимаба, у третману Улцерозног колитиса као биолошки лек користи се и Ведолизумаб. Студије које су рађене показале се већу учесталост плућне емболије и дубоке венске тромбозе код пацијената са Улцерозним колитисом који су лечени Vedolizumabом а не Infliximabом. Један од потенцијалних објашњења јесте дуготрајна употреба кортикостероида код пацијената пре укључивања Ведолизумаб (159-161).

Рађене су и бројне студије где се упоређивао ефекат употребе биолошке терапије у превенције VTE у односу на примену кортикостероида. Исход студије је значајно нижа учесталост VTE након употребе анти-TNF лекова (162). Такође, у свету биолошке терапије појавио се и инхибитор Janus kinaza, Тофацитиниб. Предност оваквог начина примене терапије код пацијената са Улцерозним колитисом је пре свега перорална примена. Међутим, спроведена је студија која је доказала повећану агрегацију тромбоцита и појаву плућне емболије са смртних исходом код пацијената који су користили Тофацитиниб дневно од 10 мг у односу на пацијенте који су користили анти-TNF лекове. Механизам самог настанка и даље није довољно разјашњен (163-164).

2. Циљ истраживања

Главни циљ овог истраживања је да се испита агрегација тромбоцита као предиктор кардиоваскуларног ризика код пацијената са улцерозним колитисом и да упореди ефекат терапије на исту. У складу са основним циљем истраживања дефинисани су конкретни задаци:

1. анализирати корелацију вредности биохемијских параметара и фекалног калпротектина са процењеном клиничком, ендоскопском и патохистолошком тежином болести.
2. анализирати корелацију вредности агрегације тромбоцита са процењеном клиничком, ендоскопском и патохистолошком тежином болести.
3. анализирати агрегацију тромбоцита код пацијената са улцерозним колитисом пре терапије и после индукционе терапије имуносупресивном и биолошком терапијом (адалимумаб, инфликсимаб и ведолизумаб).

3. Материјал и методе

3.1 Врста студије

Спроведена је проспективна, опсервациона студија у Универзитетском клиничком центру Крагујевац, на Клиници за гастроентерологију и хепатологију и Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Спровођење студије је одобрено од стране Етичких одбора. Пре започете студијске процедуре, болесници су потписали образац сагласности за учешће у студији. Протокол је спроведен у складу са важећом регулативом Добре клиничке праксе (енгл. *Good Clinical Practice, GCP*).

3.2 Испитивани узорак

У испитивање је укључено укупно 94 новодијагностикована пацијента са Улцерозним колитисом. Пацијенти су подељени у четири групе. Сви пацијенти су примали индукциони третман са само једним леком, а агрегација тромбоцита је мерена пре и 7 дана након завршетка индукционог третмана. Прва група је имала 27 пацијената и лечени су инфликсимабом. Пацијенти примају инфликсимаб интравенски у дози од 5 mg/kg првог дана и исту дозу после две недеље и после шест недеља према индукционом протоколу. У другу групу су била 24 пацијента лечена адалимумабом. Пацијенти су примали адалимумаб субкутано 160 mg првог дана, после две недеље 80 mg и после четири недеље 40 mg према индукционом протоколу. Трећу групу чинило је 19 пацијената који су примали ведолизумаб интравенозно, 300 mg првог дана и исту дозу након две и после шест недеља. Последња, четврта група је имала 24 пацијената лечених азатиоприном у дози 2-2,5 mg/kg орално, након 14 недеља лечења у овој групи смо мерили агрегабилност тромбоцита. Нивои лека су мерени након 7 дана терапије и након завршетка индукционог третмана. Сви пацијенти у овој студији имали су ниво лека у односу на опсег и нису откривена антитела. Пацијент са неадекватним нивоом лека и присуством антитела искључени су из студије.

3.3 Критеријуми за укључивање и искључивање

Учесници су морали да испуне следеће критеријуме за укључивање и искључење:

Критеријуми за укључивање:

1. Дијагноза УЦ постављена је на основу ендоскопског прегледа дебелог црева и патохистолошког налаза биопсија узетих током ендоскопског прегледа у складу са критеријумима Трећег европског консензуса о дијагностици и лечењу УЦ из 2017. године.
2. Потписана добровољна сагласност за учешће у студији.

Критеријуми за искључење:

1. Лица млађа од 18 година, труднице, дојиље и лица са ограниченом законском одговорношћу и смањеним когнитивним способностима.
2. Особе са хроничним и малигним обољењима и/или терапијом која може утицати на испитиване параметре: антиагрегационе, имunosупресивне, имуномодулаторне и кортикостероидне терапије.
3. Инфекције и инфективни синдроми два месеца пре и у време истраживања.
4. Пацијената позитивних на Хеликобактер пилори, цитомегаловирус, Хепатис Б и Ц и вирус хумане имунодефицијенције.

5. Пацијенти са неадекватним нивоом лека и присуством антитела.

3.4 Истраживачки поступак

Свим испитаницима укљученим у истраживање урађен је колоноскопски преглед и биопсијом потврђен Улцерозни колитис. Колоноскопски прегледи су обављани у Клиници за гастроентерологију и хепатологију, Универзитетског центра Крагујевац, уз одговарајућу припрему испитаника. Прегледи су извођени на колоноскопу марке Olympus exega. Испитаницима је на дан прегледа, непосредно пре прегледа узета крв за одређивање агрегације тромбоцита, серумских маркера запаљења, параметара крвне слике као и узорак столице за одређивање фекалног калпротектина.

Колоноскопија је ендоскопска процедура којом се откривају патолошке промене и абнормалности у дебелом цреву. Колоноскопија се изводи уз помоћ колоноскопа и на врху овог апарата је камера која омогућава визуализацију унутрашњости црева. За колоноскопију је неопходна припрема испитаника у периоду од неколико дана и изводи се по стандардним протоколима припреме. Уколико постоји потреба, приликом колоноскопије се узима узорак ткива за даљу анализу.

У току колоноскопије узимани су ткивни исечци на местима измењене слузнице колона. Ови исечци ткива су коришћени за патохистолошку анализу (од сваког испитаника узето је по 5 исечака ткива, величине 4-5 mm).

Ткивни исечци за патохистолошку анализу су анализирани у Служби за патологију. Исечци ткива су фиксирани у пуферисаном 4% формалину, 18-24 сата, дехидрисани у алкохолу и калупљени у парафин. Парафински блокови ткива су серијски сечени на пресеке дебљине 5–7µm. Уследило је бојење ткивних пресека методом хематоксилин- еозин по Heidenhain-у(182Н) и сагласно препорукама Gurr-a(183Н): На почетку су плочице са ткивним пресецима излагане пуферу формалдехида 10 секунди, онда су опране у текућој води, а затим су потопљене два минута у Mayer-ов хематоксилин (Merck). На крају су плочице са ткивним пресецима испране један минут у текућој води и бојене алкохолним еозином (Merck) у трајању од једног минута. Након бојења исечци су дехидрирани тако што су потапани у серију растућих концентрација алкохола и то следећим редом: најпре један минут у 85% алкохолу, затим два пута по 50 секунди у 96% и на крају два пута по 50 секунди у апсолутном алкохолу. Након бојења и дехидратације, уследио је поступак просветљавања потапањем у мешавину ксилола и алкохола у односу 1:1,50 секунди, а затим два пута по 50 секунди само у ксилолу. На крају је на ткивне исечке нанет Канада балзам (Canada balsam, Centrohem, Србија) и препарати су прекривени покровним стаклима. Овако припремљени ткивни исечци су, након 24-часовног сушења, анализирани светлосном микроскопијом (увеличање 10x и 40x).

Клиничка активност Улцерозног колитиса одређена је према Truelove and Witts Severity Index. Главне карактеристике овог скорa које се бодују су: број столица у току дана (мање од 4, између 4-5, више од 6), присуства крви у столици (нема крви у столици, блага до умерена количина крви у столици, јасно видљива крв), на основу присуства температуре изнад 37,8 степени Целзијуса, да ли је пулс преко 90 откуцају у минути или не, да ли је пацијент анемичан (хемоглобин испод 105g/l), да ли је седиментација еритроцита испод или изнад 30 mm/h. Уколико је збир бодова испод 10, указује на ремисију болести, између 10 и 34 на благу форму болести, 35 - 64 на умерену форму болести и преко 65 на тешку форму болести.

Ендоскопска активност болести је процењена помоћу Mayo ендоскопског подскора. Главне карактеристике овог скорa су: нормална или инактивна слузница се

бодује са 0 поена, еритем, блага фрагилност слузнице, поремећена васкуларна шара бодује се са 1 поеном и представља благу форму болести, значајан еритем, губитак васкуларне шаре, фрагилност слузнице, ерозије бодују се са 2 поена и представљају умерену форму болести, док се тешка форма болести бодује са 3 бода и манифестује се са спонтаним крварењима и улцерацијама.

Монтреалска класификација обима УЦ је коришћена да се пацијенти класификују у три подгрупе. Група Е1 представља улцерозни проктитис, група Е2 представља левострани колитис (дистално од спленхичне флексури), Е3 представља екстензивни Улцерозни колитис (проксимално од спленхичне флексури).

Према величини структурних промена у Улцерозном колитису, пацијенте смо свртали у три категорије, пацијенте са минималним променама, благим или умереним променама и трећа категорија представља тешке, дифузне, мултифокалне промене.

Испитивали смо и значајност инфилтрата у Улцерозном колитису, где смо према инфилтрату пацијенте категорисали у групу са благим повећањем, умереним и значајним повећањем инфилтрата неутрофила и еозинофила.

Према налазу деструкције епитела, пацијенти су категорисани у три категорије, на могуће, вероватно и недвосмислено разарање слузнице. Према степену деструкције епитела на: пацијенте без ерозије, са вероватним ерозијом, улцерацијама и гранулационим ткивом, ерозијама и опоравком слузнице.

3.5 Агрегабилност тромбоцита

Узорци хепаринизоване пуне крви прикупљени пре и 7 дана после последњег третмана коришћени су за процену агрегације тромбоцита. За мерење агрегабилности тромбоцита користили смо метод агрегометрије импедансе са анализатором са више плоча (Dinabite, Minhen, Nemaska). Ова метода се заснива на мерењу импедансе између две електродесимериране у узорак целе крви након додавања агониста агрегације као што је аденозин фосфат (ADP тест), арахидонска киселина (ASPI тест) и протеин који активира рецептор тромбина (TRAP тест).

3.6 Одређивање фекалног калпротектина

Фекални калпротектин је одређиван у једном узорку столице код свих испитаника. Болесници су прикупљали узорак столице 24 сата пре припреме за колоноскопију. Фекални калпротектин је одређиван квантитативно, комерцијалним ELISA тестом. Приближно 100 mg фецеса је хомогенизовано са 5 ml пуфера за екстракцију, 2 ml хомогената је затим центрифугирано у центрифуги током 5 минута на 3000 обртаја, затим 100 ml разблаженог супернатанта (1:50 са инкубационим пуфером) су инкубирани на собној температури на микротитарским плочама обложеним са моноклонским антителима. После инкубације, прања, друга инкубација за специфичну детекцију антитела, затим поново прање. Мерни опсег теста је 10-600 mcg калпротектина/g фецеса. Калпротектин cut-off која представља позитивну вредност био је једнак или већи од 50 ug/g као што је наведено од стране произвођача. Сви фекални узорци су обрађени у року од 72 сата након прикупљања. Лабораторијско особље које обавља анализу није било упознато са клиничком историјом и ендоскопским налазом испитаника.

3.7 Одређивање серумских концентрација CRP

Одређивање серумских концентрација концентрације С реактивног протеина (енгл. C-reactive protein, CRP) урађено је у Централној биохемијској лабораторији УКЦ Крагујевац стандардним методама, апаратом Beckman Coulter AU 400 Unicel DXC 800 Synchron Clinical System. За одређивање у серуму, свим испитаницима вене пункцијом узето је по 5 ml крви. Узорак је центрифугиран на 3000 обртаја 20 минута. Серумске концентрације CRP су одређиване турбидиметријском методом. CRP је одређиван имунотурбидиметријским тестом за квантитативно одређивање CRP у хуманом серуму и плазми, изражаван је у mg/L, (референтна вредност 0-5).

3.8 Статистичка анализа

Статистичка анализа је извршена коришћењем IMBS PSS Statistics 22 (IMB SPSS Statistics 22, Armonk, NY, USA). Добијени резултати су груписани и приказани, табеларно и графички. За утврђивање мера централне тенденције и варијабилитета коришћене су методе дескриптивне статистике. Резултати су приказани као средње вредности (енгл. mean), стандардне грешке (енгл. standard error), медијане (енгл. med), минимум, максимум и проценти. Пре статистичке обраде података, прво смо испитали да ли добијене вредности имају нормалну расподелу. Нормалност расподеле унутар група анализирана је Kolmogorov- Smirnov-им и Shapiro-Wilk-овим тестовима. Дистрибуција категоријских варијабли приказана је као апсолутна (N) и релативна (%) учесталост. Пошто су подаци пратили нормалну дистрибуцију, да би се утврдила разлика у нивоу смањења агрегације пре и после одређене терапије, урађен је т тест упарених узорака. У циљу процене ефекта терапије на ниво смањења агрегације тромбоцита (ASP, ADP, TRAP), узимајући у обзир утицај неких клиничких карактеристика, спроведена је вишеструка линеарна регресија.

Све статистичке анализе у овом раду су урађене са интервалом поверења од 95%. Резултати статистичке анализе су прихваћени као статистички значајни, уколико је ниво вероватноће нулте хипотезе <5%, односно уколико је значајност <0,05.

4. Резултати

Табела 1. Основне карактеристике испитаника

Основне карактеристике испитаника	
Број оболелих од УК (n)/контролна група(n)	94 / 25
Старост (године), средњавредност \pm SD	51.4 \pm 12.6
Пол, n (%)	
Женски	52 (44%)
Мушки	67 (56%)
Пушачи оболели од УК, n(%)	11 (11.70 %)
Непушачи оболели од УК, n(%)	83 (88.3 %)

Табела 1. Основне карактеристике испитаника. Студија обухвата 119 испитаника, од чега је 94 оболелих од УК и 25 испитаника који припадају контролној групи. Према полној структури, 44 % испитаника су женског пола (52 испитаника), док је 56% испитаника мушког пола (67 испитаника). Просечна старост пацијената износи 51.4 \pm 12.6 годину. Према пушачком статусу, 11,70% испитаника припада категорији пушача (11 испитаника), док је 88,3% непушача (83 испитаника).

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

Група	Пол, n (%)	Старост n, Mean±SD	Навике, n (%)
УК+Инфликсимаб	Мушки, 18,66.7	27, 60,9259±14,82702	Пушач, 4, 14.8
	Женски, 9, 33.3		Непушач, 23, 85.2
УК+ Адалимумаб	Мушки, 14,58.3	24, 52,5417±20,69442	Пушач, 1, 4.2
	Женски 10, 41.7		Непушач, 23, 92.8
УК+Ведолизумаб	Мушки 13, 68.4	19, 41,4737±8,22846	Пушач, 6, 31.6
	Женски 6, 31.6		Непушач, 13, 68.4
УК+ Имуран	Мушки 8, 33.3	24, 62,5833±10,26567	Пушач /
	Женски, 16, 66.7		Непушач, 24,100
Контрола	Мушки, 14, 56.0	25, 39,9600±9,82548	/
	Женски, 11, 44.0		/

Табела 2. Учесталост пацијената према полу, старости, навике за пушењем и модалитету лечења. Испитанике смо поделили на оболеле од УК, и контролну групу. Пацијенте оболеле од УК, поделили смо у 4 групе, зависно од модалитета лечења, биолошком и имуносупресивном терапијом. Такође су пацијенти категорисани према полној и старосној структури, као и пушачком статусу, што је приказано у табели 2.

Табела 3. Корелирање пушења са параметрима агрегације тромбоцита код пацијената оболелих од Улцерозног колитиса на терапији Инфликсимабом

Агрегација Тромбоцита	Пушачки статус	Средња вредност	Статистичка значајност
Агрег. Тр. TRAP пре терапије	Пушач	1959.75	p>0,05
	Непушач	1770.77	
Агрег. Тр. TRAP после терапије	Пушач	1074.5	p>0,05
	Непушач	1348.65	
Агрег. Тр. ADP пре терапије	Пушач	1593.23	p>0,05
	Непушач	1799.375	
Агрег. Тр. ADP после терапије	Пушач	740.25	p>0,05
	Непушач	813.23	
Агрег. Тр. ASPI пре терапије	Пушач	1742.25	p>0,05
	Непушач	1672.81	
Агрег. Тр. ASPI после терапије	Пушач	712.75	p>0,05
	Непушач	785.84	

Табела 3. Корелирање пушења са параметрима агрегације тромбоцита код пацијената оболелих од Улцерозног колитиса на терапији Инфликсимабом. Анализа обухвата 27 испитаника оболелих од УК, лечених Инфликсимабом. Спроведен је Mann Witney U тест, са циљем поређења варијабли (параметара агрегације тромбоцита и пре и после терапије) како бисмо утврдили да ли постоји статистички значајна разлика код пушача и непушача у наведеним параметрима. У групи пацијената оболелих од Улцерозног колитиса лечених Инфликсимабом није показана статистички значајна код пушача и непушача ($p>0,05$).

Табела 4. Корелирање пушења са параметрима агрегације тромбоцита код пацијената оболелих од Улцерозног колитиса на терапији Адалимумабом

Агрегација Тромбоцита	Пушачки статус	Средња вредност	Статистичка значајност
Агрег. Тр TRAP пре терапије	Пушач	1620	p>0,05
	Непушач	1649	
Агрег. Тр TRAP после терапије	Пушач	954	p>0,05
	Непушач	1149	
Агрег. Тр ADP пре терапије	Пушач	1340	p>0,05
	Непушач	1357	
Агрег. Тр ADP после терапије	Пушач	865	p>0,05
	Непушач	903	
Агрег. Тр ASP пре терапије	Пушач	1510	p>0,05
	Непушач	1733	
Агрег. Тр ASP после Терапије	Пушач	1000	p>0,05
	Непушач	1034	

Табела 4. Корелирање пушења са параметрима агрегације тромбоцита код пацијената оболелих од Улцерозног колитиса на терапији Адалимумабом. Анализа обухвата 24 испитаника оболелих од УК, лечених Адалимумабом. Спроведен је Mann Witney U тест, са циљем поређења варијабли (параметара агрегације тромбоцита и пре и после терапије) како бисмо утврдили да ли постоји статистички значајна разлика код пушача и непушача у наведеним параметрима. У групи пацијената оболелих од Улцерозног колитиса лечених Адалимумабом није показана статистички значајна разлика код пушача и код непушача ($p>0,05$).

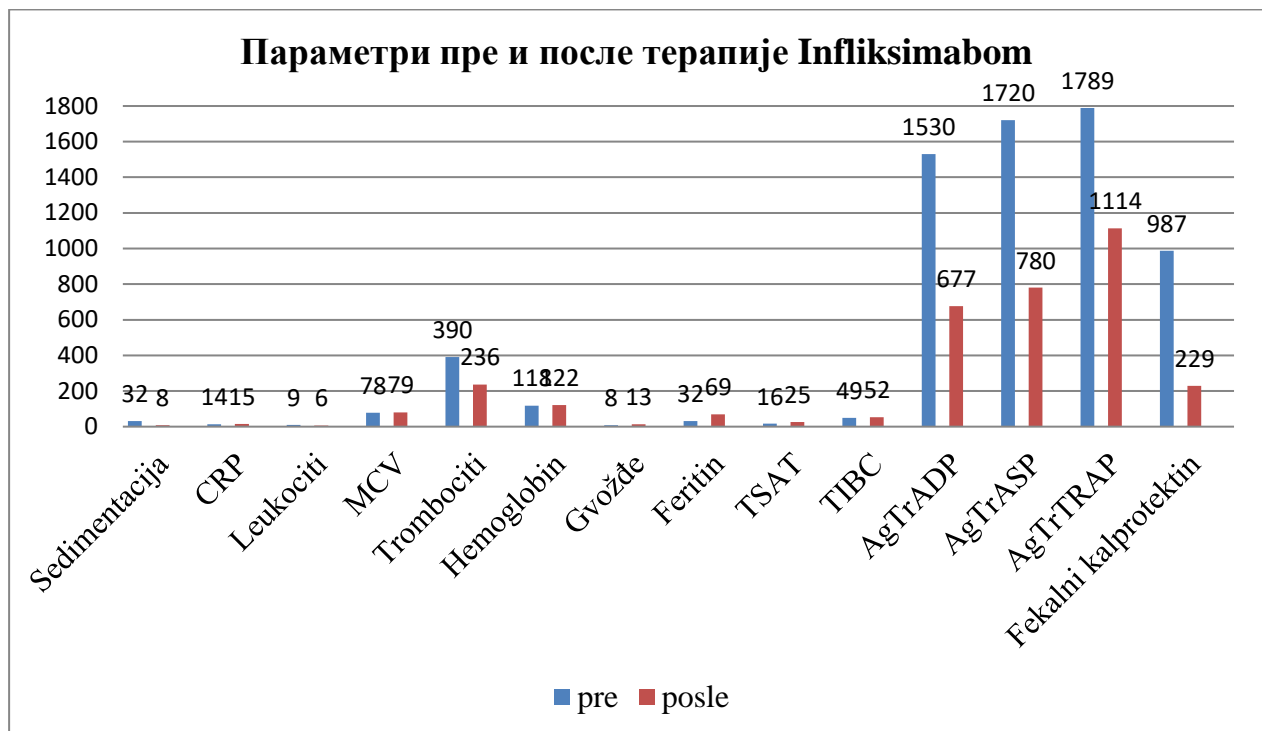
Табела 5. Корелирање пушења са параметрима агрегације тромбоцита код пацијената оболелих од Улцерозног колитиса на терапији Ведолизумабом.

