



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

**Марија С. Вранеш**

**Ефекат терапијске измене плазме код пацијената  
са различитим неуролошким поремећајима**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2025.



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU  
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

**Marija S. Vraneš**

**Efekat terapijske izmene plazme kod pacijenata sa  
razliĉitim neurološkim poremećajima**

Doktorska disertacija

Kragujevac, 2025.



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

**Marija S. Vraneš**

**The effect of therapeutic plasma exchange in patients with  
various neurological disorders**

Doctoral dissertation

Kragujevac, 2025.

<b>Аутор</b>
Име и презиме: Марија Вранеш
Датум и место рођења: 27. 02. 1973. Београд
Садашње запослење: УКЦ Крагујевац, Банка крви
<b>Докторска дисертација</b>
Наслов: Ефекат терапијске измене плазме код пацијената са различитим неуролошким поремећајима
Број страница: 104
Број слика: 58
Број библиографских података: 162
Установа и место где је рад израђен: УКЦ Крагујевац-Неурологија
Научна област (УДК): Медицинске науке
<b>Ментор:</b> Доц. др Татјана Бошковић Матић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
Број и датум одлуке Већа универзитета о прихватању теме докторске дисертације: IV-03-423/33, дана 14. 06. 2023.

<b>Autor</b>
Ime i prezime: Marija Vraneš
Datum i mesto rođenja: 27. 02. 1973. Beograd
Sadašnje zaposlenje: UKC Kragujevac, Banka krvi
<b>Doktorska disertacija</b>
Naslov: Efekat terapijske izmene plazme kod pacijenata sa različitim neurološkim poremećajima
Broj stranica: 104
Broj slika: 58
Broj bibliografskih podataka: 162
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: UKC Kragujevac - Neurologija
Naučna oblast (UDK): Medicinske nauke
<b>Mentor:</b> titula, ime i prezime, zvanje, naziv fakulteta/instituta i univerziteta
Doc. dr Tatjana Bošković Matić, docent Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu
Broj i datum odluke Veća univerziteta o prihvatanju teme doktorske disertacije:
IV-03-423/33, od 14. 06. 2023

<b>Author</b>
Name and surname: Marija Vraneš
Date and place of birth: 02- 27- 1973
Current employment: UCC Kragujevac, The Blood bank
<b>Doctoral Dissertation</b>
Title: The effect of therapeutic plasma exchange in patients with various neurological disorders
No. of pages: 104
No. of images: 58
No. of bibliographic data: 162
Institution and place of work: UCC Kragujevac - Neurology
Scientific area (UDK): Medical Sciences
<b>Mentor:</b> title, name and surname, position, name of faculty / institute and university
Doc. dr Tatjana Bošković Matić, assistant professor at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation topic:
IV-03-423/33, date: 14. 06. 2023

## **САЖЕТАК**

**УВОД:** Главни циљ овог рада је утврђивање ефикасности терапијске измене плазме код пацијената са неуролошким поремећајима.

**МЕТОДОЛОГИЈА:** Студија ће се спровести на узорку од 22 пацијента са неуролошким поремећајима, који су хоспитализовани на Клиници за неурологију УКЦ Крагујевац, у периоду од децембра 2019. године до децембра 2022. године. Код њих је као последња терапијска опција била терапијска измена плазме (ТИП), и примењена је онда када пацијенти нису очекивано одреаговали на стандардну пулсну кортикостероидну терапију. За испитивање ефикасности пратиће се да ли има клиничког побољшања и лабораторијске анализе (комплетна крвна слика, хемостазни статус и параметри посматрања специфични за одређене болести). На основу овог праћења одредиће се степен ефикасности која ће се испитивати.

**ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ:** Резултати испитивања откриће да ли ће исход болести бити бољи код пацијената који се лече терапијском изменом плазме. Анализираће се параметри који се прате код терапијске измене плазме како би се и они упоредили са клиничким исходом ТИП-а. Ти параметри су приступ (периферна вена или централни венски катетер), количина уклоњене плазме, количина супституције, количина процесуиране крви, количина утрошеног антикоагуланса, биланс течности, волумен измењене плазме, време трајања процедуре и на крају сам успех процедуре.

**ОЧЕКИВАНИ ЗАКЉУЧАК:** Закључак би требало да пружи одговор да ли се применом ТИП-а постиже побољшање општег стања као и лабораторијских параметара код неуролошких пацијената. На процену терапијског учинка ће свакако утицати и непотпуно познавање етиопатогенезе већине неуролошких поремећаја, истовремена примена имуносупресивне терапије и недостатак једноставних лабораторијских тестова за квантификацију „патогеног супстрата“ у болесниковој крви и отклоњеној плазми.

**КЉУЧНЕ РЕЧИ:** терапијска измена плазме, неуроимунолошки поремећаји, супституција, патогени супстрат

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** The main aim of this study is to determine the efficacy of therapeutic plasma exchange in patients with neurological disorders.