Агрегација Тромбоцита	Пушачки статус	Средњавредност	Статистичка значајност
Агрег. ТрTRAP пре терапије	Пушач	1173	p>0,05
	Непушач	1758	
Агрег. ТрTRAP после терапије	Пушач	1099	p>0,05
	Непушач	1506	
Агрег. ТрADP пре терапије	Пушач	1265	p>0,05
	Непушач	1897	
Агрег. ТрADP после терапије	Пушач	765	p>0,05
	Непушач	1513	
Агрег. ТрASP пре терапије	Пушач	1749	p>0,05
	Непушач	2395	
Агрег. ТрASP после терапије	Пушач	1091	p>0,05
	Непушач	1818	

Табела 5. Корелирање пушења са параметрима агрегације тромбоцита код пацијената оболелих од Улцерозног колитиса на терапији Ведолизумабом. Анализа обухвата 19 испитаника оболелих од УК, лечених Ведолизумабом. Спроведен је Mann Whitney U тест, са циљем поређења варијабли (параметара агрегације тромбоцита и пре и после терапије) како бисмо утврдили да ли постоји статистички значајна разлика код пушача и непушача у наведеним параметрима. У групи пацијената оболелих од Улцерозног колитиса лечених Ведолизумабом није показана статистички значајна разлика код пушача и код непушача ($p>0,05$).

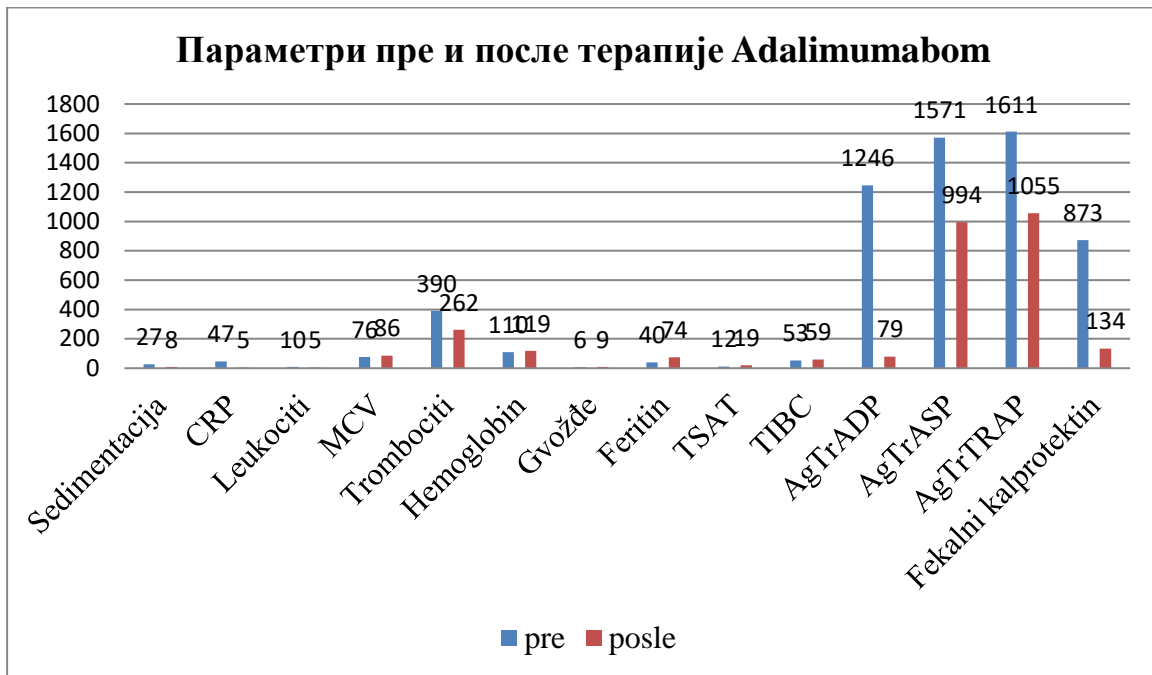
Корелација пушења са параметрима агрегације тромбоцита код пацијената оболелих од Улцерозног колитиса на терапији Имураном није спроведена јер није било пушача у тој групи.

Фигура1. Ефекат Инфликсимаба на лабораторијске параметре пре и након терапије код пацијената оболелих од Улцерозног колитиса

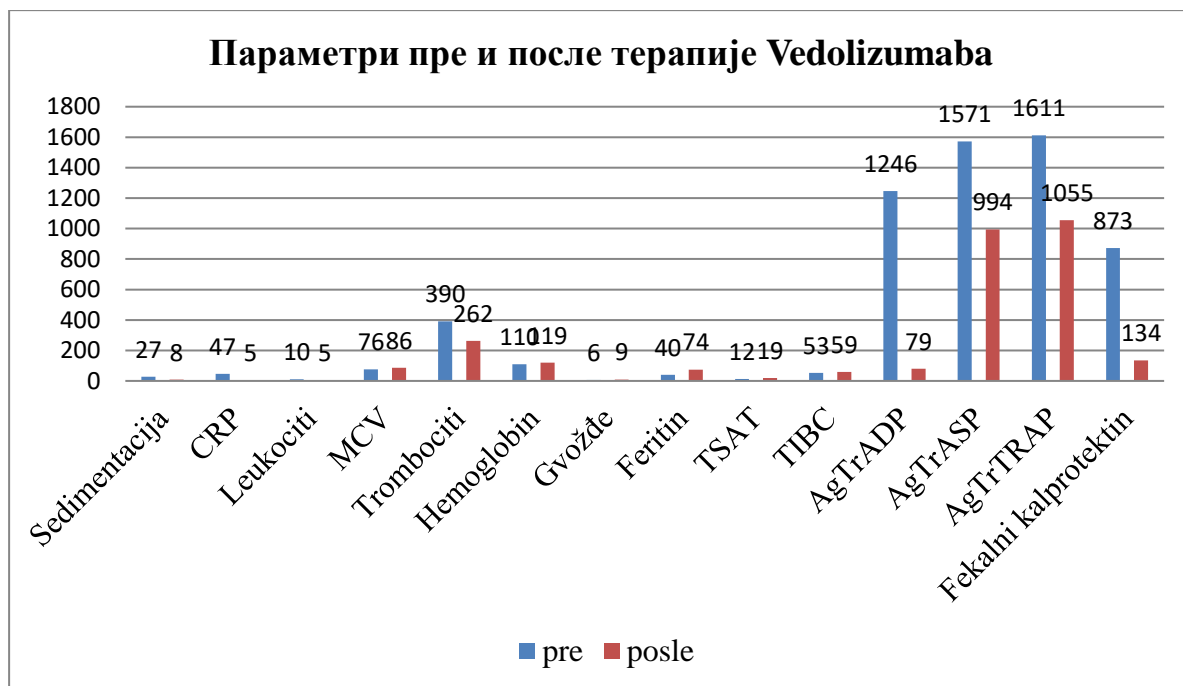


Фигура1. Ефекат Инфликсимаба на лабораторијске параметре пре и након терапије код пацијената оболелих од Улцерозног колитиса. У групи од 27 испитаника оболелих од УК, лечених Инфликсимабom, вршено је упоређивање лабораторијских параметара пре и после терапије приказаних на фигури 1. Показана је статистички значајна разлика ($p < 0.05$) у вредностима лабораторијских параметара пре и после лечења у свим приказаним параметрима изузев феритина ($p = 0.079$) и вредности ТИВС ($p = 0.445$). Приказане вредности су медијане и представљене су површинским (стубичастим) дијаграмом. Статистичка значајност је тестирана Mann Witney U тестом.

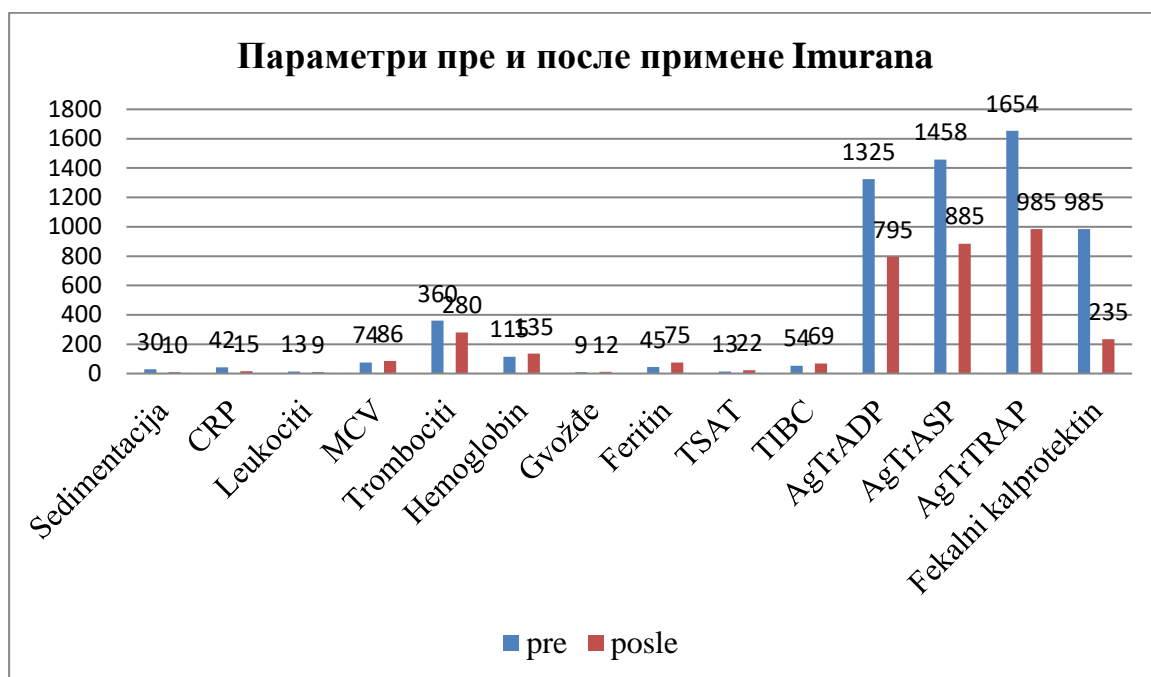
Фигура2. Ефекат Адалимумаба на лабораторијске параметре пре и након терапије код пацијената оболелих од Улцерозног колитиса



Фигура2. Ефекат Адалимумаба на лабораторијске параметре пре и након терапије код пацијената оболелих од Улцерозног колитиса. У групи од 24 испитаника оболелих од УК, лечених Адалимумабом, вршено је упоређивање лабораторијских параметара пре и после терапије приказаних на фигури 2. Показана је статистички значајна разлика ($p < 0.05$) у вредностима лабораторијских параметара пре и после лечења у свим приказаним параметрима. Приказане вредности су медијане и представљене су површинским (стубичастим) дијаграмом. Статистичка значајност је тестирана Mann Witney U тестом.



Фигура 3. Ефекат Ведолизумаба на лабораторијске параметре пре и након терапије код пацијената оболелих од Улцерозног колитиса. У групи од 19 испитаника оболелих од УК, лечених Ведолизимабом, вршено је упоређивање лабораторијских параметара пре и после терапије приказаних на фигури 3. Показана је статистички значајна разлика ($p < 0.05$) у вредностима лабораторијских параметара пре и после лечења у свим приказаним параметрима изузев броја тромбоцита ($p = 0.227$) и вредности сатурације трансферина ($p = 0.117$). Приказане вредности су медијане и представљене су површинским (стубичастим) дијаграмом. Статистичка значајност је тестирана Mann Witney U тестом.



Фигура4. Ефекат Имурана на лабораторијске параметре пре и након терапије код пацијената оболелих од Улцерозног колитиса. У групи од 24 испитаника оболелих од УК, лечених Имураном, вршено је упоређивање лабораторијских параметара пре и после терапије приказаних на фигури 4. Показана је статистички значајна разлика ($p < 0.05$) у вредностима лабораторијских параметара пре и после лечења у свим приказаним параметрима изузев вредности хемоглобина ($p = 0.538$), гвожђа ($p = 0.109$), трансферина ($p = 0.297$), фекалног калпротектина ($p = 0.072$). Приказане вредности су медијане и представљене су површинским (стубичастим) дијаграмом. Статистичка значајност је тестирана Mann Whitney U тестом.

Табела 6. Број оболелих у свакој категорији према врсти терапије

Променљива	Категорије	Инфликсимаб,		Адалимуаб		Ведолизумаб,		Имуран	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Локализација болести	Проктитис	/	/	/	/	1	5.3	/	/
	Левострани колитис	8	29.6	12	50.0	12	63.2	18	75.0
	Проширени-екстензивни колитис	19	70.4	12	50.0	6	31.6	6	25.0
Клинички скор	Блага форма	/	/	1	4.2	/	/	10	41.7
	Умерено тешка форма	13	48.1	11	45.8	15	78.9	10	41.7
	Тешка форма	14	51.9	12	50.0	4	21.1	4	16.7
Ендоскопски субскор	Нормалан налаз	/	/	/	/	/	/	/	/
	Блага форма	/	/	/	/	/	/	9	37.5
	Средње изражена форма	15	55.6	13	54.2	16	84.2	12	50.0
	Тешка форма	12	44.4	11	45.8	3	15.8	3	12.5
Структурне промене	Без абнормалности	/	/	/	/	/	/	/	/
	Минималне абнормалности	/	/	/	/	1	5.3	10	41.7
	Благе или умерене абнормалности	15	55.6	9	37.5	13	68.4	9	37.5
	Тешке, дифузне мултифокалне абнормалности	12	44.4	15	62.5	5	26.3	5	20.8
Хронични запаљенски инфилтрат	Нема повећања	/	/	/	/	/	/	/	/
	Благо повећање	/	/	2	8.3	/	/	10	41.7
	Умерено повећање	15	55.6	6	25.0	14	73.7	9	37.5
	Значајно повећање	12	44.4	16	66.7	5	26.3	5	20.8
Неутрофилна и еозинофилна инфилтрација ламаине проприје	Нема повећања	/	/	/	/	/	/	/	/
	Благо повећање	/	/	1	4.2	/	/	9	37.5
	Умерено повећање	14	51.9	8	33.3	16	84.2	12	50.0
	Значајно повећање	13	48.1	15	62.5	3	15.8	3	12.5
Неутрофилна инфилтрација	Без	/	/	/	/	/	/	/	/
	<5% крипти захваћено	/	/	/	/	/	/	8	33.3
	<50% крипти захваћено	8	29.6	4	16.7	13	68.4	10	41.7
	>50% крипти захваћено	19	70.4	20	83.3	6	31.6	6	25.0
Деструкција крипти	Без	/	/	/	/	/	/	3	12.5
	Могући локални вишак неутрофила	/	/	1	4.2	/	/	5	20.8
	Вероватно разарање	16	59.3	4	16.7	14	73.7	11	45.8
	Недвосмислено разарање крипти	11	40.7	19	79.2	5	26.3	5	20.8
Ерозије и улцерације слузнице	Без ерозија, улцерација и гранулационог ткива	/	/	/	/	/	/	6	25.0
	Опоравак запаљења+ околно ткиво	/	/	/	/	/	/	4	16.7
	Вероватна фокусирана ерозија	11	40.7	3	12.5	13	68.4	8	33.3
	Ерозија	8	29.6	11	45.8	2	10.5	2	8.3
	Улцерације	8	29.6	10	41.7	4	21.1	4	16.7

Табела 6. Број оболелих у свакој категорији према врсти терапије.

- Највећи број пацијената са екстензивним колитисом, тешком формом болести према клиничком и ендоскопском скору, са благим или умереним абнормалностима у структури ткива, са умереним повећањем хроничног запаљенског инфилтрата, са вероватним разарањем крипти лечен је **Инфликсимабом**.
- Највећи број пацијената са тешком, дифузном, мултифокалном структурном променом, праћено значајним повећањем хроничног запаљенског инфилтрата, са неутрофилном инфилтрацијом више од 50% крипти уз недвосмислено разарање истих, са бројним улцерацијама лечено је **Адалимуабом**.
- Највећи број пацијената са проктитисом, са клинички умерено тешким скором и средње израженим ендоскопским субскором, са умереним повећањем броја неутрофила и еозинофила у ламини проприји, при чему је неутрофилна инфилтрација мања од 50% захваћености крипти, са вероватно фокусираним ерозијама слузнице лечен је **Ведолизумабом**.
- Највећи број пацијената са левостраним колитисом, благом формом болести према клиничком и ендоскопском скору, уз присуство минималних структурних промена, са благим повећањем хроничног запаљенског инфилтрата у виду неутрофила и еозинофила, где је захваћено мање од 5% крипти без деструкције, ерозије и улцерације лечен је **Имураном**.

Табела 7. Корелација параметара крви и агрегације тромбоцита пре и после употребе Инфликсимаба						
Параметри	Агрег. Тр ADP Пре терапије	Агрег.Тр ADP После терапије	Агрег. ТрASP Пре терапије	Агрег. ТрASP После терапије	Агрег. ТрTRAP Пре терапије	Агрег. Тр TRAP После терапије
Седиментације пре терапије	P>0.05	P>0.05	P< 0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Седиментација после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
CRP пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
CRP после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
MCV пре терапије	P< 0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
MCV после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P< 0.05	P>0.05	P>0.05
Тромбоцити шре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Тромбоцити после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Хемоглобин пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Хемоглобин после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Гвожђе пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Гвожђе после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Феритин пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Феритин после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
TSAT пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
TSAT после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
TIBC пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
TIBC после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Калпротектин пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Калпротектин после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Леукоцити пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P<0.05	P>0.05
Леукоцити после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05

Табела 7. Корелација параметара крви и агрегације тромбоцита пре и после употребе Инфликсимаба. У групи од 27 испитаника оболелих од УК на терапији Инфликсимабом испитивана је корелација параметара крви и агрегације тромбоцита. Доказана је статистички значајна корелација у вредностима пре терапије између седиментације и агрегације тромбоцита ASP ($p=0.15$), MCV и агрегације тромбоцита ADP ($p=0.034$), леукоцита и агрегације тромбоцита TRAP ($p=0.015$), као после терапије између MCV и агрегације тромбоцита ASP ($p=0.045$). Статистичка значајност тестирана је Spearman's тестом.

Табела 8. Корелација параметара крви и агрегације тромбоцита пре и после употребе Адалимумаба

Параметри	Агрег. Тр ADP Пре терапије	Агрег.Тр ADP После терапије	Агрег. ТрASP Пре терапије	Агрег. ТрASP После терапије	Агрег. ТрTRAP Пре терапије	Агрег. Тр TRAP После терапије
Седиментације пре терапије	P<0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Седиментација после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
CRP пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
CRP после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
MCV пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
MCV после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Тромбоцити Пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Тромбоцити после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Хемоглобин пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Хемоглобин после терапије	P>0.05	P<0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Гвожђе пре терапије	P<0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Гвожђе после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Феритин пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Феритин после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
TSAT пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
TSAT после терапије	P>0.05	P<0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
TIBC пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
TIBC после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Калпротектин пре терапије	P>0.05	P>0.05	P<0.05	P>0.05	P<0.05	P>0.05
Калпротектин после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Леукоцити пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Леукоцити после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05

Табела 8. Корелација параметара крви и агрегације тромбоцита пре и после употребе Адалимумаба. У групи од 24 испитаника оболелих од УК на терапији Адалимумабом испитивана је корелација параметара крви и агрегације тромбоцита. Статистичком обрадом података добијена је статистички значајна корелација пре терапије између седиментације и агрегације тромбоцита ADP ($p=0.001$), гвожђа и агрегације тромбоцита ADP ($p=0.038$), калпротектина и агрегације тромбоцита ASP ($p=0.029$), калпротектина и агрегације тромбоцита TRAP ($p=0.027$), као и после терапије између сатурације трансферина и агрегације тромбоцита ADP ($p=0.009$) и хемоглобина и агрегације тромбоцита ADP ($p=0.017$). Статистичка значајност тестирана је Spearman's тестом.