**METHODOLOGY:** The study will be conducted on a sample of 22 patients with neurological disorders, who were hospitalized at the Clinic of Neurology, University Clinical Center Kragujevac, in the period from December 2019 to December 2022. In them, therapeutic plasma exchange (TPE) was the last therapeutic option, and it was applied when the patients did not respond as expected to standard pulse corticosteroid therapy. To test the efficacy, clinical improvement and laboratory tests (complete blood count, hemostasis status and observation parameters specific to certain diseases) will be monitored. Based on this monitoring, the degree of efficacy to be tested will be determined.

**EXPECTED RESULTS:** The results of the study will reveal whether the outcome of the disease will be better in patients treated with therapeutic plasma exchange. The parameters monitored in therapeutic plasma exchange will be analyzed in order to compare them with the clinical outcome of TPE. These parameters are access (peripheral vein or central venous catheter), amount of plasma removed, amount of substitution, amount of blood processed, amount of anticoagulant consumed, fluid balance, volume of exchanged plasma, duration of the procedure and ultimately the success of the procedure itself.

**EXPECTED CONCLUSION:** The conclusion should provide an answer to whether the use of TIP improves the general condition as well as laboratory parameters in neurological patients. The assessment of therapeutic efficacy will certainly be affected by the incomplete knowledge of the etiopathogenesis of most neurological disorders, the simultaneous use of immunosuppressive therapy, and the lack of simple laboratory tests for the quantification of the “pathogenic substrate” in the patient’s blood and removed plasma.

**KEYWORDS:** therapeutic plasma exchange, neuroimmunological disorders, substitution, pathogenic substrate

## Садржај:

I	УВОД.....	1
1.	Имунски посредована неуролошка обољења (ИМНД).....	1
1.1.	Мијастенија гравис (lat. <i>Myastenia gravis</i> ).....	1
1.2.	Мултипла склероза ( <i>Sclerosis multiplex</i> ).....	4
1.3.	Гилен-Бареов синдром (Sy. Guillain-Barré).....	28
1.4.	Терапијска измена плазме у лечењу неуролошких поремећаја.....	31
II	ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ.....	32
2.1.	Генерални циљ испитивања.....	32
2.2.	Специфични циљеви испитивања.....	32
2.3.	Хипотезе.....	32
III	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА.....	34
3.1.	Врста студије.....	34
3.2.	Популација која се истражује.....	34
3.3.	Критеријуми за укључење у студију.....	34
3.4.	Апаратура за спровођење ТИП-а.....	35
3.5.	Варијабле које се мере у студији.....	35
3.6.	Снага студије и величина узорка.....	36
3.7.	Очекивани резултати и значај студије.....	36
3.8.	Статистичка обрада података.....	36
IV	РЕЗУЛТАТИ.....	38
4.1.	Социо-демографске карактеристике.....	38
4.2.	Дескриптивна статистичка анализа.....	41
4.3.	Провера нормалности расподеле података.....	46
4.4.	Анализа успешности процедуре у односу на карактеристике.....	48
4.5.	Анализа успешности процедуре у односу на параметре.....	50
4.6.	Анализа успешности процедуре у односу на лабораторијске налазе.....	52
4.7.	Лабораторијске анализе пре и после спроведене процедуре.....	54
4.8.	Анализа параметара процедуре кроз циклусе.....	61

4.9. Предвиђање позитивног исхода процедуре .....	63
4.10. Анализа утицаја лабораторијских анализа на пријему на параметре процедуре .....	64
V ДИСКУСИЈА.....	75
VI ЗАКЉУЧАК.....	79
ЛИТЕРАТУРА.....	80

# I УВОД

## 1. Имуни посредована неуролошка обољења (ИМНД)

### 1.1. Мијастенија гравис (lat. *Myastenia gravis*)

Мијастенија гравис је ретка хронична, неуромускуларна и аутоимунска болест (1-8). Назив болести *Myastenia* је кованица грчких речи *mus* (мишић) и *sthenos* (слабост), с латинским наставком *gravis* (тешко, озбиљно), чиме су означене главне карактеристике болести – тешка мишићна слабост и брзо замарање скелетних мишића при физичким напорима.

#### 1.1.1. Патогенеза болести

Узрок болести је поремећај преноса подражаја, тј. стимуланса са живца на мишић у подручју неуромишићне спојнице (5,6,9-11). Преносници подражаја (молекули неуротрансмитера ацетилхолина), и компоненте неуромишићне спојнице (молекули протеогликана агрина), настају у завршетку нервног влакна одакле се ослобађају, након чега се везују за рецепторе на површини мишићног влакна. Везивање узрокује ланчане промене које имају за крајњу последицу контракцију мишића. Имуни систем оболелог производи аутоантитела јер молекуле ацетилхолина (ACh) и агрина не препознаје као ендогена тела, те се аутоантитела вежу на рецепторе, што има за последицу слабу мишићну контракцију, односно симптоме мијастеније гравис.

Основни принцип функционисања неуромишићне спојнице је ослобађање ацетилхолина на пресинаптичном (неурогеном) делу спојнице и његово везивање за рецептор на постсинаптичкој мембрани мишића (9,11). Код здраве особе, са једним нервним импулсом ослободи се од 50-100 кванта ACh, што доводи до промене потенцијала од око 100 mV, а то је 4 до 5 пута више од потребног за пропагацију потенцијала и контракцију мишића. Такође је и број рецептора на постсинаптичкој мембрани вишеструко већи од потребног за његову пропагацију и одржавање мишићне контракције. Ови феномени чине „фактор сигурности неуромишићне спојнице”.

Код болесника са стеченом аутоимунском мијастенијом гравис, фактор сигурности неуромишићне трансмисије је тешко нарушен због значајно редукованог броја рецептора на постсинаптичкој мембрани мишића (11). Сва досадашња истраживања су показала да сензибилизација на рецепторе вероватно настаје унутар тимуса. Основ интратимичне патогенезе стечене аутоимунске мијастеније гравис лежи у примарној алтерацији тимусне средине, са поремећајем диферентовања Т лимфоцита, или имунска реактивност према никотинским ацетилхолинским рецепторима (nAChR) која настаје услед оштећења супресорских механизма. Патогенеза стечене аутоимунске мијастеније гравис везује се за промене у тимусу на основу великог броја клиничких и базичних истраживања. Као прво, код болесника са МГ регистрована је честа измењеност тимуса: у 60 до 80% регистрована је тимусна

хиперплазија (11), у 10 до 15% тумор тимуса – тимом (9,12), док у свега 20% болесника тимус има карактеристике нормалног тимусног ткива или је инволуисан и замењен масним ткивом.

Позната су четири типа болести с обзиром на специфичност антитела, и то (10,11):

1) позитивна антитела на никотинске ацетилхолинске рецепторе (*nicotinic acetylcholine receptor*, nAChR), 50% случајева;

2) антитела позитивна на рецептор мишићну специфичну тирозин киназу (*muscle-specific receptor tyrosine kinase*, MuSK), 35% случајева;

3) антитела позитивна на рецептор липопротеина мале густине - протеин 4 (*low-density lipoprotein receptor-related protein 4*, LRP4), 2-50% случајева;

4) непозната антитела (серонегативна мијастенија гравис), 5% случајева.

Највећа је инциденција мијастеније гравис у два животна раздобља, и то у доби од 20 до 40 година старости, претежно код жена, те у 40-им и 60-им годинама старости, када се чешће јавља код мушкараца (4,11,12).

Мијастенија гравис је стечена болест, за коју постоји генетска склоност у одређеним групама опште популације као што су породица или пак етничке групе (9,12,13,14).

### 1.1.2. Клиничка слика болести

На почетку болест захвата очне мишиће (окуларни облик). Јавља се слабост или падање очних капака, те замућени вид са или без двослика (1-7).

Болест се поступно шири на периферне мишиће, при чему прелази у генерализовани облик. Благи симптоми уз сметње вида јесу промена мимике (уморно или тужно лице), сметње жвакања и гутања које узрокују губитак тежине, те сметње говора.

Симптоми унапредовале болести су (2-11): слабост руку и ногу, потешкоће при покретима, падови због слабих мишића екстремитета и мишића трупа, отежано и неправилно дисање и искашљавање, невољно истицање садржаја желуца у плућа, због чега је могуће гушење, општа телесна слабост. Интензитети симптома се мењају током дана. Уопштено, болови у целости изостају или су знатно мањег интензитета током јутарњих сати.

Мишићна слабост екстремитета и трупа често доводи до значајног ометања свакодневних активности, као што су подизање руку, ход узбрдо или уз степенице, улазак у аутобус или устајање из седећег положаја. Ход је често гегајући, „паткаст”, а устајање из чучња немогуће без помоћи руку.

Мишићи дорзифлексори прстију руку су код генерализованих облика болести захваћени код свих болесника, због чега често постоји и синдром „висећих шака”.

Услед слабости мишића ларинкса могу настати и сметње у дисању, са отежаним удисањем и често присутним „звиждањем” у инспиријуму, док слабост мишића језика доводи до осећаја његовог задебљања, те отежаног говора са „заплитањем језика” при изговарању појединих речи.

Слабост мишића врата доводи до отежаног држања главе у усправном положају, што је често удружено са развојем респираторних сметњи, и озбиљан је знак претеће кризе болести.

### **1.1.3. Дијагностиковање мијастеније гравис**

Дијагностиковање мијастеније гравис (3,4,6,8,9-11) укључује анамнезу, клиничку слику, лабораторијске налазе за аутоантитела, тензионски тест, диференцијалну дијагнозу за болести сличне мијастенији гравис, томографију и магнетску резонанцију тимуса, електронеуромиографију и понављану нервну стимулацију, преглед штитњаче, спирометрију и сл.

### **1.1.4. Лечење мијастеније гравис**

У терапији мијастеније гравис важан је индивидуалан приступ оболелима. Савремена терапија располаже разним средствима [1,3,4,6,7,9-11]. У устаљеној пракси у употреби су лекови, и то инхибитори холинестеразе и имуносупресиви (кортикостероиди, азатиоприн и сл.), хируршка терапија (тимектомија, тј. одстрањивање тимуса и/или тимома), те методе за смањење утицаја фактора ризика, као што су избегавање стреса, лекова и лоше исхране, упражњавање физичких активности, прилагођена одећа, пажљиво кретање и употреба ортоза.