Табела 9. Корелација параметара крви и агрегације тромбоцита пре и после употребе Ведолизумаба						
Параметри	Агрег. Тр ADP Пре терапије	Агрег. Тр ADP После терапије	Агрег. Тр ASPI Пре терапије	Агрег. Тр ASPI После терапије	Агрег. Тр TRAP Пре терапије	Агрег. Тр TRAP После терапије
Седиментације Пре терапије	P<0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P<0.05	P>0.05
Седиментација после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
CRP пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
CRP после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
MCV пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
MCV после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Тромбоцити Пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Тромбоцити после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Хемоглобин пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Хемоглобин после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Гвожђе пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Гвожђе после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Феритин пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Феритин после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
TSAT пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
TSAT после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
TIBC пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
TIBC после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Калпротектин пре терапије	P>0.05	P>0.05	P<0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Калпротектин после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P<0.05	P>0.05
Леукоцити пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Леукоцити после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05

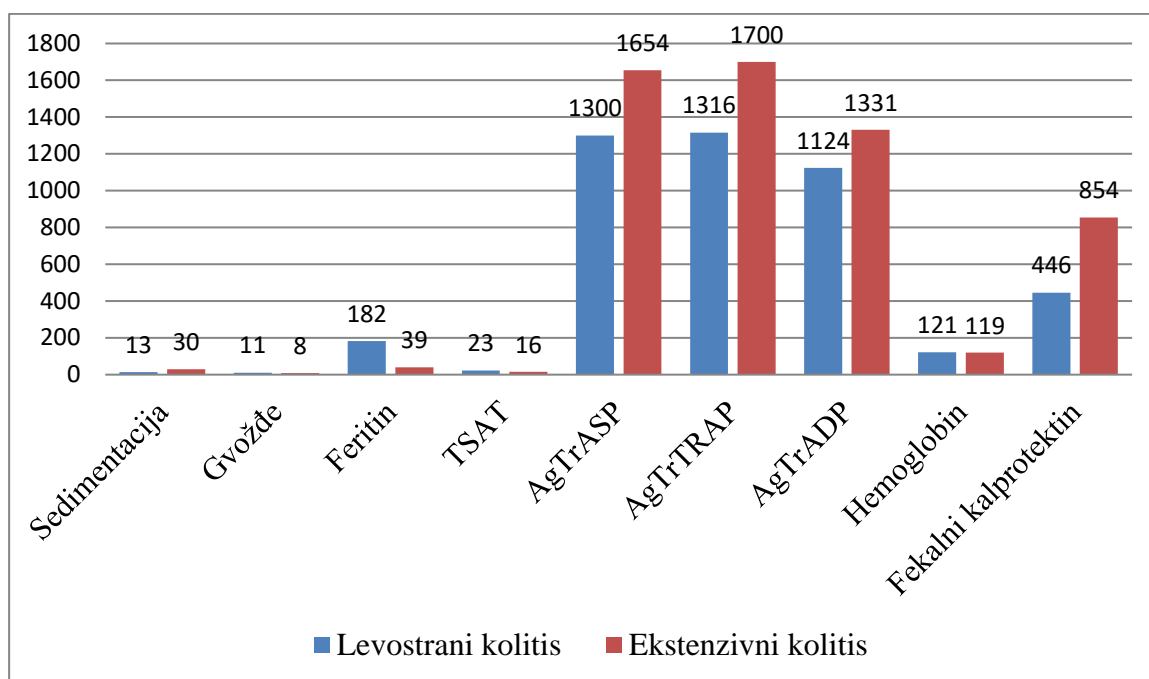
Табела 9. Корелација параметара крви и агрегације тромбоцита пре и после употребе Ведолизумаба. У групи од 19 испитаника оболелих од УК на терапији Ведолизумабом испитивана је корелација параметара крви и агрегације тромбоцита. Статистичком обрадом података добијена је статистички значајна корелација пре терапије између калпротектина и агрегације тромбоцита ASP ($p=0.048$), седиментације и агрегације тромбоцита ADP ($p=0.038$), седиментације и агрегације тромбоцита TRAP ($p=0.045$), калпротектина после терапије Ведолизумабом и агрегације тромбоцита TRAP пре терапије ($p=0.005$). Статистичка значајност тестирана је Spearman's тестом.

Табела10. Корелација параметара крви и агрегације тромбоцита пре и после употребе Имурана

Параметри	Агрег. Тр ADP Пре терапије	Агрег.Тр ADP После терапије	Агрег. ТрASP Пре терапије	Агрег. ТрASP После терапије	Агрег. ТрTRAP Пре терапије	Агрег. Тр TRAP После терапије
Седиментације Пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P<0.05	P>0.05
Седиментација после терапије	P>0.05	P<0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
CRP пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
CRP после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
MCV пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
MCV после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Тромбоцити Пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Тромбоцити после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Хемоглобин пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P<0.05	P>0.05
Хемоглобин после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Гвожђе пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Гвожђе после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Феритин пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Феритин после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
TSAT пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
TSAT после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
TIBC пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
TIBC после терапије	P>0.05	P<0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Калпротектин пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Калпротектин после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Леукоцити пре терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Леукоцити после терапије	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05

Табела10. Корелација параметара крви и агрегације тромбоцита пре и после употребе Имурана. У групи од 24 испитаника оболелих од УК на терапији Имураном испитивана је корелација параметара крви и агрегације тромбоцита. Статистичком обрадом података добијена је статистички значајна корелација пре терапије између седиментације и агрегације тромбоцита TRAP ($p=0.029$), хемоглобина и агрегације тромбоцита TRAP ($p=0.006$), као и после терапије између седиментације и агрегације тромбоцита ADP ($p=0.029$) и TIBC и агрегације тромбоцита ADP ($p=0.019$). Статистичка значајност тестирана је Spearman's тестом.

Фигура 5. Лабораторијски параметри чије вредности показују статистичку значајност у односу на локализацију Улцерозног колитиса пре примене терапије

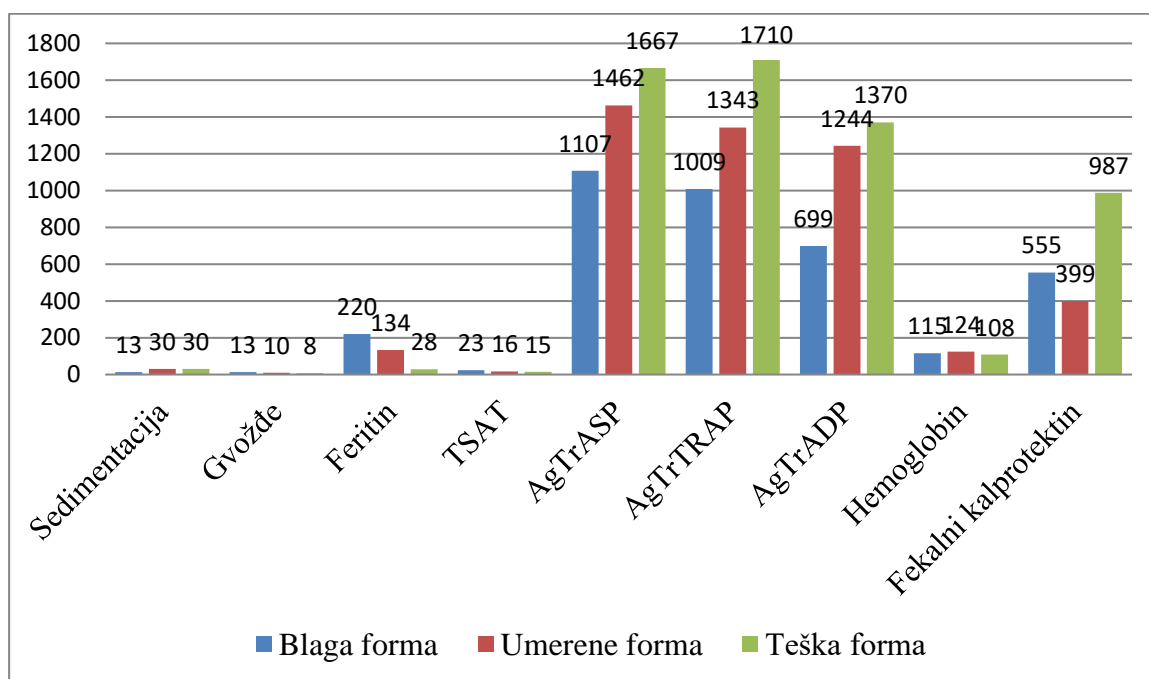


Табела 11. Лабораторијски параметри чије вредности не показују статистичку значајност у односу на локализацију Улцерозног колитиса пре примене терапије

Параметри	Левострани колитис	Екстензивни колитис	Статистичка значајност
CRP	20.35(108.13)	56.90(128.80)	$p>0.658$
Леукоцити	9.14(8.14)	10.50(7.62)	$p>0.122$
MCV	81.00(10.25)	77.00(13.00)	$p>0.070$
Тромбоцити	374.50(161.75)	371.00(227.00)	$p>0.349$
TIBC	53.00(13.50)	49.00(16.00)	$p>0.198$

Лабораторијски параметри чије вредности показују/не показују статистичку значајност у односу на локализацију Улцерозног колитиса пре примене терапије. На фигури 6, приказани су сви лабораторијски параметри код којих је доказана статистичка значајност разлике лабораторијских параметара у односу на локализацију и екстензивност болести ($p < 0.05$). Приказане вредности су медијане и представљене су површинским (стубичастим) дијаграмом. На табели 11, приказани су сви лабораторијски параметри код којих није показана статистички значајна разлика у вредностима ових параметара у односу на локализацију и екстензивност болести. Статистичка значајност је тестирана Mann Withney U тестом.

Фигура 6. Лабораторијски параметри чије вредности показују статистичку значајност у односу на клинички скор Улцерозног колитиса пре примене терапије



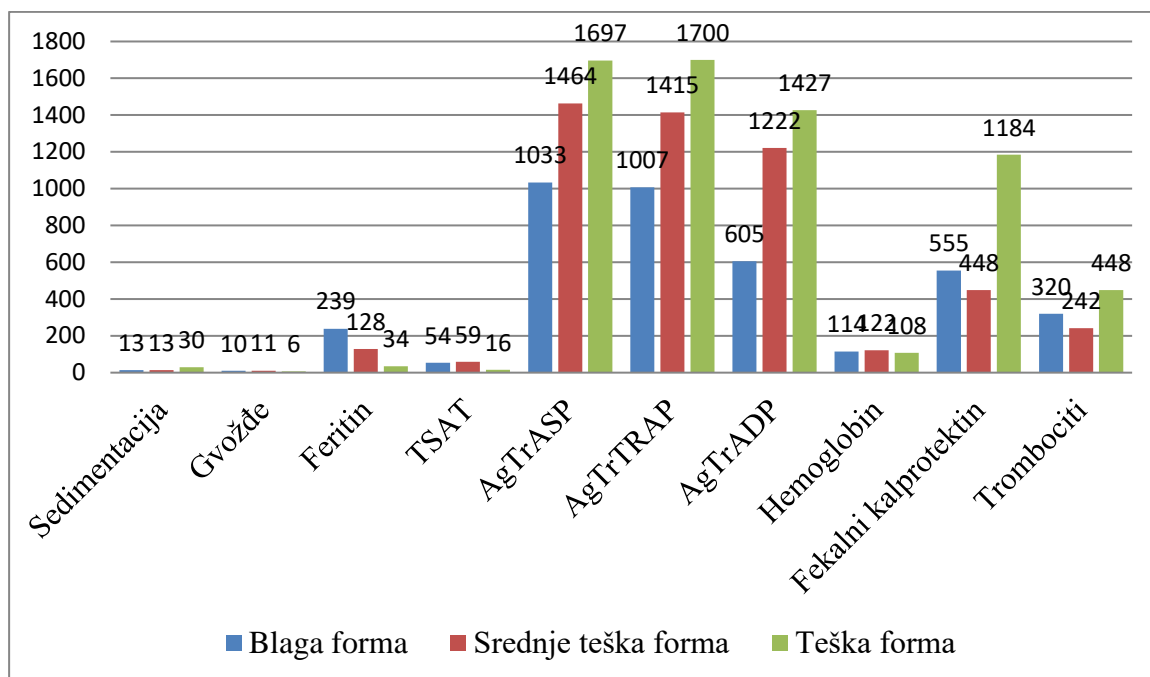
Табела 12. Лабораторијски параметри чије вредности не показују статистичку значајност у односу на клинички скор у Улцерозном колитису

Параметри	Блага форма УК	Умерена форма УК	Тешка форма УК	Статистичка значајност
Седиментација	15.40(103.10)	16.90(108.65)	58.25(211.73)	p>0.355
Леукоцити	6.98(8.96)	10.30(7.14)	9.30(7.63)	p>0.656
TSAT	28.00(18.89)	20.54(14.40)	17.12(17.76)	p>0.081
TIBC	50.00(14.00)	54.00(12.50)	47.50(16.75)	p>0.084
MCV	79.82±5.827	81.48±7.331	79.07±6.365	p>0.279
Тромбоцити	298.45±126.920	355.37±107.514	399.47±165.317	p>0.066

Лабораторијски параметри чије вредности показују/не показују статистичку значајност у односу на клинички скор у Улцерозном колитису пре примене терапије. На фигури 7 приказани су сви лабораторијски параметри код којих је доказана статистичка значајност разлике лабораторијских параметара у односу на локализацију и екстензивност болести ($p < 0.05$). Седиментација пре терапије показују значајну разлику у вредностима у категорији благе и тешке форме као и умерено тешке и тешке форме. Вредности гвожђа показују статистичку значајну разлику између умерено тешке и тешке форме. Вредности феритина код пацијената са благом формом знатно су биле више него код пацијената са умерено тешком и тешком формом болести. Доказана је статистички значајна разлика у агрегацији тромбоцита TRAP код пацијената са благом и тешком формом као и умерено тешком и тешком формом. Вредности хемоглобина код пацијената са умерено тешком и тешком формом болести показали значајну статистичку разлику. Доказана је статистички значајна разлика у агрегацији тромбоцита ADP код пацијената са благом и тешком формом болести као и код пацијената са умерено тешком и тешком формом болести, док је статистичку значајност агрегација тромбоцита ASP доказана само између благе и тешке форме болести. Приказане вредности су медијане и представљене су површинским (стубичастим) дијаграмом.

На табели 12, приказани су сви лаборторијски параметри код којих није показана статистички значајна разлика у вредностима ових параметара у односу на локализацију и екстензивност болести. Статистичка значајност је тестирана Kruskal Wallis тестом.

Фигура 7. Лабораторијски параметри чије вредности показују статистичку значајност у односу на ендоскопски скор Улцерозног колитиса пре терапије



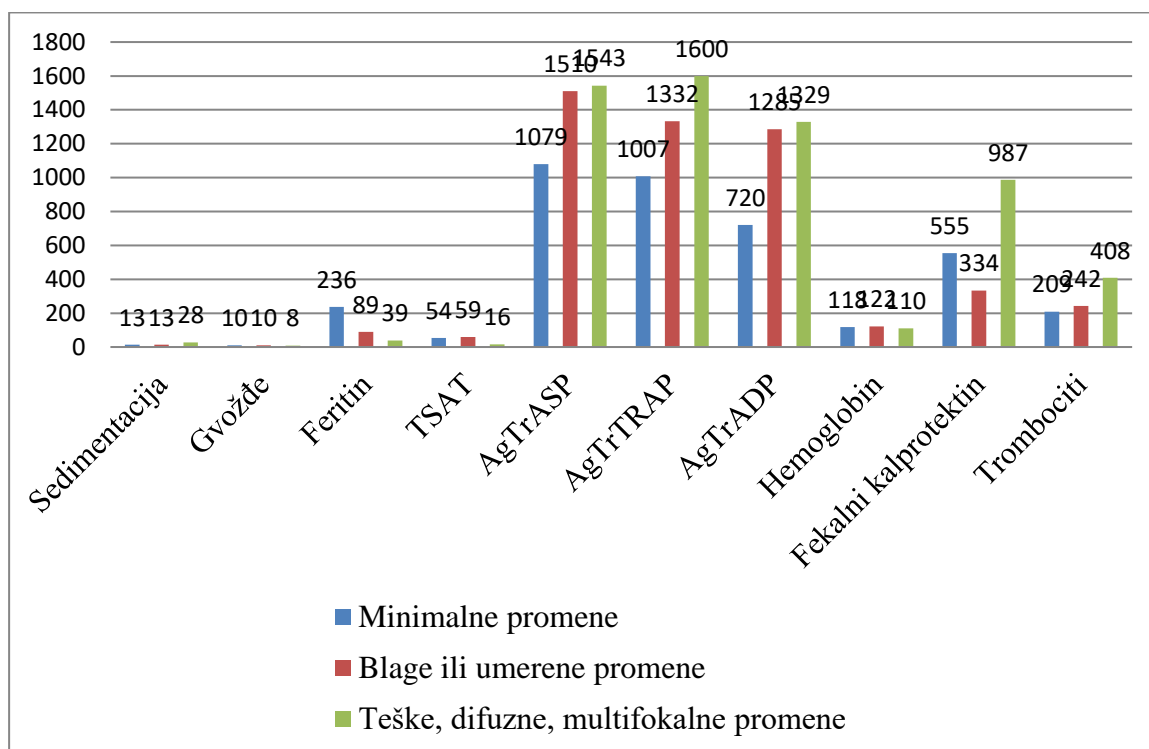
Табела 13. Лабораторијски параметри чије вредности не показују статистичку значајност у односу на ендоскопски скор у Улцерозном колитису пре терапије

Параметри	Блага форма болести	Средње тешка форма болести	Тешка форма болести	Статистичка значајност
CRP	15.80(157.09)	16.10(91.23)	60.80(214.05)	p>0.250
Леукоцити	6.98(9.18)	9.78(7.20)	11.06(7.95)	p>0.641
TSAT	23.00(18.92)	21.45(14.11)	11.40(17.86)	p>0.060
TIBC	50.00(14.50)	52.50(12.00)	48.00(17.50)	p>0.370
MCV	79.89±6.508	81.42±7.072	78.62±6.369	p>0.199

Лабораторијски параметри чије вредности показују/ не показују статистичку значајност у односу на ендоскопски скор у Улцерозном колитису пре терапије. На фигури 8 приказани су сви лабораторијски параметри код којих је доказана статистичка значајност разлике лабораторијских параметара у односу на локализацију и екстензивност болести ($p<0.05$). Доказана је статистичка значајност у вредностима седиментације између благог и тешког налаза на ендоскопији као и средње тешког и тешког ендоскопског налаза, док вредности између благе и умерено тешке презентације болести не постоје. Присутна је статистичка значајност у вредностим гвожђа код пацијената са средње израженом и тешком формом УК, док код пацијената са благом и средње израженом и благом и тешком формом није присутна значајност. Вредности феритина показују статистичку значајност између благе и тешке форме као и средње изражене и тешке форме, док нема значајности између благе и средње изражене форме. Вредности калпротелтина, хемоглобина и тромбоцита показују статистичку значајност између средње изражене форме и тешке форме док у осталим групама није присутна. Агрегација тромбоцита ADP i ASP показују статистичку значајност у вредностима између благе средње тешке форме као и благе и тешке форме, док није доказана статистичка значајност између средње изражене и тешке форме. Приказане вредности су медијане и представљене су површинским (стубичастим) дијаграмом.

На табели 13, приказани су сви лаборторијски параметри код којих није показана статистички значајна разлика у вредностима ових параметара у односу на локализацију и екстензивност болести. Статистичка значајност је тестирана Kruskal Wallis тестом.