У тежим случајевима болести и у мијастеничној кризи у употреби је терапија имуносупресивима из реда цитостатика. Код отежаног дисања интубација, код најтежих облика трахеотомија, плазмафереза или имуноадсорпција, те интравенозно давање хуманог имуноглобулина.

Оболели имају физичке и менталне тегобе [7,12,14-18] као што су бол, тескоба, депресија, поремећаји спавања, те ограничења у свакодневним биолошким, психолошким и друштвеним активностима, те умањену радну способност.

Новија истраживања се баве проучавањем фактора који значајно утичу на квалитет живота пацијената оболелих од мијастеније гравис (12,14-22). Континуирани напори ка побољшању медицинског, фармаколошког и социјалног третмана могу значајно да допринесу стварном побољшању квалитета живота ових пацијената.

## 1.2. Мултипла склероза (*Sclerosis multiplex*)

Мултипла склероза (МС) представља аутоимуно и неуродегенеративно обољење (23) које превасходно захвата белу масу централног нервног система. Њена сложена патогенеза подразумева присуство инфламације и могућих фокалних лезија, које су повезане са разноврсним и често деструктивним патолошким променама у белој маси централног нервног система (24).

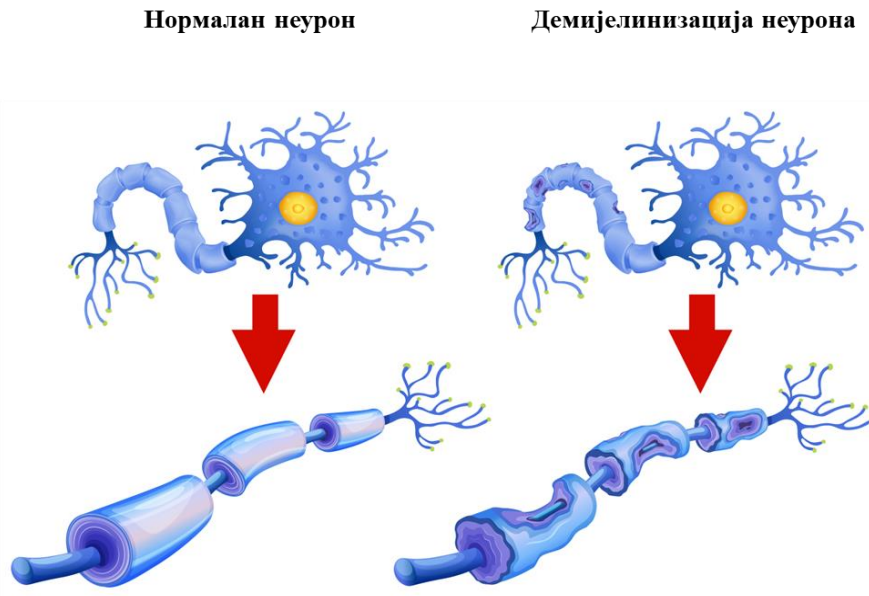
МС је неуролошка болест која утиче на аксоне, продужетке нервних ћелија, при чему долази до инфламаторних реакција на деловима мијелинског омотача, што доводи до његовог оштећења. Због ових промена, мултипла склероза се сматра запаљењским обољењем, које подразумева демјелинизацију узроковану имунолошким процесима чија етиологија није у потпуности разјашњена (25). Када је мијелински омотач оштећен, пренос нервних импулса кроз аксон постаје успорен, поремећен или потпуно прекинут, што доводи до одлагања сигнала из мозга, а понекад и до њиховог потпуног изостанка. Болест се карактерише великим варијабилитетом у току, са честим погоршањима која се смењују са периодима побољшања клиничке слике (25).

Широм света, више од два милиона људи болује од мултипле склерозе, а ова болест је посебно учестала у развијеним земљама (26). Код жена је овај поремећај чешћи него код мушкараца. МС представља један од водећих узрока инвалидитета, посебно због своје фреквенције, хроничности и тенденције јављања код млађе популације (26).

### 1.2.1. Патогенеза болести

Упркос бројним савременим истраживањима, тачан узрок настанка мултипле склерозе и даље није утврђен. Према већини теоријских објашњења, оштећење ткива код мултипле склерозе настаје као последица неправилно усмереног имунолошког одговора на један или више мијелинских антигена. Овај процес се јавља код особа које су генетски предиспониране, након излагања још неидентификованим факторима из околине (27, 28). Разне теорије покушавају да објасне механизам настанка МС комбинујући познате симптоме болести са резултатима бројних истраживања. Према актуелним сазнањима, највероватнији узрок је интеракција (комбиновано дејство) еколошких фактора и генетске предиспозиције, али се ти фактори још увек нису дефинисали са сигурношћу (29-32).