Фигура8. Лабораторијски параметри чије вредности показују статистичку значајност у односу на структурне промене у Улцерозном колитису пре терапије



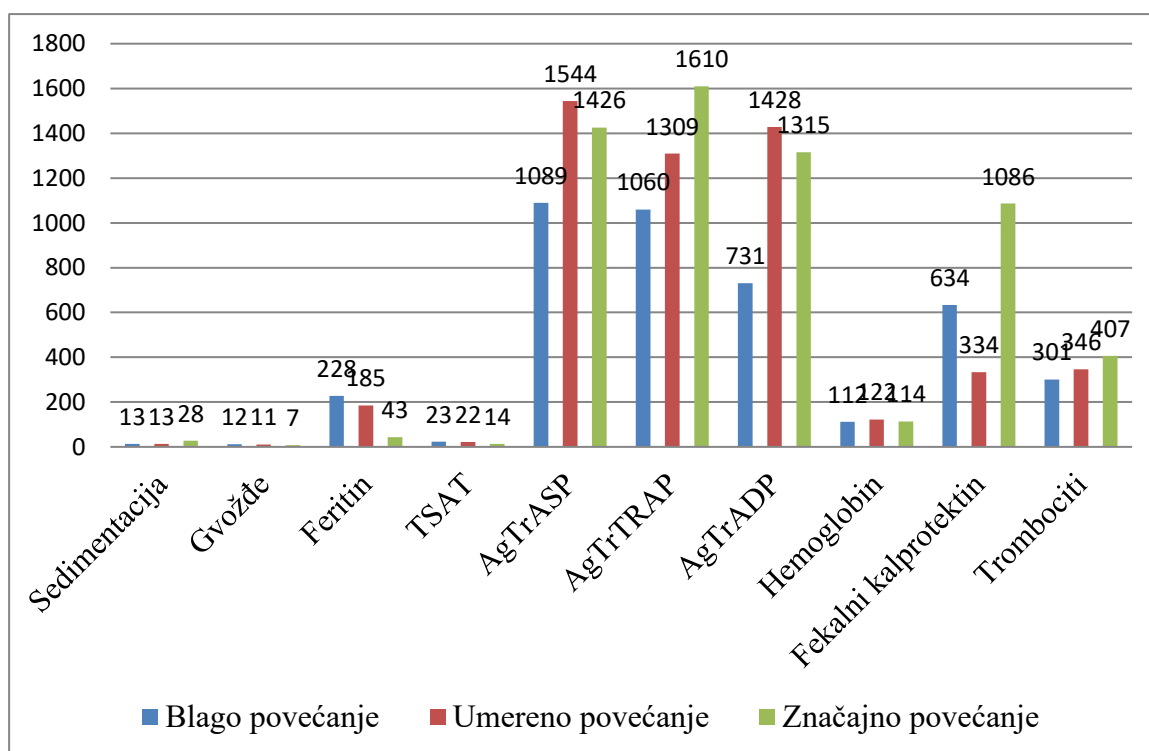
Табела14. Лабораторијски параметри чије вредности не показују статистичку значајност у односу на структурне промене у Улцерозном колитису пре терапије

Параметри	Минималне промене	Благе или умерене промене	Тешке, дифузне, мултифокалне промене	Статистичка значајност
CRP	15.40(103.10)	13.47(109.65)	56.90(163.40)	p>0.144
Леукоцити	9.45(9.50)	10.03(6.69)	9.80(8.20)	p>0.974
TSAT	23.00(17.71)	21.45(14.05)	17.35(18.81)	p>0.165
TIBC	50.00(14.00)	52.50(13.25)	52.00(16.00)	p>0.803
MCV	80.45±6.10	81.30±7.08	79.30±6.81	p>0.424

Лабораторијски параметри чије вредности показују/не показују статистичку значајност у односу на структурне промене у Улцерозном колитису пре терапије. На фигури 9 приказани су сви лабораторијски параметри код којих је доказана статистичка значајност разлике лабораторијских параметара у односу на локализацију и екстензивност болести ($p < 0.05$). Статистичка значајност је доказана у вредностима гвожђа, феритина, тромбоцита, агрегације тромбоцита ASP i TRAP у групи између минималних и тешких, дифузних, мутиликуларних промена слузнице, док статистичка значајност у осталим групама није доказана. Статистичка значајност у вредностима седиментације и калпротектина доказана је у групи између минималних и тешких, дифузних, мутиликуларних промена слузнице, као и благих или умерених промена и и тешких, дифузних, мутиликуларних промена слузница. Агрегација тромбоцита ADP у групу између минималних и благих или умерених промена и минималних и тешких, дифузних, мутиликуларних промена слузнице показује статистичку значајност. Приказане вредности су медијане и представљене су површинским (стубичастим) дијаграмом.

На табели 14, приказани су сви лаборторијски параметри код којих није показана статистички значајна разлика у вредностима ових параметара у односу на локализацију и екстензивност болести. Статистичка значајност је тестирана Kruskal Wallis тестом.

Фигура 9. Лабораторијски параметри чије вредности показују статистичку значајност у односу на инфилтрат у Улцерозном колитису пре терапије

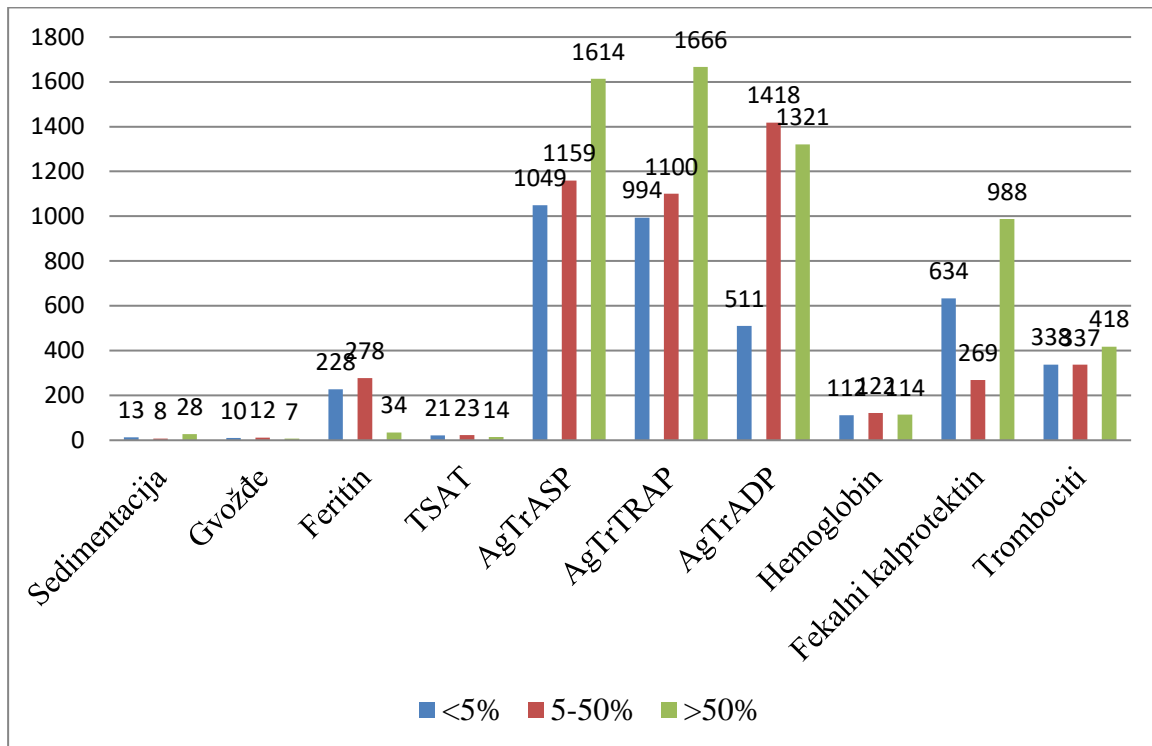


Табела 15. Лабораторијски параметри чије вредности не показују статистичку значајност у односу на инфилтрат у Улцерозном колитису пре терапије

Параметри	Благо повећање	Умерено повећање	Значајно повећање	Статистичка значајност
CRP	14.10(105.19)	13.67(110.40)	56.90(124.03)	p>0.280
Леукоцити	7.40(8.68)	9.86(6.99)	11.15(8.10)	p>0.653
TIBC	49.50(13.00)	54.00(13.50)	50.50(14.50)	p>0.763
MCV	78.92±6.07	82.20±6.94	78.82±6.65	p>0.059

Лабораторијски параметри чије вредности показују/не показују статистичку значајност у односу на инфилтрат у Улцерозном колитису пре терапије. На фигури 10 приказани су сви лабораторијски параметри код којих је доказана статистичка значајност разлике лабораторијских параметара у односу на локализацију и екстензивност болести ($p < 0.05$). Статистичка значајност доказана је у вредностима тромбоцита, феритина и агрегације тромбоцита ASP између група са благим и значајним повећањем инфилтрата и слузници, док у осталим групама нема статистичке значајности. Статистичка значајност доказана је у вредностима хемоглобина, калпротектина и гвожђа између група са умереним и значајним повећањем у количини инфилтрата у слузници, док у осталим групама није било статистичке значајности. Између седиментације и агрегације тромбоцита TRAP доказана је статистичка значајност у групама са благим и значајним повећањем и умереним и значајним повећањем инфилтрата док нема значајности у групи са благим и умереним повећањем. Агрегација тромбоцита ADP показује статистичку значајност у вредностима инфилтрата са благим и умереним повећањем и благим и значајним повећањем, док нема статистичку значајност у групи са умереним и значајним повећањем. Приказане вредности су медијане и представљене су површинским (стубичастим) дијаграмом. На табели 15, приказани су сви лабораторијски параметри код којих није показана статистички значајна разлика у вредностима ових параметара у односу на локализацију и екстензивност болести. Статистичка значајност је тестирана Kruskal Wallis тестом.

Фигура10. Лабораторијски параметри чије вредности показују статистичку значајност у односу на неутрофиле у Улцерозном колитису пре терапије



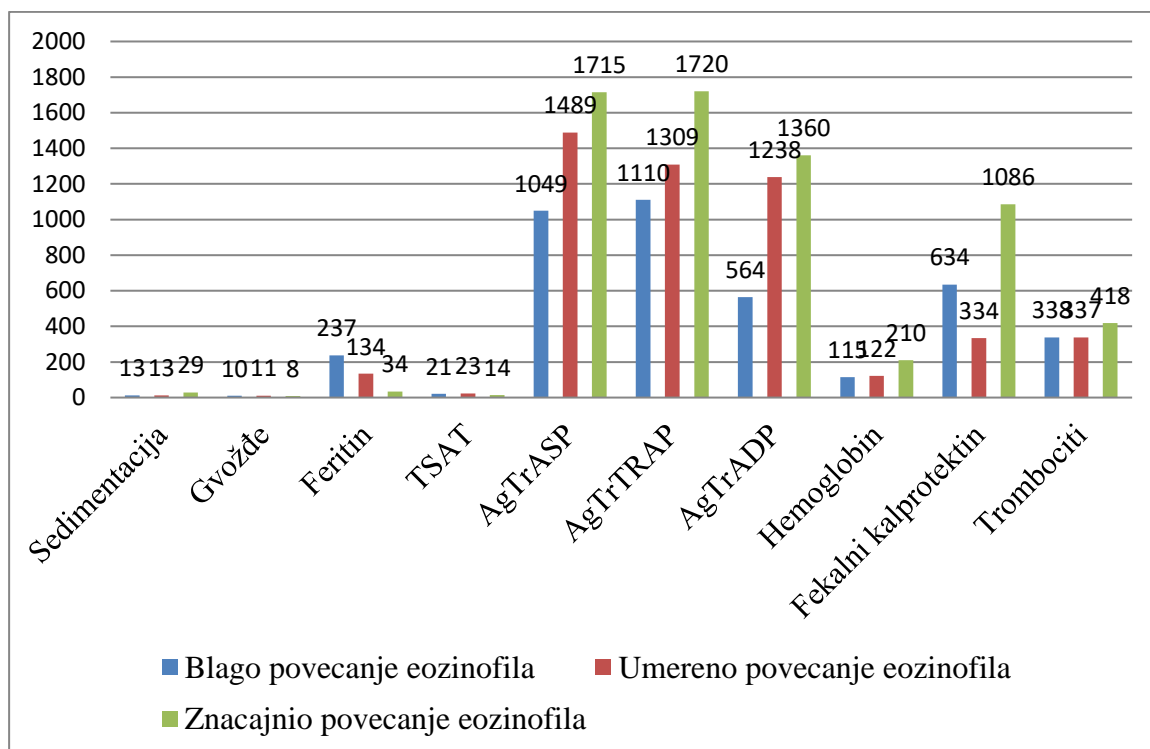
Табела 16. Лабораторијски параметри чије вредности не показују статистичку значајност у односу на неутрофиле у Улцерозном колитису пре терапије

Параметри	<5%	5-50%	>50%	Статистичка значајност
CRP	14.10(183.37)	12.80(110.20)	56.90(123.50)	p>0.080
TIBC	47.00(14.00)	54.00(12.00)	52.00(16.00)	p>0.442
Леукоцити	9.63±4.46	9.24±4.06	11.09±4.36	p>0.132

Лабораторијски параметри чије вредности показују/не показују статистичку значајност у односу на неутрофиле у Улцерозном колитису пре терапије. На фигури 11 приказани су сви лабораторијски параметри код којих је доказана статистичка значајност разлике лабораторијских параметара у односу на локализацију и екстензивност болести ($p < 0.05$). Доказана је статистична значајност у вредностима седиментације, хемоглобина, калпротектина, гвожђа, MCV између група са инфилтацијом неутрофила између 5-50% и преко 50%, док није показана значајности између група са инфилтрацијом мање од 5% и 5-50% као и у групи мање од 5% и 5-50%. Статистичку значајност показују и вредности феритина, агрегације тромбоцита ASP и TRAP у групи са инфилтрацијом неутрофила мање од 5% и 5-50%, као и у групи од 5-50% и више од 50%, док није било значајности у групи 5-50% и више од 50%. Статистичка значајност показују вредности агрегације тромбоцита ADP пре терапије и инфилтрације неутрофила у групи мање од 5% и 5-50%, као и мање од 5% и групи преко 50%, док не постоји не значајност између група 5-50% и преко 50%. Приказане вредности су медијане и представљене су површинским (стубичастим) дијаграмом.

На табели 16, приказани су сви лабораторијски параметри код којих није показана статистички значајна разлика у вредностима ових параметара у односу на локализацију и екстензивност болести. Статистичка значајност је тестирана Kruskal Wallis тестом.

Фигура 11. Лабораторијски параметри чије вредности показују статистичку значајност у односу на присуство еозинфила у Улцерозном колитису пре терапије



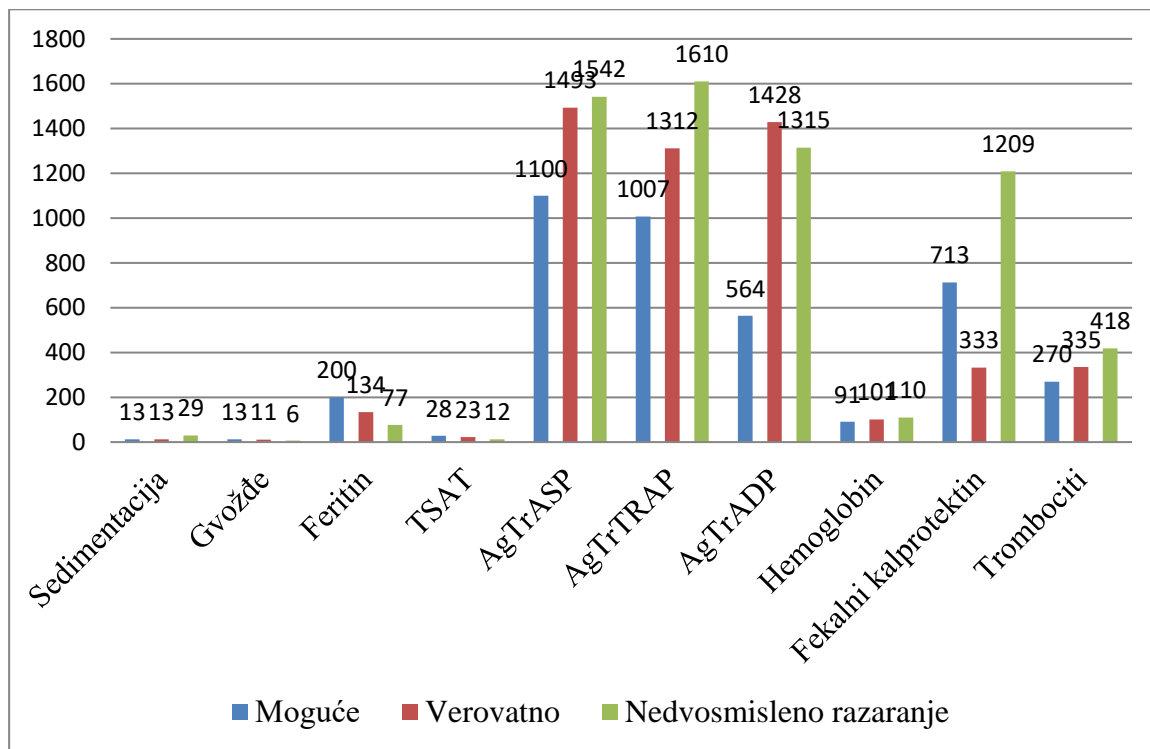
Табела 17. Лабораторијски параметри чије вредности не показују статистичку значајност у односу на еозинофиле у Улцерозном колитису пре терапије

Параметри	Благо повећање еозинофила	Умерено повећање еозинофика	Значајно повећање еозинофила	Статистичка значајност
CRP	14.10(131.29)	45.60(109.83)	15.35(99.60)	p>0.657
Леукоцити	8.62(8.34)	9.68(7.33)	11.17(8.30)	p>0.697
TSAT	23.06(11.71)	21.45(17.82)	16.35(17.13)	p>0.086
TIBC	47.00(15.00)	54.00(12.25)	48.50(17.00)	p>0.226
MCV	79.7±6.06	81.79±6.87	78.59±6.79	p>0.103
Тромбоцити	302.50±132.96	352.24±103.42	401.20±159.63	p>0.070

Лабораторијски параметри чије вредности показују/не показују статистичку значајност у односу на еозинофиле у Улцерозном колитису пре терапије. На фигури 12 приказани су сви лабораторијски параметри код којих је доказана статистичка значајност разлике лабораторијских параметара у односу на локализацију и екстензивност болести ($p<0.05$). Статистичка значајност доказана је у вредностима гвожђа и хемоглобина у групи са умереним и значајним повећањем еозинофила, док није било значајне разлике између група благим и умереним повећањем као и благим и значајним повећањем. Статистичку значајност показују и вредности феритина, калпротектина, агрегације тромбоцита ASP I TRAP у групама са благим и значајним повећањем и умереним и значајним повећањем еозинофила, док између група са благим и умереним повећањем нема значајности у вредностима пре терапије. Агрегација тромбоцита ADP показује значајну разлику међу групама са благим и умереним повећањем као и са благим и значајним повећањем док није било значајности у групи са умереним и значајним повећањем. Приказане вредности су медијане и представљене су површинским (стубичастим) дијаграмом.

На табели 16, приказани су сви лаборторијски параметри код којих није показана статистички значајна разлика у вредностима ових параметара у односу на локализацију и екстензивност болести. Статистичка значајност је тестирана Kruskal Wallis тестом.

Фигура12. Лабораторијски параметри чије вредности показују статистичку значајност у односу на деструкцију слузнице у Улцерозном колитису пре терапије



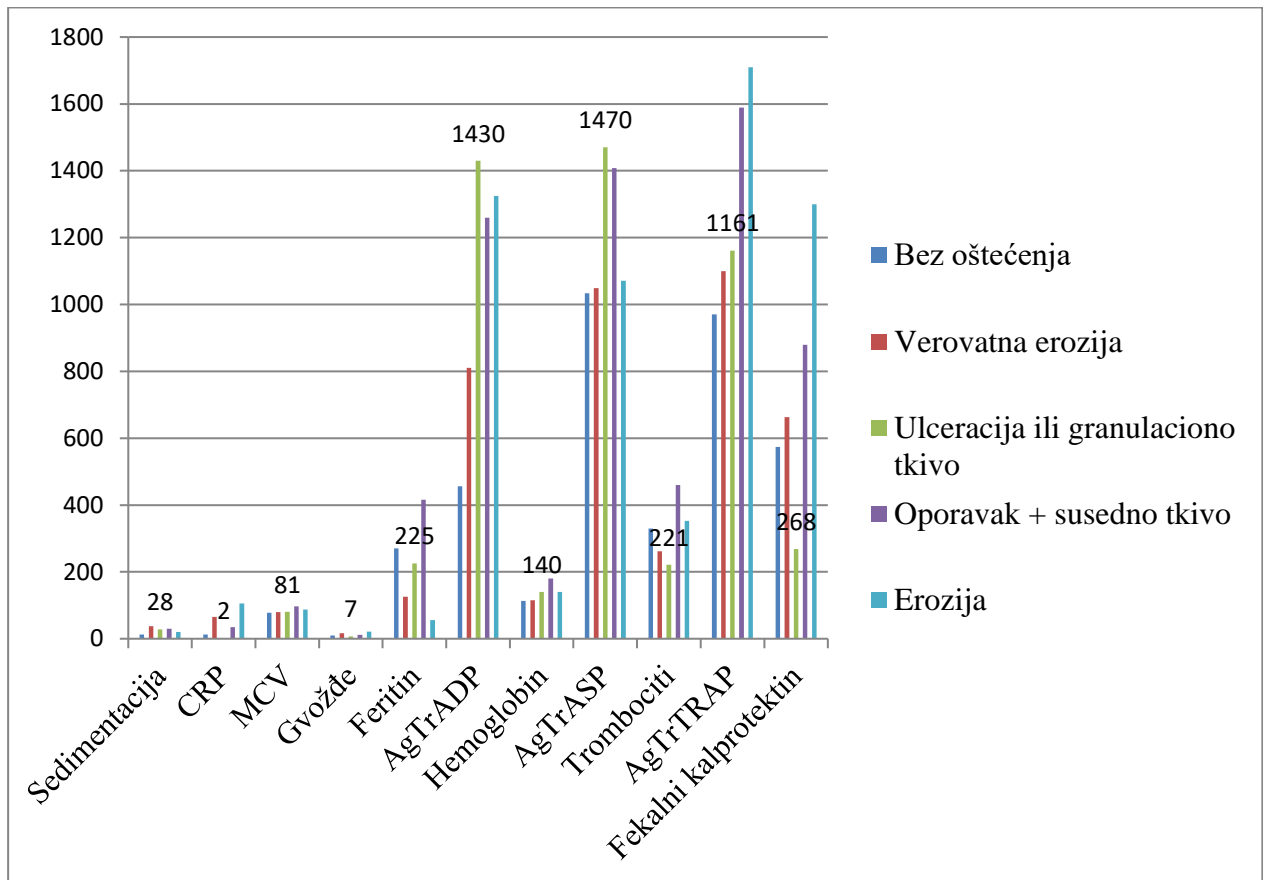
Табела 18. Лабораторијски параметри чије вредности не показују статистичку значајност у односу на деструкцију слuzнице у Улцерозном колитису пре терапије

Параметри	Могуће	Вероватно	Недвосмислено разарање	Статистичка значајност
CRP	12.80(55.50)	13.30(109.85)	58.25(120.34)	p>0.111
Леукоцити	6.98(9.85)	9.70(6.87)	11.17(7.97)	p>0.491
TIBC	53.00(13.50)	52.00(14.00)	52.00(14.00)	p>0.928

Лабораторијски параметри чије вредности показују/не показују статистичку значајност у односу на деструкцију слuzнице у Улцерозном колитису пре терапије. На фигури 13 приказани су сви лабораторијски параметри код којих је доказана статистичка значајност разлике лабораторијских параметара у односу на локализацију и екстензивност болести ($p<0.05$). Статистичка значајност показана је у вредностима седиментације, хемоглобина, гвожђа, MCV у групи са вероватним и недвосмисленим разарањем, док нема статистичке значајности између група са могућим и вероватним као и могућим и недвосмисленим разарањем. Статистичка значајност у вредностима феритина и калпротектина доказана је у групама са могућим и недвосмисленим разарањем као и вероватним и недвосмисленим разарањем, док није било значајности у групи са могућим и вероватним разарањем. Агрегација тромбоцита TRAP показује статистичку значајност у вредностима пре терапије у групи са могућом и вероватном деструкцијом, као и могућим и недвосмисленим разарањем, док значајност није доказана у групи са вероватним и недвосмисленим разарањем. Агрегација тромбоцита ADP показује статистичку значајност у вредностима пре терапије са могућим и вероватним, као и са могућом и недвосмисленом деструкцијом, док нема статистичке значајности у групи са вероватном и недвосмисленом деструкцијом. Агрегација тромбоцита ASP показује статистичку значајност у вредностима између група са могућом и недвосмисленом деструкцијом, док нема значајности у групама са могућом и вероватном као и вероватном и недвосмисленом деструкцијом. Приказане вредности су медијане и представљене су површинским (стубичастим) дијаграмом.

На табели 17, приказани су сви лабораторијски параметри код којих није показана статистички значајна разлика у вредностима ових параметара у односу на локализацију и екстензивност болести. Статистичка значајност је тестирана Kruskal Wallis тестом.

Фигура13. Лабораторијски параметри чије вредности показују статистичку значајност у односу на ерозије и улцерације слузнице у Улцерозном колитис пре терапије



Табела 19. Лабораторијски параметри чије вредности не показују статистичку значајност у односу на ерозије и улцерације слузнице у Улцерозном колитису пре терапије

Параметр и	Без оштећења	Опоравак+суседно ткиво	Вероватна ерозија	Ерозија	Улцерације Или гранулационо ткиво	Статистичка значајност
Леукоцит и	6.65(5.57)	14.50(7.60)	9.67(6.56)	11.25(7.50)	10.38(8.38)	p>0.415
TSAT	20.60(18.66)	31.35(16.33)	21.92(9.55)	20.00(20.10)	11.21(16.40)	p>0.074
TIBC	45.50(16.75)	51.50(8.25)	54.00(15.00)	53.00(16.00)	49.00(16.25)	p>0.729

Лабораторијски параметри чије вредности показују/не показују статистичку значајност у односу на ерозије и улцерације слузнице у Улцерозном колитису пре терапије. На фигури 14 приказани су сви лабораторијски параметри код којих је доказана статистичка значајност разлике лабораторијских параметара у односу на локализацију и екстензивност болести ($p < 0.05$). Статистичка значајност у вредностима CRP, MCV, гвожђа доказана је у групи где је присутна вероватна и ерозија и улцерација, док није била статистичка значајност у другим групама. Вредност калпротектина и седиментације у групи са вероватном ерозијом, као и са вероватном ерозијом и улцерацијом, доказана је статистичка значајност, док у осталим групама није било. Статистичка значајност доказана је у вредностима феритина и агрегације тромбоцита TRAP у групи без ерозије и ерозије као и вероватне ерозије и улцерације, у осталим групама нема статистичке значајности. Агрегација тромбоцита ADP пре терапије у групи без оштећење и вероватном ерозијом, као и без ерозија и улцерацијом показује статистичку значајност, у осталим групама нема значајности. Агрегација тромбоцита ASP пре терапије у групи без оштећења и улцерације као и групи опоравак+суседно ткиво и улцерације показује статистичку значајност, док у осталим групама нема значајности.

Приказане вредности су медијани представљене су површинским (стубичастим) дијаграмом.

На табели 18, приказани су сви лаборторијски параметри код којих није показана статистички значајна разлика у вредностима ових параметара у односу на ерозије и улцерације. Статистичка значајност је тестирана Kruskal Wallis тестом.

Табела 20. Регресиона анализа агрегације тромбоцита пре и након терапије, прилагођена клиничком и ендоскопском скору, локализацији болести и инфилтрацији неутрофила.

Терапијски режим	ASP-разлика пре и после терапије, Статистичка значајност, p	ADP-разлика пре и после терапије, Статистичка значајност, p	TRAP-разлика пре и после терапије, Статистичка значајност, p
Инфликсимаб	517.303 P=0.000	854.289 P=0.000	166.934 P=0.188
Адалимумаб	308.267 P=0.016	351.064 P=0.001	71.881 P=0.582
Ведолизумаб	327.070 P=0.007	311.067 P=0.002	-136.894 P=0.265
Имуран	212.214 0.021	178.365 P=0.018	59.856 P=0.694

Табела 19. Регресиона анализа агрегације тромбоцита пре и након терапије, прилагођена клиничком и ендоскопском скору, локализацији болести и инфилтрацији неутрофила.

У групи пацијената који су лечени Инфликсимабом, постигнута је највећа разлика у агрегацији тромбоцита ASP I ADP пре и после терапије (517.303 и 854.289), док у групи агрегације тромбоцита TRAP није било статистички значајне разлике. Пацијенти који су лечени Адалимумабом постигли су статистички значајну разлику у вредностима агрегације ASP и ADP пре и после терапије (308.267 и 351.064) док у групи агрегација тромбоцита TRAP није било статистички значајне разлике. Пацијенти који су лечени Ведолизумабом постигли су статистички значајну разлику у вредностима агрегације тромбоцита ASP и ADP пре и после терапије (327.070 и 311.067) док у групи агрегација тромбоцита TRAP није било статистички значајне разлике. Пацијенти лечени имуносупресивном терапијом у виду Имурана, постигли су статистички значајну разлику у вредностима агрегације тромбоцита ASP и ADP (212.214 и 178.365), док у групи агрегације тромбоцита TRAP није било статистички значајне разлике. Сумарно већи ефекат има биолошка од имуносупресивне терапије на агрегацију тромбоцита, међу биолошком терапијом највећи ефекат је остварен Инфликсимабом на агрегацију тромбоцита ADP.

5. Дискусија

Улцерозни колитис је идиопатска запаљенска болест црева хроничног тока са периодима егзарцебације и ремисије. Запаљенске промене се налазе увек у континуитету од ректума ка проксималним деловима црева. Болест се најчешће јавља код особа старости 20 – 40 година и чешћа је код непушача што указује на протективни ефекат дуванског дима. Тачан патогенетски механизам настанка ове болести није познат, али сматра се да настаје услед неадекватног имунског одговора на коменсалне микроорганизме код особа са генетском предиспозицијом. Болест обично почиње у ректуму и шири се проксимално, увек је ограничена на дебело црево. Изглед слузнице зависи од активности болести, али обично је слузница црвена, гранулирана, вулнерабилна са контактним или спонтаним крварењем. Хистолошки, упалне промене су ограничене на цревну слузницу, ретко на субмукозу, док дубљи мишићни слојеви и сероза нису захваћени. Криптални апсцеси су чести, мада не и патогномонични за улцерозни колитис. Доминантне манифестације болести су цревне (бол, ректално крварење, тенезми) и системске (грозница, умор, губитак апетита и губитак телесне тежине) (165-166). Осим са цревним, улцерозни колитис је повезан са бројним екстраинтестиналним манифестацијама као што су хепатобилијарне, респираторне, офталмолошке, генитоуринарне, коштаног-мишићне, кожане и кардиоваскуларне (167). Учесталост артеријског и венског тромбоемболизма је 1.7-5.5 пута већа него у општој популацији (168). Артеријски тромбоемболијски догађаји су најчешћи у активној фази улцерозног колитиса. Најчешће манифестације су акутни инфаркт миокарда, мождани удари, мезентерична исхемија (169). Учесталост је, у поређењу са општом популацијом, 1,2 пута већа за акутни инфаркт миокарда, 3,5 пута већа за мезентеричну исхемију и 1,2 пута већа за мождани удар (170-171).

Поред добро познатих традиционалних фактора ризика за атеросклерозу, показано је да активација и агрегација тромбоцита има значајну улогу у настанку артеријске тромбозе. Артеријска тромбоза укључује три основна пута: активацију и агрегацију тромбоцита, коагулацију крви са формирањем фибрина и фибринолизом. Под утицајем *IL-1*, *TNF- α* и других проинфламаторних цитокина, долази са једне стране до активације матриксних металопротеиназа (енгл. *matrix metalloproteinases*, MMP), а са друге стране до активације рецептора за тромбин *PAR-1* и 4 (на мембрани тромбоцита са продукцијом фактора раста из тромбоцита – *PDGF*) и *PAR-2* на мембрани глатких мишићних ћелија. Под утицајем *MMP* разграђује се базална мембрана глатких мишићних ћелија, које мигрирају у слој *tunica-e intima-e*, пролиферишу, формирају фиброзу капу и тиме се подстиче даље формирање атеросклеротског плака (172). У мезентеричној микроциркулацији оболелих од инфламаторних болести црева нађене су микротромбозе које указују да је поремећај у броју и функцији тромбоцита значајан фактор у патогенези ових болести (173-174).

С циљем боље дијагностике и лечења, у свакодневној пракси користе се клиничке, ендоскопске и патохистолошке класификације улцерозног колитиса. За процену клиничке активности и тежине болести најчешће се употребљавају *Truelove and Witts* критеријуми. Према овим критеријумима болест се дефинише као блага, умерена и тешка на основу броја столица, присутне крви у столицама, телесне температуре оболелог, пулса, вредности хемоглобина, брзине седиментације и радиолошког и клиничког налаза (175). За процену ендоскопског стадијума болести постоји више скорова од којих се највише користи *Mayo* скор (176) а за хистолошку евалуацију биоптата слузнице оболелог *Geboe* скор (177).

Стандардна терапија улцерозног колитиса зависи од екстензивности и активности болести. Циљ терапије је постизање ремисије (клиничке, лабораторијске, ендоскопске и патохистолошке) лековима, а потом увођење терапије одржавања која би требало да спречи поновни релапс и компликације у дужем временском периоду. У терапији улцерозног колитиса користимо аминосалицилате, кортикостероиде, имуносупресије (имуран, метротрексат), антибиотике и биолошке лекове, пре свега инхибиторе *TNF- α* (*tumor necrosis factor alpha*) (164).

Истраживања су показале да инхибитори *TNF- α* успоравају прогресију атеросклерозе и смањују ризик од нежељеног кардиоваскуларног догађаја (178-179). Такође показано је да адалимумаб, анти-*TNF- α* антителио, стимулише *TRAP* (*thrombin receptor activating peptide*) индуковану агрегацију тромбоцита, а да пронисон инхибира *ADP* (*adenosine diphosphate*) индуковану агрегацију тромбоцита *in vitro* (180). Инфликсимаб, друго анти-*TNF- α* антителио, смањило је активацију тромбоцита и експресију ткивног фактора код пацијената који су примали ову терапију за лечење реуматоидног артритиса, а у другој студији смањило је експресију *PF4* (*platelet aggregation factor 4*), протеина који инхибира хепарину сличне молекуле на површини ендотела и постиче тромбозу оштећеног крвног суда, код пацијената оболелих од Кроне болести (181).

У нашем истраживању учествовало је 119 испитаника који су испитивани и лечени на Клиници за гастроентерологију и хепатологију Универзитетског клиничког центра Крагујевац од чега је 94 оболело од УК док је 25 испитаника припадало контролној групи. Према полној структури 56% је било мушког пола док је 46% припадало женском полу. Просек година пацијената за оба пола износио је 51.4 ± 12.6 . Литературни подаци су показали да Улцерозни колитис има бимодалну старосну дистрибуцију јављања, углавном погађа млађу популацију старости до 30 година, док се други мањи, старосни пик, може јавити код особ астарости 50-70 година. У истраживању је показана нешто виша старосна структура испитаника. Према већини истраживања заступљеност полова у Улцерозном колитису приближно је иста пре 45 године живота, док након 45 године живота, показана је већа учесталост код мушког пола (182). У нашем истраживању је била већа заступљеност особа мушког пола. Демографске подаци и карактеристике испитаника су приказани у Табели 1. Према пушачком статусу, 88,3% припадало је групи непушача који су оболели од Улцерозног колитиса, док је 11,7% припадало категорији пушача који су оболели од Улцерозног колитиса. Повезаност између пушачког статуса и појаве Улцерозног колитиса и Кроне болести, први пут је описана од стране *Harrisa* и његових сарадника давне 1982. године, који су закључили да је већа учесталост Улцерозног колитиса међу непушачима (183) док је међу пушачима доказана већа учесталост Кроне болести посебно у земљама запада (184). Студијски је доказано да и након прекида пушења у првих 5 година постоји вишеструки ризик од обољевања од Улцерозног колитиса, који се одржава наредних 20 година од прекида пушења. *Lous* са сарадницима је доказао у склопу свог истраживања да пацијенти који су оболели од Кроне болести а јесу пушачи, имали су значајније већу стопу стриктура и перианалних пенетрација у односу на пацијенте који су оболели од исте непушачког статуса (185). Занимљива студија, спроведена од стране *Zhaia* показала је да пацијенти који су оболели од Улцерозног колитиса а припадали су групи пушача који су конзумирали више од једне кутије цигарета да су имали нижи *Mayo score* и да је потреба за употребом кортикостероида била значајно мања у односу на непушачку групу пацијената. У нашем истраживању корелирају подаци са другим студијама и доказима да је већа инциденца УК код пацијената који су непушачи.

Поред значаја пушачког статуса у индицији и преваленци инфламаторних болести црева, наше истраживање се базирало и на томе да испитамо да ли постоји повећана агрегација тромбоцита код пушача и непушача пре и након терапије код пацијената оболелих од УК. Вршили смо испитивање агрегације тромбоцита ASP, ADP, TRAP пре и након терапије код пацијената који су примали Инфликсимаб, Адалимумаб, Ведолизумаб. Корелација пушења са параметрима агрегације тромбоцита код пацијената оболелих од Улцерозног колитиса на терапији Имураном није спроведена јер није било пушача у тој групи. У свим групама није доказана статистичка значајно у вредностима агрегације тромбоцита пре и после терапије и код пушача и код непушача што је приказано у табели 3,4 и 5. Прегледом литературе нисмо пронашли слично истраживање код пацијената са инфламацијским болестима црева које би потврдило наше закључке. Међутим, спроведене су друге студије које доказују да пушење представља независан фактор ризика за велике кардиоваскуларне догађаје (енгл. Major adverse cardiovascular events, MACE (186). Активно пушење је повезано са ендотелном дисфункцијом и коронарном тромбозом, као и са атеросклерозом (187). Такође, пушење доводи до ослабљеног ослобађања ткивног активатора плазминогена (188), као и повећане агрегације тромбоцита, што се заједно доводи до повишеног MACE ризика (189).

Неке студије повезују активно пушење са ослабљеним клиничким одговором на анти-TNF терапију код инфламаторних болести црева, у поређењу са непушачима (190). Утврђено је да су антитела на Инфликсимаб значајно виша код пушача него код непушача, што имплицира смањени одговор на Инфликсимаб, пре свега код пацијената са Кроновом болешћу, на основу фармакокинетичких ефеката. Међутим, упркос овим налазима, укупан утицај истовременог пушења на ефикасност анти-TNF агенаса остаје донекле нејасан. Систематични приступ Narule и Fedoroka који су посебно анализирали пушење и његов утицај на ефикасност Инфликсимаба у 10 студија које су обухватиле укупно 1.779 пацијената. Осам од њих није показало разлику у одговору и стопама релапса и за луминални и за фистулизујући КБ, иако су преостале 2 студије показале да су пушачи смањили стопе раног одговора и краће време до релапса. Такође, новија мета-анализа која испитује утицај пушења на рани одговор на Инфликсимаб спроведена од стране Inamladar и његових сарадника (192) анализирала је 8 студија, које су обухватале 1.658 пацијената. Већина су биле проспективне студије и процењивале су и луминалну и фистулизујућу Кронову болест. Опет, није пронађена јасна повезаност између пушења и одговора на Инфликсимаб, са релативним ризиком од 0,99 (95% CI, 0.88–1.11; $P=0.0143$) за одговор на Инфликсимаб међу пушачима.