Иако узроци настанка МС остају непознати, патогенеза болести се сматра као имуно посредована инфламаторна демјелинизација, која подразумева оштећење аксона (33). Демјелинизационе болести, међу којима је и мултипла склероза, представљају групу поремећаја код којих долази до оштећења мијелинске опне која окружује нервна влакна у мозгу, кичменој мождини или периферним нервима. Због тога се основни патофизиолошки механизам мултипле склерозе заснива на нарушавању интегритета мијелинске опне, што доводи до оштећења неуролошких функција организма оболелог (34).



Слика 1. Демиелинизовани плакови на аксомима

Патохистолошки преглед мозга код пацијената са мултиплом склерозом открива кључне карактеристике патолошког процеса (33).

Кључни механизам у развоју болести јесте интензивна пролиферација CD4 Т лимфоцита ван централног нервног система, као и продор активираних CD4 Т лимфоцита и моноцита унутар њега. Функционисање ових ћелија у значајној мери зависи од стварања пуринских и пиримидинских нуклеозида, који представљају неопходне компоненте за правилно одвијање ћелијске деобе. Кроз овај патофизиолошки механизам, имунолошки систем изазива грешку, уништавајући мијелинску опну аксона нервних ћелија, што доводи до запаљења, одвајања мијелина од аксона и развоја демиелинизације (34).

На ћелијама у пределу лезије долази до експресије антигена класе II главног хистокомпатибилног комплекса. Активиране ћелије луче хемокине, лимфокине и монокине, и то чак и у условима када нису присутни очигледни знаци инфекције.

Поткрепљујући налази који подржавају аутоимуни карактер патогенезе мултипле склерозе укључују (33):

- дисбаланс имунолошких процеса у крви и ликвору пацијената са МС, посебно селективну интертекталну хуморалну имунолошку активност, поремећаје у подгрупама лимфоцита и високу функционалну активност лимфоцита у крви и ликвору;

- веза мултипле склерозе са појединим алотиповима класе II хистокомпатибилног комплекса (МНС);

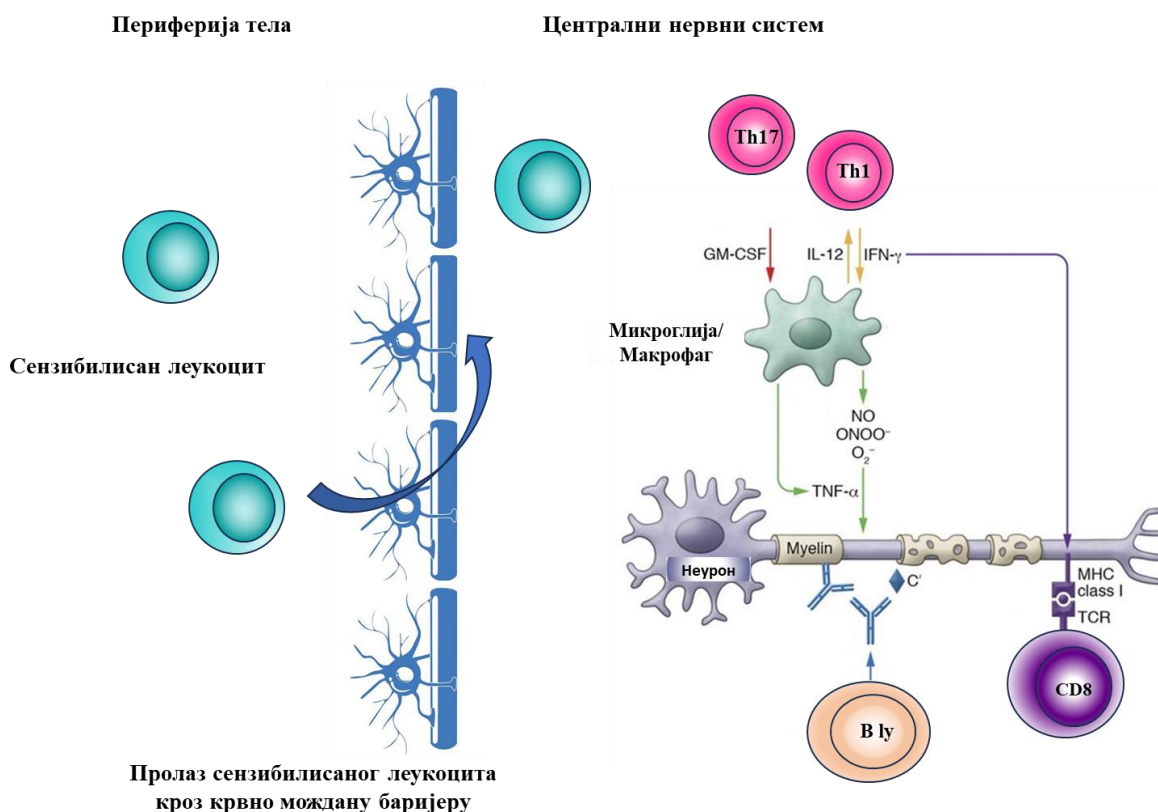
- клинички одговор болесника са МС на имуномодулаторну терапију. Стање болесника се поправља на имunosупресивну, а погоршава на терапију интерфероном гама (IFN- $\gamma$ ), који стимулише имуни одговор;

- паралеле између мултипле склерозе и експерименталног алергијског енцефаломијелитиса (ЕАЕ).