Испитивали смо вредности лабораторијских маркера пре и након терапије код пацијената за које смо се одлучили да ће бити лечени по протоколу за Инфликсимаб. Параметре које смо пратили односили су се на агрегацију тромбоцита ASP, ADP, TRAP, седиментацију, CRP, леукоците, хемоглобин, тромбоците, феритин, MCV, TSAT, TIBC, гвожђе, калпротектин пре и након терапије. Након статистичке обраде лабораторијских параметара добили смо да код пацијената који су лечени Инфликсимабом, постоји статистички значајна разлика у вредностима пре и након терапије осим у категорији феритина ($p=0.079$) и вредности TIBC ($p=0.445$), што је приказано Фигуром 1. У прилог томе иде да осим клиничког побољшања, постоји и параметри односно објективни знаци који нам указују да пацијент позитивно реагује на терапију. Спроведена је студија од стране Ana Grinman и њених сарадника, где су такође испитивали вредности CRP и Инфликсимаба пре и после терапије, чији резултати као и резултати наше студије потврђују пад у вредностима након примене. Оно што је интересантно да су они поредили ниво лека у крви са вредностима CRP, при

чему су доказали да пацијенти чији је ниво лека изнад $10\mu\text{g}/\text{mL}$ имао значајно ниже вредности CRP. Поред тога, пацијенти су имали и бољи клинички одговор, док није доказана корелација са нивоом калпротектина и нивоом албумина након употребе anti-TNF терапије. Слично испитивање спровео је и Roblin X који је имао сличне доказе у прилог теорије о вредностима CRP и нивоа лека у крви (193). Горе наведе параметри смо пратили пре и после терапије код пацијената који су третирани Адалимумабом, при чему је доказана статистичка значајност у вредностима пре и после терапије и свим категоријама ($P=0.05$), што је приказано Фигуром 2. Прегледом литературе наишли смо на студију која је испитивала вредности CRP у 12. и 52. недељи од примене Адалимумаба, где је доказан значајан пад у вредностима CRP након ескалације дозе Адалимумаба на 40 мг (194). Следећој групи болесника који су лечени Ведолизумабом, вршено је поређење вредности лабораторијских параметара пре и након терапије, где је доказана статистички значајна разлика у свим категоријама осим у изузев броја тромбоцита ($p=0.227$) и вредности сатурације трансферина ($p=0.117$), што је приказано Фигуром 3. Спроведена је студија која је испитивала вредност CRP након терапије Ведолизумабом. Доказана је статистичка значајност у нивоу CRP пре и након терапије при чему је значајно нижа вредност била код пацијената чије су вредности лека у крви биле $17.3\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$, док су вредности око 10.7 корелирале са вишим вредностима CRP, али без обзира на ниво лека у крви који је био у терапијском опсегу постојао је пад у вредностима CRP, што показује позитиван ефекат терапије. Прегледом литературе није нађено упоређивање осталих лабораторијских параметара са нивоом лека као и његовом ефикасношћу (195). Пацијенти који су третирани Имураном у нашој студији нису показали статистичку значајност у вредностима пре и после терапије када је у питању ниво хемоглобина ($p=0.538$), гвожђа ($p=0.109$), трансферина ($p=0.297$), фекалног калпротектина ($p=0.072$), што је приказано Фигуром 4. Насупрот нашој студији, друге студије које су спроведене и испитивале вредности калпротектина након употребе Имурана, доказале су већ после 4 недеље од употребе статистички значајан пад у вредностима калпротектина (196). Током студије, испитивали смо која терапија, да ли биолошка или имуносупресивна терапија доводи до највећег пада запаљенских маркера, која доводи до највећег смањења агрегације тромбоцита а која терапија утиче на скок у вредностима хемоглобина код пацијената са Улцерозним колитисом. На фигури 5, приказали смо детаљно вредности сваког параметра након терапије лекова из групе биолошке терапије и имуносупресивне терапије. Најниже вредности леукоцита и седиментације, забележене су у групи који су примали имуносупресив, док су вредности CRP биле најниже у групи код пацијената који су третирани Ведолизумабом. Најбољи ефекат на ТИВС, гвожђе, хемоглобин остварили су пацијенти који су третирани Ведолизумубом. Имуран је довео до највећег пада агрегације тромбоцита после терапије када је у питању агрегација тромбоцита TRAP и ADP, док је Инфликсимаб остварио доминантан утицај на агрегацију тромбоцита ASP. Прегледом литературе и доступних података нисмо наишли на слично истраживање, превасходно на агрегацију тромбоцита током примене биолошке терапије, што представља ново поље испитивања због значаја претеће тромбозе и емболијских компликација и повећаног MACE ризика. На табели 7, приказали смо корелацију лабораторијских параметара пре и после терапије са агрегацијом тромбоцита пре и после терапије Инфликсимабом. Статистички смо доказали да постоји корелација у вредностима MCV пре терапије и агрегације тромбоцита ADP ($p=0.034$), MCV после терапије и ASP после терапије ($p=0.045$), леукоцита пре терапије и TRAP пре терапије ($p=0.015$), као и седиментација пре терапије и ASP пре терапије ($p=0.015$). Исто испитивање смо спровели код пацијената који су лечени Адалимумабом, што смо приказали табелом 8. Доказали смо статистичком обрадом података добијена је статистички значајна

корелација пре терапије између седиментације и агрегације тромбоцита ADP ($p=0.001$), гвожђа и агрегације тромбоцита ADP ($p=0.038$), калпротектина и агрегације тромбоцита ASP ($p=0.029$), калпротектина и агрегације тромбоцита TRAP ($p=0.027$), као и после терапије између сатурације трансферина и агрегације тромбоцита ADP ($p=0.009$) и хемоглобина и агрегације тромбоцита ADP ($p=0.017$). На табели 9, приказана је у групи од 19 испитаника оболелих од УК на терапији Ведолизумабом, корелација параметара крви и агрегације тромбоцита. Статистичком обрадом података добијена је статистички значајна корелација пре терапије између калпротектина и агрегације тромбоцита ASP ($p=0.048$), седиментације и агрегације тромбоцита ADP ($p=0.038$), седиментације и агрегације тромбоцита TRAP ($p=0.045$), калпротектина после терапије Ведолизумабом и агрегације тромбоцита TRAP пре терапије ($p=0.005$). На табели 10, приказали смо статистичком обрадом података добијена је статистички значајна корелација пре терапије између седиментације и агрегације тромбоцита TRAP ($p=0.029$), хемоглобина и агрегације тромбоцита TRAP ($p=0.006$), као и после терапије између седиментације и агрегације тромбоцита ADP ($p=0.029$) и TIBC и агрегације тромбоцита ADP ($p=0.019$). Прегледом литературе нисмо наишли на студије које су обрађивале сличне податке са којима бисмо могли да поредимо наша истраживања.

На фигури 6, приказали смо вредност лабораторијских маркера код пацијената са Улцерозним колитисом пре терапије у односу на локализацију болести. Доказали смо да постоје значајно више, односно статистички значајна разлика у параметрима у односу на локализацију болести. Оно што бисмо посебно нагласили, јесте да код пацијената са екстензивним у односу на левострани колитис, постоји значајна агрегација тромбоцита ($p=0.05$) ASP (1654 vs 1300), TRAP (1700 vs 1316), ADP (1331 vs. 1124). Тиме закључујемо да код пацијента са екстензивнијом формом Улцерозног колитиса постоји повећани ризик од тромботичког нежељеног догађаја. Вредност хемоглобина код пацијената са левостраним колитисом, била је значајно виша у односу на пацијенте са екстензивним колитисом, што нам је још један знак на основу кога можемо неинвазивно да проценимо раширеност болести. Параметри запаљења, као што су CRP и леукоцити нису били у корелацији са степеном екстензивности болести, односно не постоји статистичка значајност у вредностима код пацијената са левостраним у односу на пацијенте са екстензивним колитисом, што је приказано на табели 11. Бројне студије су разматрале које вредности CRP могу да укажу да се ради о тешкој форми Улцерозног колитиса. Према званичним ЕССО препорукама та вредност износи >30 mg/L, док се према препорукама Велике Британије за инфламацијске болести црева, вредност CRP преко коме сматрају да се ради о тешкој форми Улцерозног колитиса износи преко >10 mg/L. Пацијенти који су у нашој студији учествовали са екстензивним колитисом су имали CRP 56.90mg/L, док пацијенти са левостраним колитисом су испуњавали услов тешке форме иако се ради о левостраном колитису према препорукама Велике Британије. Када се ради о вредностима седиментације, код наших пацијената је постојала значајна разлика у вредностима између левостраног и екстензивног колитиса (13 vs. 30 mm/h). Према стандардним Truelove and Witts критеријумима, вредност седиментације преко испод 30 указује на лакшу форму болести, док вредност преко 30 указује на умерено тешку или тешку форму болести која одговара ендоскопском налазу екстензивног колитиса, што се потврдило и код пацијената у нашој студији (197).

На фигури 7 приказани су сви лабораторијски параметри код којих је доказана статистичка значајност разлике лабораторијских параметара у односу на локализацију и екстензивност болести ($p<0.05$). Посебан значај придајемо агрегацији тромбоцита ASP (1107 vs 1462. vs.1667) , ADP (699 vs. 1244 vs. 1370), TRAP (1009 vs. 1343 vs. 1710)

између благе, умерене и тешке форме Улцерозног колитиса. Доказали смо да код пацијената са тешком клиничком презентацијом болести према критеријумима Truelove и Witts постоји највећи ризик од тромбозе, што не значи да код пацијената са благом клиничком формом треба занемарити могући тромботски догађај. На табели 12, приказани су сви лабораторијски параметри код којих није показана статистички значајна разлика у вредностима ових параметара у односу на локализацију и екстензивност болести. Оно што је неочекивано током студије је да су пацијенти са умереном клиничком формом болести имали ниже средње вредности фекалног калпротектина (399 $\mu\text{g/g}$) у односу на пацијенте са благом формом болести код које је он износио (555 $\mu\text{g/g}$), док су вредности хемоглобина код пацијената са умереном формом болести имали више средње вредности хемоглобина у односу на пацијенте са благом формом болести 115g/l, што није у складу са подацима из прегледане литературе (198).

На фигури 8, приказани су сви лабораторијски параметри код којих је доказана статистичка значајност разлике лабораторијских параметара у односу на локализацију и екстензивност болести ($p < 0.05$). Као и код претходних резултата, посебан акценат стављамо на агрегацију тромбоцита ASP (1035 vs. 1464. vs. 1697), ADP (605 vs. 1222 vs. 1427), TRAP (1007 vs. 1415 vs. 1700) између благе, средње тешке и тешке форме Улцерозног колитиса. Код пацијената са тешком формом болести која је процењена Мауо скором, доказана је највећа агрегација тромбоцита, односно постоји корелација између агрегације тромбоцита и ендоскопског налаза ($p = 0.05$). Такође, вредности фекалног калпротектина су биле ниже код пацијената са средње тешком формом болести у односу на пацијенте са благом формом болести (448 vs. 555), што није у складу са бројним студијама које су спроведене. На табели 13, приказани су сви лабораторијски параметри код којих није показана статистички значајна разлика у вредностима ових параметара у односу на локализацију и екстензивност болести. Повезаност између вредности калпротектина и ендоскопске активности болести је испитивана у многим студијама. Schoerfer са сарадницима је доказао јаку корелацију између нивоа фекалног калпроктеина и ендоскопског налаза који је испитиван Rachmilewitz и модификованим Baron Score, што у нашем случају није (199). Такође, рађена је студија коју је спровео Ricanek са сарадницима који је доказао корелацију нивоа фекалног калпротектина са ендоскопским налазом процењеним Мауо скором (200).

На фигури 9, приказани су сви лабораторијски параметри код којих је доказана статистичка значајност разлике лабораторијских параметара у односу на локализацију и екстензивност болести ($p < 0.05$). Код пацијената са минималним структурним променама које су настале у Улцерозном колитису показана је статистичка значајна разлика у агрегацији тромбоцита ASP (1079 vs. 1510 vs. 1543), ADP (720 vs. 1285 vs. 1329), TRAP (1007 vs. 1332 vs. 1600) у односу на агрегацију код пацијената са благом или умереном формом болести, односно са тешким дифузним мултифокалним променама. На основу изложених резултата закључујемо да пацијенти са агресивнијом формом болести, у клиничком и ендоскопском смислу, имају већи ризик од претеће тромбозе. На табели 14, приказани су сви лабораторијски параметри код којих није показана статистички значајна разлика у вредностима ових параметара у односу на локализацију и екстензивност болести. Оно што је неочекивано јесте да пацијенти немају статистички значајну разлику у вредностима CRP и леукоцита између група са минималним и тешким променама слузнице, с обзиром на екстензивност запаљенског процеса. Такође, вредности фекалног калпротектина код пацијената са благим променама слузнице су више него код пацијената са благом или умереном формом, што

није карактеристично, с обзиром да се ради о екстензивној форми болести, док вредности калпротекина код пацијената са тешком формом болести прате степен структурног оштећења.

На фигури 10, приказани су сви лабораторијски параметри код којих је доказана статистичка значајност разлике лабораторијских параметара у односу на инфилтрат ($p < 0.05$). Агрегација тромбоцита ASP у односу на инфилтрат код пацијената са Улцерозним колитисом показује повећану агрегацију код пацијената са умереним повећањем него код пацијената са значајним повећањем инфилтрата (1544 vs 1526). У обе категорије постоји статистички значајна разлика према инфилтрату, али је неочекивано већа агрегација тромбоцита код пацијената са умереним повећањем. Такође, агрегација тромбоцита ADP показује повећану агрегацију у категорији са умереним повећањем у односу на пацијенте са тешким повећањем инфилтрата (1428 vs. 1315), као и код агрегације тромбоцита ASP. У групи пацијената са агрегацијом тромбоцита TRAP постоји статистички значајна разлика између група као и корелација према степену инфилтрата од пацијената са благим, преко умереног до значајног повећања (1060 vs. 1309 vs. 1610). Интересантно је да код пацијената са благим повећањем инфилтрата постоји већи ниво фекалног калпротекина иако је број неутрофила нижи у тој категорији, самим тим и количина калпротекина, као саставног дела цитоплазме, у односу на пацијенте са умереним повећањем (634 vs. 334), док код пацијената са значајним повећањем постоји корелација у вредности калпротекина према степену инфилтрата. Није постојала статистички значајна разлика у вредностима CRP и леукоцита код пацијената са благим, умереним и значајним повећањем инфилтрата, што није очекиван резултат ($p = 0.028$), што је приказано табелом 15.

На фигури 11, приказани су сви лабораторијски параметри код којих је доказана статистичка значајност разлике лабораторијских параметара у односу на неутрофиле ($p < 0.05$). Код пацијената са инфилтрацијом неутрофила мање од 5 % у слузници доказано је да ти пацијенти имају више вредности калпротекина него пацијенти са инфилтрацијом неутрофила између 5-50%, (634 vs. 269), док код пацијената са инфилтрацијом неутрофила преко 50% постоји корелација са нивом фекалног калпротекина. Пацијенти код којих је испитивана агрегација тромбоцита ADP са инфилтрацијом 5-50% имали су више вредности него пацијенти са инфилтрацијом мање од 5 % и преко 50 % (1418 vs. 511 vs. 1321). Док је код пацијената са агрегацијом тромбоцита ASP постоји сразмерно повећање вредности нивоа агрегације према степену инфилтрације неутрофила у ове три категорије (1049 vs. 1155 vs. 1654). Слични резултати су приказани и код пацијената са агрегацијом тромбоцита TRAP где вредности агрегације тромбоцита такође су биле у групи где је била инфилтрација неутрофила преко 50 % у односу на остале две групе (1666 vs. 1100 vs. 994). На табели 16, приказани су сви лабораторијски параметри код којих није показана статистички значајна разлика у вредностима ових параметара у односу на неутрофиле.

На фигури 12, приказани су сви лабораторијски параметри код којих је доказана статистичка значајност разлике лабораторијских параметара у односу на еозинофиле ($p < 0.05$). Код пацијената са Улцерозним колитисом, постоји статистичка значајност у вредностима еозинофила и агрегације тромбоцита. Код пацијената са агрегацијом тромбоцита ASP постоји корелација са вредностима у односу на степен повећања еозинофила (1049 vs. 1489 vs. 1715). Такав налаз прати и агрегација тромбоцита ADP (564 vs. 1238 vs. 1360) и TRAP (1110 vs. 1309 vs. 1720) према степену повећања еозинофила. Оно што бисмо издвојили јесте да је агрегације тромбоцита TRAP код пацијента са благим повећањем еозинофила и агрегација тромбоцита ASP код пацијената са благим повећањем еозинофила постићи значајна разлика у вредностима

(1110 vs. 564), док агрегација нема значајне разлике у вредностима агрегације тромбоцита ASP i TRAP код пацијената са значајним повећањем еозинофила (1720 vs. 1715) за разлику од агрегације тромбоцита ASP код пацијената са значајним увећањем еозинофила (1720 vs. 1715 vs. 1360). Очекиван резултат који смо добили јесте да вредности калпротектина прате вредности значајног повећања еозинофила, док код пацијената са благим повећањем, показане су више вредности него код пацијената са умереним повећањем еозинофила, што у супротности са нашим очекивањима (634 vs. 334). На табели 16, приказани су сви лабораторијски параметри код којих није показана статистички значајна разлика у вредностима ових параметара у односу на еозинофиле.

На фигури 13, приказани су сви лабораторијски параметри код којих је доказана статистичка значајност разлике лабораторијских параметара у односу на деструкцију слузнице ($p < 0.05$) Вредности фекалног калпротектина у односу на деструкцију слузнице показују статистичку значајност. Такође, највише вредности су показане у групи пацијената чија слузница показује недвосмислено разарање. Међутим, код пацијената са могућим разарањем вредности калпротектина су више у односу на групу пацијената са могућим разарањем, што није очекивано у односу на деструкцију слузнице, где бисмо очекивали више вредности (713 vs. 333). Агрегација тромбоцита ADP била је виша у групи пацијената са вероватним разарањем него у групи са недвосмисленим разарањем, што такође представља резултат који нисмо очекивали, док су вредности агрегације тромбоцита ASP i TRAP у групи са могућом, вероватном и недвосмисленим разарањем прате и пропорционално расту према степену слузнице, што је било и очекивано и у групи агрегације ADP. На табели 17, приказани су сви лабораторијски параметри код којих није показана статистички значајна разлика у вредностима ових параметара у односу на деструкцију слузнице. Вредности леукоцита и CRP не прате степен деструкције слузнице код пацијената са Улцерозним колитисом, што показује у нашем истраживању да ниво Ц реактивног протеина и леукоцита не показују степен деструкције слузнице.

На фигури 14, приказани су сви лабораторијски параметри код којих је доказана статистичка значајност разлике лабораторијских параметара у односу на ерозије и улцерације слузнице ($p < 0.05$). Код пацијената код којих је верификован опоравак ткива слузнице дебелог црева, показану су више вредности калпротектина као маркера активности болести у односу на категорију пацијената са вероватном лезијом, где не постоје знаци опоравка ткива што такође представља необичан налаз (663 vs. 268). У осталим групама како је степен оштећена већи тако је и вредност калпротектина била већа, односно постоји статистичка значајност између вредности калпротектина у односу на ерозије и улцерације. Агрегација тромбоцита ADP показала је корекацију у свим нивоима оштећења слузнице, али постоји значајно више вредности агрегације код пацијената са вероватном ерозијом слузнице у односу на пацијенте са потврђеном ерозијом или ерозијама и улцерацијама које су ендоскопски потврђене. Самим тим нам је значајније да обратимо пажњу на тромбопрофилактику код пацијената са вероватним лезијама. У групи пацијената са агрегацијом тромбоцита TRAP показане су више вредности код пацијената са опоравком слузнице у односу на вероватне лезије (1161 vs. 1100), док у осталим групама вредност агрегације тромбоцита прати степен ерозије и улцерације слузнице. На табели 18, приказани су сви лабораторијски параметри код којих није показана статистички значајна разлика у вредностима ових параметара у односу на ерозије и улцерације слузнице. За разлику од претходних налаза, вредност CRP у овој категорији показује статистичку значајност у односу на ерозије и улцерације, при чему су доказане више вредности код пацијената који су имали ерозије а не улцерације иако је улцерација промена која указује на интензивнију

форми болести (30 vs. 28). Вредност леукоцита у свим наведеним категоријама, па и у овој нема статистичку значајност у односу на степен ерозија и улцерација, што бисмо очекивали с обзиром да се ради о запаљенском процесу слузнице.

Крајња и најбитнија ставка нашег испитивања односила се на то која од терапије, да ли биолошка или имуносупресивна терапија доводи до смањења агрегација тромбоцита, затим која врста биолошке терапије остварује највећи ефекат и на који тип агрегације тромбоцита ASP, ADP или TRAP. Оно што је значајно да је статистичка обрада података урађена и прилогађена према клиничком, ендоскопском скору, локализацији болести и неутрофилној инфилтрацији. Наше прво тумачење се односи на вредности агрегације тромбоцита ADP пре и након терапије. Оно што бисмо прво издвојили да након примене свих видова терапије дошло је до смањења агрегацији тромбоцита ADP која је статистички значајна. Након употребе Инфликсимаба постигнута је разлика у вредностима пре и после терапије за 854.289, што је имало значајну статистичку вредност ($p=0.000$). Након употребе Адалимумаба постигнута је разлика у вредностима пре и после терапије за 351.054, што је такође представљало статистички значајну вредност ($p=0.001$). Након употребе Ведолизумаба постигнута је разлика у вредностима пре и после терапије за 311.067, што је такође представљало статистички значајан резултат. Када је у питању имуносупресивна терапија, вредност пре и после терапије износи свега 178.365 али упркос тој вредности и статистичкој обради доказано је да постоји статистичка значајност ($P=0.018$). Оно што је недвосмислено јесте да је биолошка терапија супериорнија у односу на имуносупресивну терапију када је у питање агрегација тромбоцита ADP. Међу биолошком терапијом, најзначајнији резултат постигнут је у категорији пацијената који су били на Инфликсимабу, где су вредности разлике пре и после терапије терапије износиле 854.289 што истиче њен ефекат на агрегацију тромбоцита код пацијената са Улцерозним колитисом. Наше друго тумачење односи се на агрегацију тромбоцита ASP пре и након употребе биолошке и имуносупресивне терапије. Вредност разлике агрегације тромбоцита ASP код пацијената на Инфликсимабу пре и након терапије износи 517.303, што представља статистички значајну разлику ($P=0.000$). Након употребе Адалимумаба разлика у вредностима агрегације тромбоцита пре и после терапије износи 308.267, што такође представља статистички значајну разлику ($p=0.016$). Након употребе Ведолизумаба разлика у вредностима агрегације тромбоцита пре и после терапије износи 327.070, односно показује статистичку значајност ($p=0.007$). Након употребе имуносупресивне терапије разлика у вредностима износила је 212.214, што је такође имало статистичку значајност ($p=0.021$). И у овој категорији пацијената највећу разлику у агрегацији тромбоцита пре и после терапије показала се код пацијената третираним Инфликсимабом. Наше треће тумачење односило се на агрегацију тромбоцита TRAP пре и након употребе биолошке и имунолошке терапије. Оно што бисмо прво издвојили јесте да ни биолошка терапија ни имуносупресивна терапије није остварила статистичку значајну разлику у вредности агрегације тромбоцита TRAP пре и после терапије. Након примене Инфликсимаба, разлика је износила пре и после терапије 166.934 што је резултира да је $p=0.188$, док је након употребе Адалимумаба разлика износила 71.881, што је резултирало да је $p=0.582$. Након употребе Ведолизумаба, агрегација тромбоцита пре и после износи -136.894, односно није дошло до смањења након употребе терапије због чега нема статистичке значајности ($p=0.265$). Имуносупресивна терапија такође није дала ефекат на вредности агрегације тромбоцита пре и после терапије, при чему је разлика износила 59.856, односно није имало статистичку значајност што се приказује $p=0.694$.

Збирно тумачено, доказали смо да постоји ефекат имуносупресивне терапије и биолошке терапије на пацијенте у погледу агрегације тромбоцита ASP и ADP, док у категорији агрегације тромбоцита TRAP није доказана статистички значајна разлика. У групама где је доказана статистички значајна разлика, показан је највећи и најзначајни ефекат Инфликсимаба, док је најнижи али свакако статистички значај показан у групи пацијената лечени Имураном. Адалимумаб је остварио бољи ефекат на агрегацију тромбоцита ASP док је Ведолизумаб остварио бољи ефекат на агрегацију тромбоцита ADP.

Прегледом литературе наишли смо на рад који је испитивао агрегацију тромбоцита и кардиоваскуларни ризик код пацијената са реуматоидним артритисом који су лечени анти TNF α терапијом. Они су дошли до закључка да TNF α изазива активацију тромбоцита и експресију ткивног фактора, што је заузврат подстакло стварање тромбина и формирање угрушка. Инхибиција активације изазване TNF α ограничила је способност тромбоцита да активирају леукоците. Инхибиција TNF α није утицала на активацију тромбоцита TRAP који активира колаген, ADP или рецептор тромбина. Тромбоцити пацијената са реуматодним артритисом били су више активирани од оних у контроли. Активација је смањена код пацијената лечених инхибиторима TNF α (201).

Поред доказаног ефекта анти TNF α терапије на агрегацију тромбоцита, доказан је и њихов ефекат да доведу до тромбоцитопеније код пацијената са инфламацијским болестима црева (202). Механизам којим анти-TNF α изазива тромбоцитопенију је нејасан. Једна хипотеза укључује индукцију апоптозе, посебно Tх1 лимфоцита, анти-TNF α лековима. Овај механизам би могао да остави релативни вишак Tх2 лимфоцита који би заузврат могао да стимулише производњу антитромбоцитних антитела, што доводи до уништења тромбоцита и тромбоцитопеније (203). Друга хипотеза је да анти-TNF α лекови доводе до формирања имуних комплекса, који се заузврат везују за површину тромбоцита, чиме се активира каскада комплемента и накнадно уништавање тромбоцита (204). У студији коју смо спровели нисмо имали резултате које би указивале на ову врсте ефекта коју остварује анти TNF α терапија.

Сам значај агрегације тромбоцита и његов тромботски потенцијал испитиван је у различитим, пре свега аутоимунским болестима, али прегледом литературе PubMed, CrossRed, Web of science ретки су радови који приказују његов значај код пацијената са инфламацијским болестима црева. Објављен је рад од стране ЕССО који је приказао случај пацијенткиње која се лечила од Кронове болести Адалимумабом. Пацијенткиња је лечена Адалимумабом од 80 мг, и једанаестог дана од почетка терапије јавио се бол праћен промена у ЕКГ у виду субендокардног инфаркта миокарда, када је урађена коронарографија и доказана је тромбоза десне коронарне артерије. Терапија за Кронову болест настављена је тек након шест месеци од почетка лечења (205).

Panteris са сарадницима је описао случај 40-годишњег мушкарца, без идентификованих фактора артеријског ризика, који је доживео акутни коронарни синдром 3 дана након прве инјекције Инфликсимаба (206). Код пацијената са инфламаторним реуматским поремећајима, Korswagen са сарадницима сугерише да је појава венских или артеријских тромбоемболијских догађаја већа код пацијената који су лечени Адалимумабом и имају антитела на Адалимумаб (207).

6. ЗАКЉУЧЦИ:

1. Сва четири модалитета терапије значајно су редуковала агрегабилност тромбоцита по *ADP* и *ASPI* тесту;
2. Ниједан од испитиваних лекова није довео до значајне редукације агрегабилности тромбоцита по *TRAP* тесту;
3. Највећа разлика у агрегацији тромбоцита постигнута је употребом *Infliximab*-а;
4. Најнижа разлика у агрегацији тромбоцита регистрована у групи пацијената лечених *Azatioprin*-ом.
5. Биолошка терапија показала је сумарно значајнији ефекат на агрегацију тромбоцита, у односу на имуносупресивну терапију;
6. Пацијенти са тешком формом улцерозног колитиса, дефинисано и по клиничким и по ендоскопском скору, имали су израженију агрегабилност тромбоцита пре терапије у односу на пацијенте са благом, односно умереном формом болести;
7. Пацијенти са екстензивним колитисом имали су израженију агрегабилност тромбоцита пре терапије у односу на пацијенте са левостраним колитисом;
8. Употреба дувана није значајно утицала на агрегабилност тромбоцита код пацијената лечених од улцерозног колитиса.

7. Литература:

1. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 965–90.
2. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease [EC-IBD]. *Gut* 1996; 39: 690–7.
3. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, et al.; EpiCom group. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* 2014; 63:588–97.
4. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL; ECCO-Epi Com. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 322–37.
5. Høivik ML, Moum B, Solberg IC, Henriksen M, Cvancarova M, Bernklev T; IBSEN Group. Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN Study. *Gut* 2013; 62: 368–75.
6. Ghosh S, Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: results of European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations [EFCCA] patient survey. *Crohns Colitis* 2007; 1: 10–20.
7. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19: 5A–36A.
8. Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *Allergy Clin Immunol*. 2020; 145 (1): 16-27.
9. Goethel A, Turpin W, Rouquier S, et al. Nod2 influences microbial resilience and susceptibility to colitis following antibiotic exposure. *Mucosal Immunol*. 2019; 12: 720-32.
10. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 260–6.
11. Meucci G, Vecchi M, Astegiano M, et al. The natural history of ulcerative proctitis: a multicenter, retrospective study. Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali [GSMII]. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 469–73.
12. Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, et al. The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2080–8.
13. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107: 3–11.
14. Höie O, Wolters F, Riis L, et al.; European Collaborative Study Group of Inflammatory Bowel Disease [EC-IBD]. Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1692–701.
15. Su C, Lewis JD, Goldberg B, Brensinger C, Lichtenstein GR. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 516–26.
16. Meyers S, Janowitz HD. The 'natural history' of ulcerative colitis: an analysis of the placebo response. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 33–7.
17. Jess T, Riis L, Vind I, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 481–9.

18. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Dutt S, Herd ME. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut* 1991; 32:174–8.
19. Autenrieth DM, Baumgart DC. Toxic megacolon. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18 (3): 584–91
20. Parks AG, Nicholls RJ (1978) Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. *Br Med J* 6130: 85–88.
21. Shen B. Acute and chronic pouchitis—pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 323–333
22. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 11–24.
22. Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut* 1988; 29: 342–5.
23. Lennard-Jones JE, Shivananda S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease at presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 353–9.
24. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369: 641–57
25. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al.; Ibsen Study Group. Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study [the IBSEN Study]. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 1037–43.
26. Travis SP, Jewell DP. Ulcerative colitis: clinical presentation and diagnosis. In: Satsangi J, Sutherland LR, editors. *Inflammatory Bowel Diseases*. London: Churchill Livingstone; 2003: 169–81.
27. Prantera C, Davoli M, Lorenzetti R, et al. Clinical and laboratory indicators of extent of ulcerative colitis. Serum C-reactive protein helps the most. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 41–5.
28. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 524–34.
29. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity [UCEIS]. *Gut* 2012; 61: 535–42.
30. Thia KT, Loftus EV Jr, Pardi DS, et al. Measurement of disease activity in ulcerative colitis: interobserver agreement and predictors of severity. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17:1257–64.
31. Travis SPL., Schnell D., Krzeski P., Abreu MT., Altman DG., Colombel J-F., et al. Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. *Gastroenterology* 2013; 145: 987–95.
32. Pera A, Bellando P, Caldera D, et al. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology* 1987; 92: 181–5.
33. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *Br Med J* 1964; 1: 89–92.
34. Feakins RM; British Society of Gastroenterology. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *J Clin Pathol* 2013; 66:1005–26.
35. Deepak P, Sifuentes H, Sherid M, Stobaugh D, Sadozai Y, Ehrenpreis ED. T-cell non-Hodgkin's lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors: results of the REFURBISH study. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108 (1): 99–105.
36. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study.

- Gastroenterology. 2001; 121 (2): 255–608.
37. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013; 369 (8): 699-710.
 38. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30year review. *Gut*. 2002; 50 (4): 485–489.
 39. Ho GT, Chiam P, Drummond H, et al. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24 (2): 319–330.
 40. Jakobovits S, Travis SPL. Management of acute severe ulcerative colitis. *Br Med Bull*. 2006; 75: 131–144.
 41. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn’s disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 1424–1429.
 42. Khan HM, Mehmood F, Khan N. *Clin Exp Gastroenterol*. 2015; 8: 293-302. doi: 10.2147/CEG.S57248.
 43. Khan N, Abbas A, Williamson A, Balart L. Prevalence of corticosteroids use and disease course after initial steroid exposure in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2013; 58 (10): 2963–2969.
 44. Khan NH, Almkhatar RM, Cole EB, Abbas AM. Early corticosteroids requirement after the diagnosis of ulcerative colitis diagnosis can predict a more severe long-term course of the disease – a nationwide study of 1035 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 40 (4): 374–381.
 45. Kirk AP, Lennard-Jones JE. Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982; 284 (6325): 1291–1292.
 46. Kornbluth A, Sachar DB. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(3):501–523. Lee H, Schneider Y, Lichtenstein GR. *Dig Dis Sci*. 2019;64 (5):1138-1141.
 47. Lia Scribano M, Cantoro L, Papparella LG, Kohn A. *Rev Recent Clin Trials*. 2012; 7 (4): 314-20.
 48. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004; 126: 1504–1517.
 49. Louis E, Irving P, Beaugerie L. Use of azathioprine in IBD: modern aspects of an old drug. *Gut*. 2014; 63 (11): 1695–1659.
 50. Maté-Jiménez J, Hermida C, Cantero-perona J, Moreno Otero. 6-Mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroiddependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000; 12 (11): 1227–1233.
 51. Molodecky N, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012; 142 (1): 46–54.
 52. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidencebased Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2008; 2: 1–23.
 53. Taba Taba Vakili S, Taher M, Ebrahimi Daryani N. *Acta Med Iran*. 2012; 50 (6): 363-72.
 54. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955; 2: 1041–1048.
 55. Uma Mahadevan. Medical treatment of ulcerative colitis. *Clin Colon Rectal Surg*. 2004; 17 (1): 7–19.

56. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* . 2014; 146: 392–400.
57. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, et al. Cesame Study Group. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011; 141 (5): 1621-28.
58. Podolsky D. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 1991; 325 (13): 928–937.
59. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Longterm infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18 (2): 201-11.
60. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005; 353 (23): 2462-76.
61. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012; 142 (2): 257-65. e1-3.
62. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C et al. PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014; 146 (1): 85-95.
63. Feagan B, Rutgeerts P, Sands B, et al, for the GEMINI 1 Study Group *N Engl J Med* 2013; 369:699-710.
64. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017; 376 (18): 1723-1736.
65. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al UNIFI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019; 381 (13): 1201-1214.
66. Ribatti D, Rivellato E. Giulio Bizzozero and the discovery of platelets. *Leuk Res*. 2007; 31 (10): 1339–1341.
67. Cerletti C, Tamburrelli C, Izzi B, et al. Platelet-leukocyte interactions in thrombosis. *Thromb Res*. 2012; 129 (3): 263–266.
68. Rinder HM. Platelet function testing by flow cytometry. *Clin Lab Sci*. 1998; 11: 365–372.
69. Nomura S. Function and clinical significance of platelet-derived microparticles. *Int J Hematol*. 2001; 74 (4): 397–404.
70. Flaumenhaft R. Molecular basis of platelet granule secretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23 (7): 1152–1160.
71. Blair P, Laumenhaft R. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Rev*. 2009; 23: 177–189.
72. Offermanns S. Activation of platelet function through G protein-coupled receptors. *Circ Res*. 2006; 99 (12): 1293–1304.
73. Behnke O, Forer A. From megakaryocytes to platelets: platelet morphogenesis takes place in the bloodstream. *Eur J Haematol Suppl*. 1998; 61: 3-23.
74. Thon JN, Italiano JE. Platelets: production, morphology and ultrastructure. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2012; 210: 3–22.
75. Periyah MH, Halim AS, Mat Saad AZ. Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2017; 11(4): 319-327.
76. Lin Y, Weisdorf DJ, Solovey A, and Hebbel RP. Origins of circulating endothelial cells and endothelial outgrowth from blood. *J Clin Invest*. 2000; 105 (1): 71–77.
77. Félétou M, Huang Y, and Vanhoutte PM. Endothelium-mediated control of vascular tone: COX-1 and COX-2 products. *Br J Pharmacol*. 2011; 164 (3): 894–912.

78. Corazzi T, Leone M, Maucci R. Direct and irreversible inhibition of cyclooxygenase-1 by nitroaspirin (NCX 4016). *J Pharmacol Exp Ther*. 2005; 315 (3): 1331–1337.
79. Yngen M, Östenson CG, Li N, et al. Acute hyperglycemia increases soluble P-selectin in male patients with mild diabetes mellitus. *Blood Coag Fibrinolysis*. 2001; 12 (2): 109–116.
80. Bargen J, Barker NW. Extensive arterial and venous thrombosis complicating chronic ulcerative colitis. *Arch Intern Med*. 1936; 58: 17–31.
81. Kume K, Yamasaki M, Tashiro M, Yoshikawa I, Otsuki M. Activations of coagulation and fibrinolysis secondary to bowel inflammation in patients with ulcerative colitis. *Intern Med*. 2007; 46: 1323–9.
82. Tan VP, Chung A, Yan BP, Gibson PR. Venous and arterial disease in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28: 1095–11.
83. Tichelaar YI, Kluin-Nelemans HJ, Meijer K. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis. A systematic review. *Thromb Haemost*. 2012; 107: 827–37.
84. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The incidence of arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6: 41–5.
85. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology*. 2010; 139: 779–87.
86. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2001; 85: 430–4.
87. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology*. 2010; 139: 779–87.
88. Bröms G, Granath F, Linder M, Stephansson O, Elmberg M, Kieler H. Complications from inflammatory bowel disease during pregnancy and delivery. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10: 1246–52.
89. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The incidence of arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6: 41–5.
90. Dacha S, Devidi M, Osdmunson E. Budd-Chiari syndrome in a patient with ulcerative colitis and no inherited coagulopathy. *World J Hepatol*. 2011; 3: 164–9.
91. Di Fabio F, Obrand D, Satin R, Gordon PH. Intra-abdominal venous and arterial thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum*. 2009; 52: 336–42.
92. Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 2272–80.
93. Tsiolakidou G, Koutroubakis IE. Thrombosis and inflammatory bowel disease - the role of genetic risk factors. *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 4440–4.
94. Koutroubakis IE. Therapy insight: Vascular complications in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005; 2: 266–72.
95. Magro F, Soares JB, Fernandes D. Venous thrombosis and prothrombotic factors in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (17): 4857–72.
96. Mahmood A, Needham J, Prosser J, et al. Prevalence of hyperhomocysteinaemia, activated protein C resistance and prothrombin gene mutation in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 17: 739–44.
97. Magro F, Soares JB, Fernandes D. Venous thrombosis and prothrombotic factors in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (17): 4857–72.
98. van Bodegraven AA. Haemostasis in inflammatory bowel diseases: Clinical relevance. *Scand J Gastroenterol*. 2003; 239: 51–62.

99. Soendergaard C, Kvist PH, Seidelin JB, Nielsen OH. Tissue-regenerating functions of coagulation factor XIII. *J Thromb Haemost*. 2013; 11: 806–16.
100. Andoh A, Tsujikawa T, Hata K, et al. Elevated circulating platelet-derived microparticles in patients with active inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 2042–8.
101. Owczarek D, Cibor D, Glowacki MK, Rodacki T, Mach T. Inflammatory bowel disease: Epidemiology, pathology and risk factors for hyper coagulability. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 53–63.
102. Saibeni S, Bottasso B, Spina L, et al. Assessment of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) plasma levels in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99: 1966–70.
103. Owczarek D, Undas A, Foley JH, Nesheim ME, Jablonski K, Mach T. Activated thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFIa) is associated with inflammatory markers in inflammatory bowel disease TAFIa levels in patients with IBD. *J Crohns Colitis*. 2012; 6: 13–20.
104. Scaldaferrri F, Lancellotti S, Pizzoferrato M, De Cristofaro R. Haemostatic system in inflammatory bowel disease: new players in gut inflammation. *World J Gastroenterol*. 2011; 17: 594–608.
105. Magro F, Soares JB, Fernandes D. Venous thrombosis and prothrombotic factors in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (17): 4857–72.
106. Lancellotti S, De Filippis V, Pozzi N, et al. Formation of methionine sulfoxide by peroxynitrite at position 1606 of von Willebrand factor inhibits its cleavage by ADAMTS-13: A new prothrombotic mechanism in diseases associated with oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2010; 48: 446–56.
107. Danese S, Papa A, Saibeni S, Repici A, Malesci A, Vecchi M. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: The clot thickens. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102:174–86.
108. Magro F, Soares JB, Fernandes D. Venous thrombosis and prothrombotic factors in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (17): 4857–72.
109. Danese S, Papa A, Saibeni S, Repici A, Malesci A, Vecchi M. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: The clot thickens. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102:174–86.
110. Chen Y, Wang J, Yao Y, et al. CRP regulates the expression and activity of tissue factor as well as tissue factor pathway inhibitor via NF-kappaB and ERK 1/2 MAPK pathway. *FEBS Lett*. 2009; 583: 2811–8.
111. Chen C, Nan B, Lin P, Yao Q. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression in human endothelial cells. *Thromb Res*. 2008; 122:125–33.
112. Chen Z, Zhang H, Xia B, et al. Association of PTPN22 gene (rs2488457) polymorphism with ulcerative colitis and high levels of PTPN22 mRNA in ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis*. 2013; 28: 1351–1358.
113. Chen Z, Brant SR, Li C, et al. CTLA4 -1661A/G and 3'UTR long repeat polymorphisms are associated with ulcerative colitis and influence CTLA4 mRNA and protein expression. *Genes Immun*. 2010; 11: 573–583.
114. Voudoukis E, Karmiris K, Koutroubakis IE. Multipotent role of platelets in inflammatory bowel diseases: A clinical approach. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 20: 3180-3190.
115. Yoshida H, Granger DN. Inflammatory bowel disease: a paradigm for the link between coagulation and inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15: 1245-1255.
116. Morowitz DA, Allen LW, Kirsner JB. Thrombocytosis in chronic inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med*. 1968 ;68: 1013-1021.