Експериментални алергијски енцефаломијелитис (ЕАЕ) служи као животињски модел у оквиру којег се у подложних јединки могу изазвати рецидиви инфламаторне демиелинизације, и то путем уношења мијелинских протеина као што су мијелин базни протеин или протеолипидни протеин.

### 1.2.2. Мијелинска опна

Мијелинска опна, слично као изолација око електричних жица, састоји се од 20% протеина и 80% масти, познатих као липопротеини. Поред своје заштитне улоге у односу на нервно ткиво, мијелинска опна игра и кључну улогу у омогућавању брзог преноса електричног импулса кроз нервна влакна (34). Нервни импулс се преноси великом брзином кроз нервно влакно које има неоштећену мијелинску опну, што је од суштинске важности за нормално функционисање нервног система. Улога мијелинске опне нарочито долази до изражаја код новорођенчади, јер услед недовољно развијеног нервног система бројна нервна влакна још увек немају у потпуности формиране мијелинске опне, што узрокује трзаје и неусклађеност у њиховим покретима.



Слика 2. Запаљенска фаза демиелинизацијске болести

Први корак у развоју лезија код мултипле склерозе је нарушавање крвно-мождане баријере, што доводи до појаве перивенуларних мононуклеарних инфилтратата. Убрзо након тога долази до развоја кружних области распада мијелина (33).



Слика 3. Фаза уништавања мијелинске опне дејством макрофага

Макрофаге се увек јављају на местима где се одвија активна демиелинизација и неопходне су за процес уклањања мијелина (33).

У случају мултипле склерозе, имунолошки систем напада мијелинску опну аксона, што доводи до запаљења и одвајања мијелина, тј. демиелинизације. Овај процес протиче у две фазе:

- Прва фаза (запаљењска фаза) подразумева улазак осетљивих лимфоцита у нервни систем, што покреће излучивање инфламаторних молекула (34).
- Друга фаза (фаза демиелинизације) настала је као последица деловања запаљењских фактора који активирају макрофаге, које затим оштећују мијелинску опну. Ова оштећена опна доводи до развоја неуролошких симптома (34).

Мијелин функционише као изолатор и обезбеђује убрзано спровођење електричних импулса дуж нервних влакана. На местима Ранвиерових чворића ова овојница је прекинута, што спречава пролаз јона и раствора. Деградација мијелинске опне доводи до успоравања преноса електричних импулса кроз аксон неурона. У здравој особи брзина провођења импулса кроз аксон износи 100-120 m/sec, док код пацијената са мултиплом склерозом брзина може пасти и до 5 m/sec. Смањена брзина преношења нервних импулса кроз демиелинизована нервна влакна одговара за појаву симптома болести, који се клинички манифестују као замагљен вид, трњење у удовима или трупу, осећај слабости у удовима и другим постепеним погоршањима (33).

У почетној фази болести, додатно успоравање преноса импулса може настати услед отока ткива, који се током даљег тока смањује, па неуролошки поремећаји могу

имати привремени карактер, паралелно са ресорпцијом едема. Олигодендроцити, као ћелије задужене за стварање мијелина, поседују способност репарације оштећене мијелинске опне, што доводи до тога да су у раним фазама болести неуролошки симптоми често пролазни. Ремијелизована нервна влакна у највећем броју случајева поново спроводе импулсе нормалним током. Ипак, у условима повишене телесне температуре, спољашње топлоте или израженог замора, пренос импулса постаје ограничен, па кроз влакна пролазе само сигнали ниже фреквенције, што може условити погоршање клиничке слике или повратак симптома који су након ремијелинизације нестали. Ова појава описује се као псеудорелапс (33, 34).

Када болест напредује уз тежа оштећења мијелинске опне, неуролошки дефицити остају присутни и не опорављају се, јер због трајних оштећења није могуће враћање функције. Понављане инфламаторне реакције доводе до неповратног оштећења аксона, што условљава настанак трајних и прогресивних неуролошких дефицита. Такав ток указује на прелаз у дегенеративну фазу болести, у којој више нема реалне могућности за регресију или опоравак постојећих клиничких поремећаја (33).

### 1.2.3. Развој болести

Почетни симптоми МС најчешће су благог интензитета, због чега оболели у раној фази често не потраже лекарску помоћ. Клиничке манифестације могу бити пролазне и повући се након кратког периода, тако да пацијент неретко тек после више епизода сазнаје да су претходни, привремени симптоми представљали типичне ране знаке болести.

Међу првим знацима болести често се јављају диплопија, поремећај разликовања црвене и зелене боје или чак пролазни губитак вида на једном оку. Ови визуелни поремећаји најчешће показују побољшање у каснијим стадијумима болести (24).