117. Skoda RC. Thrombocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009; 159-167.
118. Kaushansky K. Determinants of platelet number and regulation of thrombopoiesis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009; 147-152.
119. Papa A, Danese S, Piccirillo N, et al. Thrombopoietin serum levels in patients with inflammatory bowel disease with and without previous thromboembolic events. *Hepatology*. 2003; 50: 132-135.
120. Fleshner P, Ippoliti A, Dubinsky M, et al. A prospective multivariate analysis of clinical factors associated with pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 952-98.
121. Yüksel O, Helvaci K, Başar O, et al. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. *Platelets*. 2009; 20: 277-281.
122. Turhan O, Coban E, Inan D, Yalcin AN. Increased mean platelet volume in chronic hepatitis B patients with inactive disease. *Med Sci Monit*. 2010; 16: 202-205.
123. Albayrak Y, Albayrak A, Albayrak F, et al. Mean platelet volume: a new predictor in confirming acute appendicitis diagnosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011; 17: 362-366.
124. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcıt F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract*. 2005; 59: 981-982.
125. Varol E, Ozaydin M. Decreased mean platelet volume in patients with amyloidosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013; 19: 578.
126. Kılınçalp S, Ekiz F, Başar O, et al. Mean platelet volume could be possible biomarker in early diagnosis and monitoring of gastric cancer. *Platelets*. 2014; 25 (8): 592-4.
127. Kulnigg-Dabsch S, Evstatiev R, Dejaco C, Gasche C. Effect of iron therapy on platelet counts in patients with inflammatory bowel disease-associated anemia. *PLoS One*. 2012; 7: 34520.
128. Koutroumpakis EI, Tsiolakidou G, Koutroubakis IE. Risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Semin Thromb Hemost*. 2013; 39: 461-468.
129. Irving PM, Pasi KJ, Rampton DS. Thrombosis and inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3: 617-628.
130. Peters MJ, Dixon G, Kotowicz KT, Hatch DJ, Heyderman RS, Klein NJ. Circulating platelet-neutrophil complexes represent a subpopulation of activated neutrophils primed for adhesion, phagocytosis and intracellular killing. *Br J Haematol*. 1999; 106: 391-399.
131. Yoshida H, Granger DN. Inflammatory bowel disease: a paradigm for the link between coagulation and inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15: 1245-1255.
132. Smyth SS, McEver RP, Weyrich AS, et al. Platelet functions beyond hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009; 7: 1759-1766.
133. Magro F, Araujo F, Pereira P, Meireles E, Diniz-Ribeiro M, Velosom FT. Soluble selectins, sICAM, sVCAM, and angiogenic proteins in different activity groups of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2004; 49: 1265-1274.
134. Owczarek D, Cibor D, Glowacki MK, Rodacki T, Mach T. Inflammatory bowel disease: Epidemiology, pathology and risk factors for hyper coagulability. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 53-63.
135. Borcherdig F, Nitschke M, Hundorfean G, et al. The CD40-CD40L pathway contributes to the proinflammatory function of intestinal epithelial cells in inflammatory bowel disease. *Am J Pathol*. 2010; 176: 1816-27.
136. Scaldaferrri F, Lancellotti S, Pizzoferrato M, De Cristofaro R. Haemostatic system in inflammatory bowel disease: new players in gut inflammation. *World J Gastroenterol*. 2011; 17: 594-608.
137. Dhillon AP, Anthony A, Sim R, et al. Mucosal capillary thrombi in rectal biopsies. *Histopathology*. 1992; 21: 127-133.

138. McFadyen JD, Schaff M, Peter K. Current and future antiplatelet therapies: Emphasis on preserving haemostasis. *Nature Reviews. Cardiology*. 2018; 15: 181-191.
139. Hashemzadeh M, Goldsberry S, Furukawa M, Khoynezhad A, Movahed MR. ADP receptor-blocker thienopyridines: Chemical structures, mode of action and clinical use. A review. *The Journal of Invasive Cardiology*. 2009; 21: 406-412.
140. Goffin E, Jacques N, Musumeci L, et al. Synthesis of ticagrelor analogues belonging to 1,2,3-triazolo [4,5-d] pyrimidines and study of their antiplatelet and antibacterial activity. *Eur J Med Chem*. 2020; 208:112767.
141. Fuster V, Sweeny JM. Aspirin: a historical and contemporary therapeutic overview. *Circulation*. 2011; 123 (7): 768-78.
142. Shafiee-Nick R, Afshari AR, Mousavi SH, et al. A comprehensive review on the potential therapeutic benefits of phosphodiesterase inhibitors on cardiovascular diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017; 94: 541-556.
143. Ji X, Hou M. Novel agents for anti-platelet therapy. *Journal of Hematology & Oncology*. 2011; 4: 44.
144. Stangl PA, Lewis S. Review of currently available GP IIb/IIIa inhibitors and their role in peripheral vascular interventions. *Seminars in Interventional Radiology*. 2010; 27: 412-421.
145. Phanchana M, Phetruen T, Harnvoravongchai P, et al. Repurposing a platelet aggregation inhibitor ticagrelor as an antimicrobial against *Clostridioides difficile*. *Sci Rep*. 2020; 10(1):6497
146. Sehgal P, Colombel J-F, Aboubakr A, Narula N. Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2018; 47: 1597–1609.
147. Winther K, Bondesen S, Hansen SH, Hvidberg EF. Lack of effect of 5-aminosalicylic acid on platelet aggregation and fibrinolytic activity in vivo and in vitro. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 1987;
148. Higgins PDR, Skup M, Mulani PM, Lin J, Chao J. Increased risk of venous thromboembolic events with corticosteroid vs biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13: 316–321.
149. Sarlos P, Szemes K, Hegyi P, et al. Steroid but not biological therapy elevates the risk of venous thromboembolic events in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *J. Crohns Colitis*. 2018; 12: 489–498.
150. Liu J, Farmer JD Jr, Lane W, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL, Calcineurin is common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexe. *Cell*. 1991; 66: 807-815.
151. Zwaal R, Comfurius P, Bevers EM, Lipid–protein interactions in blood coagulation. *Biochim Biophys Acta*. 1998; 1376: 433-453.
152. Shi J, Heegaard CW, Rasmussen JT, Gilbert GE. Lactadherin binds selectively to membranes containing phosphatidyl-L-serine and increased curvature. *Biochim Biophys Acta*. 2004; 1667 (1): 82-90.
153. Fotin-Mleczek M, Henkler F, Hausser A, et al. Tumor necrosis factor receptor-associated factor (TRAF) 1 regulates CD40-induced TRAF2-mediated NF-kappaB activation. *J Biol Chem*. 2004; 279 (1): 677-85.
154. van Deventer SJ. Transmembrane TNF-alpha, induction of apoptosis, and the efficacy of TNF-targeting therapies in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2001; 121(5): 1242-6.
155. D'Haens GR. Infliximab as disease-modifying therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 15 (3): 233-7.
156. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002; 46 (6): 1451-9.

157. Danese S, de la Motte C, Sturm A, et al. Platelets trigger a CD40-dependent inflammatory response in the microvasculature of inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*. 2003; 124 (5): 1249-64.
158. Choo-Kang BS, Hutchison S, Nickdel MB, et al. TNF-blocking therapies: an alternative mode of action? *Trends Immunol*. 2005; 26 (10): 518-22.
159. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017; 66 (5): 839-851.
160. Narula N, Peerani F, Meserve J, et al. Vedolizumab for Ulcerative Colitis: Treatment Outcomes from the VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113(9): 1345.
161. Plevris N, Chuah CS, Allen RM, et al. Real-world Effectiveness and Safety of Vedolizumab for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: The Scottish Vedolizumab Cohort. *J Crohns Colitis*. 2019; 13 (9): 1111-1120.
162. Sarlos P, Szemes K, Hegyi P, et al. Steroid but not biological therapy elevates the risk of venous thromboembolic events in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *J. Crohns Colitis*. 2018; 12: 489–498.
163. European Medicines Agency (2020). EMA confirms Xeljanz to be used with caution in patients at high risk of blood clots. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/xeljanz>
164. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 965–90.
165. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *DtschArztebl Int*. 2020; 117 (33-34): 564-574.
166. Su HJ, Chiu YT, Chiu CT et al. Inflammatory bowel disease and its treatment in 2018: Global and Taiwanese status updates. *J Formosan Med Assoc*. 2019; 118 (7): 1083-92.
167. Olpin J, Sjoberg B, Stilwill S, et al. Beyond the bowel: extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Radiographics*. 2017; 37 (4): 1135–60.
168. Harbord M, Annese V, Vavricka S, et al. The first European evidence-based consensus on extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohn's and Colitis*. 2016; 10 (3): 239–54.
169. Bigeh A, Sanchez A, Maestas C, Gulati M. Inflammatory bowel disease and the risk for cardiovascular disease: Does all inflammation lead to heart disease? *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2020: 463-469.
170. Singh S, Singh H, Loftus E, et al. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol and Hepatol*. 2014; 12 (3): 382-93.
171. Feng W, Chen G, Cai D, et al. Inflammatory bowel disease and risk of ischemic heart disease: an updated meta-analysis of cohort studies. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6 (8): 1-9.
172. Obradović S, Jovičić A, Djordjević D, et al. Hemostaza i ateroskleroza. *Vojnosanit Pregl*. 2000; 57 (2): 209-16.
171. Matowicka-Karna J. Markers of inflammation, activation of blood platelets and coagulation disorders in inflammatory bowel diseases. *Europe PMC*. 2016; 70: 305-312.
172. Collins CE, Rampton DS, Rogers J, Williams NS. Platelet aggregation and neutrophil sequestration in the mesenteric circulation in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997; 9 (12):1213.
173. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1954; 2: 375–378.
174. Xie T, Zhang T, Ding C, et al. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) versus Mayo Endoscopic Score (MES) in guiding the need for colectomy in patients with acute severe colitis. *Gastroenterology Report*. 2018; 6 (1): 38-44.

175. Amezaga AJ, Geerits A, Das Y, et al. A Simplified Geboes Score for Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017; 11 (3): 305-313.
176. Vlachopoulos, C, Gravos A, Georgiopoulos G, et al. The effect of TNF-a antagonists on aortic stiffness and wave reflections: a meta-analysis. *Clinical Rheumatology* 2018; 37: 515-526.
177. Tam LS, Li EK, Shang Q, et al. Tumour necrosis factor alpha blockade is associated with sustained regression of carotid intima-media thickness for patients with active psoriatic arthritis: a 2-year pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70 (4): 705-6.
178. Nielsen CB, Nielsen C, Nybo M, et al. The in vitro effect of antirheumatic drugs on platelet function. *Platelets*. 2020; 31 (2): 248-257.
179. Manfredi AA, Baldini M, Camera M, et al. Anti-TNF α agents curb platelet activation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75 (8): 1511-20.
180. Meuwis MA, Fillet M, Lutteri L, et al. Proteomics for prediction and characterization of response to infliximab in Crohn's disease: a pilot study. *Clin Biochem*. 2008; 41 (12): 960-7.
181. Shah SC, Khalili H, Chen CY, et al. Sex-based differences in the incidence of inflammatory bowel diseases-pooled analysis of population-based studies from the Asia-Pacific region. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 904-911.
182. Harries AD, Baird A, Rhodes J. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *Br. Med. J*. 1982; 284 (6317): 706.
183. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006 ;81(11): 1462-71.
184. Joyce MR, Hannaway CD, Strong SA, et al. Impact of smoking on disease phenotype and postoperative outcomes for Crohn's disease patients undergoing surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2013; 398(1): 39-45
185. Musallam KM, Rosendaal FR, Zaatari G, et al. Smoking and the risk of mortality and vascular and respiratory events in patients undergoing major surgery. *JAMA Surg*. 2013; 148: 755-762.
186. Sugiura T, Dohi Y, Hirowatari Y, et al. Cigarette smoking induces vascular damage and persistent elevation of plasma serotonin unresponsive to 8 weeks of smoking cessation. *Int J Cardiol*. 2013; 166: 748-749.
187. Newby DE, McLeod AL, Uren NG, et al. Impaired coronary tissue plasminogen activator release is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking: direct link between endothelial dysfunction and atherothrombosis. *Circulation* 2001; 103: 1936-1941.
188. Johnson HM, Gossett LK, Piper ME, et al. Effects of smoking and smoking cessation on endothelial function: 1-year outcomes from a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1988-1995.
189. Arnott ID, McNeill G, Satsangi J. An analysis of factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17: 1451-1457.
190. Kong JY, Bundell CS, Pawlik J, Hollingsworth PN, Forbes GM. Smoking is associated with low trough serum infliximab levels and presence of anti-infliximab antibody in maintenance treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 26: 56-67.
191. Narula N, Fedorak RN. Does smoking reduce infliximab's effectiveness against Crohn's disease? *Can J Gastroenterol*. 2009; 23: 121-125.
192. Inamdar S, Volfson A, Rosen L, Sunday S, Katz S, Sultan K. Smoking and early infliximab response in Crohn's disease: a meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2015; 9: 140-146.
193. Roblin X, Marotte H, Leclerc M, et al. Combination of C-reactive protein, infliximab trough levels, and stable but not transient antibodies to infliximab are associated with loss of response to infliximab in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2015; 9: 525-31.

194. Duveau N, Nachury M, Gerard R, et al. Adalimumab dose escalation is effective and well tolerated in Crohn's disease patients with secondary loss of response to adalimumab. *Dig Liver Dis.* 2017; 49 (2): 163–169.
195. Al-Bawardy B, Ramos GP, Willrich MAV, et al. Vedolizumab Drug Level Correlation With Clinical Remission, Biomarker Normalization, and Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamma Bowel Dis.* 2019; 25 (3); 580–586.
196. Wagner M, Peterson CG, Ridefelt P, Sangfelt P, Carlson M. Fecal markers of inflammation used as surrogate markers for treatment outcome in relapsing inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 5584–5589.
197. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis.* 2017; 11: 649–70
198. Jain S, Kedia S, Bopanna S, et al. Faecal Calprotectin and UCEIS Predict Short-term Outcomes in Acute Severe Colitis: Prospective Cohort Study. *J Crohns Colitis.* 2017; 11(11): 1309-1316.
199. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, et al. Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the Lichtiger Index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 332–341.
200. Ricanek P, Brackmann S, Perminow G, et al. Evaluation of disease activity in IBD at the time of diagnosis by the use of clinical, biochemical, and fecal markers. *Scand J Gastroenterol.* 2011; 46: 1081–1091.
201. Manfredi A, Baldini M, Camera M, et al. Anti-TNF α agents curb platelet activation in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of Rheumatic disease.* 2019; 75 (9): 580–586.
202. Selby LA, Hess D, Shashidar H, de Villiers WJ, Selby LA. Crohn's disease, infliximab and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Inflamm Bowel Dis.* 2004; 10 (5): 698-700.
203. ten Hove T, van Montfrans C, Peppelenbosch MP, van Deventer SJ. Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease. *Gut.* 2002; 50 (2): 206-11.
204. Petitpain N, Bornert-Keller N, Peyrin-Biroulet L. Acute coronary syndrome in a Crohn's disease patient treated with adalimumab. *J Crohns Colitis.* 2013; 7 (9):e396.
205. Panteris V, Perdiou A, Tsirimpis V, Karamanolis DG. Acute coronary syndrome after infliximab therapy in a patient with Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2006; 12 (38): 6235-8.
206. Korswagen LA, Bartelds GM, Krieckaert CL, et al. Venous and arterial thromboembolic events in adalimumab-treated patients with antiadalimumab antibodies: a case series and cohort study. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (4): 877-83.
207. Ricanek P, Brackmann S, Perminow G, et al. Evaluation of disease activity in IBD at the time of diagnosis by the use of clinical, biochemical, and fecal markers. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1081–1091.

СКРАЋЕНИЦЕ:

5-ASA - 5-аминосалицилна киселина (енг. 5 amino salicilium acid)

ADA – Адалимумаб

ADP – аденозин дифосфат (енг. Adenosine Diphosphate)

ASP – арахидонска киселина (енг. Arachidonic acid)

ATG16L1 (енг. Autophagy Related 16 Like1)

CARD9 (енг. Caspase recruitment domain-containing protein 9)

CD - Кронова болест (енг. Crohn's disease – CD)

COX-1 – цикло-оксигеназа 1 (енг. cyclooxygenase-1)

CRP – Ц-реактивни протеин

ECCO – Европска организација за Кронову болест и колитис (енг. European Crohns and colitis organization)

GLUT – глюкозни транспортер (енг. Glucose transporter)

GOL - Голимумаб

IBD – инфламаторна болест црева (енг. Inflammatory bowel disease)

IFX – Инфликсимаб

Ig – Имуноглобулин (енг. Immunoglobuline)

IL – интерлеукине (енг. Interleukine)

MADCAM1 - (енг. mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1)

МАРК (енг. Mitogen-activated protein kinase)

Nf-к β – нуклеарни фактор к β (енг. Nuclear factor kappa b)

NOD2 (енг. Nucleotide Binding Oligomerization Domain Containing 2)

РDAI - индекс активности болести за паучитис (енг. pouchitis disease activity index)

PLT – тромбоцити (енг. Platelete)

PRR (енг. pattern recognition receptor)

ТIBC – Капацитет за везивање гвожђа (енг. Total iron binding capacity)

ТОFA - Тофацитиниб

TRAP - активирајући пептид тромбнског рецептора (енг. thrombin receptor activating peptide)

TSAT – Сатурација трансферином (енг. Transferrin saturation)

ТХА – тромбоксан А1 (енг. thromboxane A2)

UST – Устекинумаб

VDZ - Ведолизумаб

vWf - фон Вилебрандов фактор (енг. Von Willebrandov factor)

АгТр – Агрегабилност тромбоцита

АЗА – Азатиоприн

ЈАК – јанус киназа

САД – Сједињене Америчке Државе

СЕ – седиментација

ТНФ- α – Фактор некрозе тумора α (енг. Tumor necrosis factor α)

УЦ – улцерозни колитис (енг. Ulcerative colitis)

Биографија

Др Саша Перић рођен је 29. јуна 1966. године у Никшићу (Црна Гора). Звање доктора медицине стекао је 1994. године на Медицинском факултету у Београду, са дипломским радом „Клиника слика и радиотерапија карцинома грлића материце“. Године 1994. засновао је радни однос на Војномедицинској академији (Београд, Србија), када је и започео специјалистичке студије из области Интерне медицине. Године 1999. стекао је звање специјалисте интерне медицине на Војномедицинској академији Универзитета одбране у Београду, а од исте године стално је запослен на Клиници за гастроентерологију и хепатологију Војномедицинске академије (Београд, Србија). Године 2006. стекао положио је испит из уже специјализације за област гастроентерологије, на Војномедицинској академији Универзитета одбране у Београду. Докторске академске студије уписао је 2012. године, на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за изборно подручје „клиничка и експериментална фармакологија“. Звање примаријуса стекао је 2019. године.

Библиографија

1. **Peric S**, Todorovic Z, Zdravkovic N, Gogic A, Simovic S, Grbovic V, Maksic M, Jakovljevic S, Milovanovic O, Zdravkovic N. Treatment of Ulcerative Colitis: Impact on Platelet Aggregation. *Medicina*. 2023; 59 (9): 1615. DOI: 10.3390/medicina59091615
2. **Perić S**, Milenković Z, Roganović B. Immunization in inflammatory bowel diseases: recommendations on vaccines administration. *Vojnosanit Pregl* 2021; 78 (2): 236–244. DOI: 10.2298/VSP190423055P
3. Roganović B, **Perić S**, Janković SR. The impact of in-hospital nutritional status deterioration on treatment outcome of adult gastroenterological patients. *Vojnosanit Pregl*. 2016; 73 (8): 764-9. DOI: 10.2298/VSP150518104R.

Образац 1

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

Модулација одговора агрегације тромбоцита имуносупресивном и биолошком терапијом, код пацијената са активним улцерозним колитисом

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

Овом Изјавом такође потврђујем:

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

у Београду, 21.09.2023 године,



потпис аутора

Образац 2

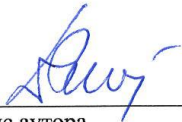
**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

Модулација одговора агрегације тромбоцита имуносупресивном и биолошком
терапијом, код пацијената са активним улцерозним колитисом.

истоветне.

у Београду, 21.09.2023 године,



потпис аутора

Образац 3

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Саша Перић,

- дозвољавам
 не дозвољавам

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

Модулација одговора агрегације тромбоцита имуносупресивном и биолошком терапијом, код пацијената са активним улцерозним колитисом

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

Овом Изјавом такође

- дозвољавам
 не дозвољавам¹

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

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

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

у Београду, 21.09.2023 године,



потпис аутора

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