Многи пацијенти са мултиплом склерозом развијају слабљење мишићне функције у екстремитетима у комбинацији са поремећајем моторичке координације и стабилности. Исцрпљеност организма услед физичког напора може условити осећај замора., али може постати и сталан симптом. Често се јављају симптоми као што су неосетљивост, свраб, трнци или болови у удовима. Тешкоће у говорању, тремор и вртоглавица такође су чести. Приближно половина оболелих испољава ослабљеност когнитивних функција, које могу обухватати поремећаје концентрације, пажње, меморије и способности расуђивања. Такви поремећаји обично нису јачег интензитета, те неретко остају непримећени (24).

Депресија је такође честа међу пацијентима са мултиплом склерозом, често у вези са когнитивним поремећајима. Око 10% пацијената има озбиљније психолошке проблеме. Топлота може изазвати привремено погоршање симптома код око 60% оболелих, али се симптоми обично повуку када се температура смањи. Стога се пливање може сматрати корисном активношћу за особе оболеле од мултипле склерозе.

Карактер и тежина симптома код мултипле склерозе одређени су местом настанка лезија и интензитета упале мијелина. Због тога се симптоми болести могу значајно разликовати и тешко их је предвидети. Мозак и кичмена можина имају

велики резервни капацитет, па многе лезије не изазивају симптоме. На местима где је мијелин оштећен, формирају се ожиљци, познати као склероза, плак или лезија (23, 24).

Даље развијање мултипле склерозе одликује се великом варијабилношћу и непредвидивошћу. Обично се смењују периоди погоршања (егзацербације) и периода релативне стабилности (ремисије). У почетним фазама ремисије могу трајати месецима или чак годинама. Код оболелих са учесталим егзацербацијама, нарочито уколико се болест јави у средњем животном добу, прогресија може бити убрзана и довести до инвалидитета у релативно кратком временском оквиру (24).

Клинички знаци и симптоми мултипле склерозе могу обухватити поремећаје вида, сензорне поремећаје, проблеме са координацијом и равнотежом, као и поремећаје мокрења, дефекације и сексуалних функција. Симптоми се не појављују увек у истом обиму код свих пацијената. Неки симптоми су чешћи у раној фази болести, док се симптоми као што су отежано кретање, повећан мишићни тонус, проблеми са мокрењем и нестабилност при ходу обично јављају у каснијој фази болести (24).

### **1.2.3.1. Психолошки симптоми болести**

Мултипла склероза је болест која значајно утиче на живот оболеле особе, изазивајући драстичне промене у њиховој свакодневној рутини и приватном животу. Она носи са собом емоционалне и психолошке изазове који се одражавају на породицу и блиске људе. Оболели и чланови породице се након постављања дијагнозе сусрећу са бројним емоционалним реакцијама, укључујући страх, жалост, љутњу и стид. Ове реакције су природне, али је важно да оболели и њихови најближи науче како да се носе с њима. Када терет постане превелик, важно је потражити подршку у друштву, од лекара, као и од специјализованих организација и удружења, попут Друштва мултипле склерозе, која могу пружити потребну помоћ и информације.

Отежане сексуалне функције су чест проблем код 50-90% пацијената са мултиплом склерозом (35, 36). Ове дисфункције могу бити последица органских промена, као што су парализа мишића у гениталном пределу, или оштећење живаца који су одговорни за рефлексне реакције важне за сексуалне функције (нпр. ерекцију). Исто тако, појава спастицитета у мишићима ногу и карличне регије може довести до отежаног или онемогућеног полног односа. Код жена, редукована функција гениталног влажења може довести до појаве болних сексуалних односа, што у значајној мери нарушава квалитет живота (37).

Поред физичких проблема, сексуалне дисфункције могу имати и снажан психолошки утицај на особу. Стално присутан умор, депресија, и губитак либида често су резултат не само физичких симптома, већ и социјалне изолације и срама, који настају као последица болести. Друштвени конфликти и осећај стида могу додатно смањити сексуалну активност и појачати осећање усамљености. Такође, терапија која се користи за лечење МС може довести до сексуалних дисфункција, што додатно компликује ову проблематику (38).

#### **1.2.4. Дијагностиковање мултипле склерозе**

Мултипла склероза (МС) је болест која захтева свеобухватан приступ у дијагностици, јер не постоји један тест који дефинитивно потврђује ову болест. Поред клиничке процене, користе се различите дијагностичке методе које помажу у постављању тачне дијагнозе (39):

##### **1. Анамнеза и неуролошки преглед**

Узимање детаљне анамнезе и обављање неуролошког прегледа су основне процедуре које пружају прве наговештаје о могућој дијагнози. Лекар ће разговарати са пацијентом о симптомима, као и о њиховој историји болести, како би направио прелиминарну процену.

##### **2. Параклиничке дијагностичке методе**

Магнетно-резонантна томографија (МРТ) мозга и кичмене мождине: Ова метода је најпоузданија за визуализацију демиелинизационих лезија. МРТ се користи за идентификовање промена у структури мозга и кичмене мождине које су карактеристичне за мултиплу склерозу.

##### **3. Испитивање видних евоцираних потенцијала (ВЕП)**

Овај тест мери одговор мозга на визуелне стимулације и може показати абнормалности у преносу сигнала од очију до мозга, што је типично за МС.

##### **4. Лабораторијска анализа ликвора**

Тестирање ликвора на присуство олигоклоналних трака имуноглобулина (IgG) помаже у потврђивању дијагнозе. Ове траке су присутне код многих пацијената са мултиплом склерозом и указују на аутоимунски одговор.

##### **5. Компјутеризована томографија (ЦТ)**

У неким случајевима, ова метода се може користити за добијање слика мозга, али није толико осетљива као МРТ.

Тиме се завршава дијагностички процес који укључује више метода које помажу у потврди дијагнозе мултипле склерозе. Дијагноза се поставља на основу комбинације резултата са ових различитих тестова, као и на основу клиничке слике.

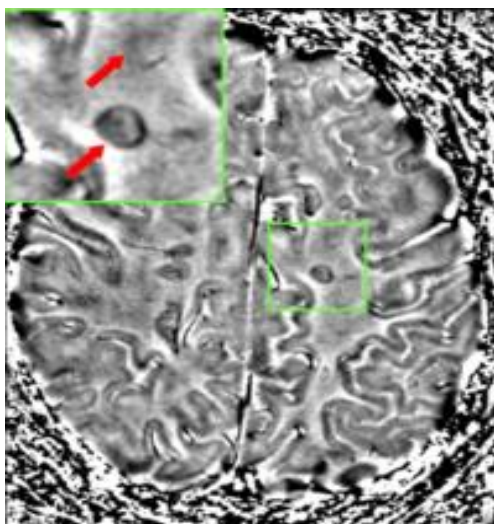
Када се све ове методе комбинују, лекар може добити добру слику о стању нервног система пацијента и на основу њих утврдити дијагнозу мултипле склерозе. Важно је да се примени свеобухватан приступ, јер МС може имати веома разнолике клиничке форме, па је за потпуну процену потребна стручна и пажљива анализа свих фактора и чинилаца.

#### **1.2.4.1. Магнетно-резонантна томографија (МРТ)**

Магнетна резонантна томографија (МРТ) је најпоузданија дијагностичка метода за потврду клиничке слике мултипле склерозе, јер омогућава преглед плакова демиелинизације у нервном систему. Ова метода, која се користи од 1980-их година, користи електромагнетске таласе ниске енергије за снимање стања различитих делова нервног система, укључујући мозак, мождане крвне судове, кичмени стуб и кичмену мождину.

МРТ је од кључне важности у дијагностици мултипле склерозе, јер помаже у откривању промена (лезија) у мозгу или кичменој мождини које указују на присуство болести. Снимци направљени током магнетне резонанце показују беличаста округласта или овална подручја у сивој области мозга или кичмене мождине. Ова оштећења најчешће представљају акумулацију воде која је надошла у области дегенерисане мијелинске опне. Док је мијелинска опна хидрофобна, нервно ткиво, као хидрофилна структура, има тенденцију да привлачи воду (39).

Лезије демиелинизације код мултипле склерозе не јављају се уједначено у свим деловима централног нервног система. Најчешће су концентрисане у близини можданих комора, у можданом стаблу које спаја мозак и кичмену мождину, у церебелуму, као и у оптичком нерву и цервикалном делу кичмене мождине. Према једном од објашњења, оваква топографска расподела може бити последица имунолошких или биохемијских специфичности мијелинске структуре (40).



Слика 4. Томографија мозга

Магнетна резонантна томографија (МРИ) омогућава праћење структурних промена у мозгу током различитих временских периода. На пример, на слици 4., стрелицама су обележене регије у možданом ткиву које представљају жаришта активних лезија.

Клинички симптоми и налази МРИ снимка нерва различити су у раној и каснијој фази мултипле склерозе. У почетној фази болести, када се јавља запаљење, појављују се демиелинизацијска оштећења на типичним локацијама. Ова оштећења су вероватно повезана с посебним карактеристикама мијелинске опне у тим подручјима.

Како болест напредује, долази до дегенеративне фазе. У овом стадијуму, када се упална активност смањи, у оштећеним регијама мијелина јавља се измењена структура – опна постаје светлија услед делимичне ремиелинизације, или долази до формирања трајног ожилјка. Не јављају се нова оштећења мијелина.

У каснијој фази болести, оштећења не погађају само мијелин, већ и сам нервни систем. Ћелије које стварају мијелин, олигодендроцити, постепено одумиру због сталног стреса и напора у процесу поправке мијелинске опне. Услед ових дегенеративних процеса, долази до смањења волумена мозга, што доводи до атрофије, посебно у кичменој мождини. Атрофија вратне кичме је један од кључних узрока проблема с ходом код болесника са мултиплом склерозом, а ова фаза болести се управо због тога назива „дегенеративном фазом“.

#### 1.2.4.2. Евоцирани потенцијали (ЕП)

Евоцирани потенцијали (ЕП) служе као осетљива метода у дијагностици мултипле склерозе и других демиелинизацијских поремећаја, јер омогућавају процену брзине и квалитета провођења нервних импулса до мозга. Ова техника открива дисфункцију проводних путева чак и у случајевима када клинички симптоми нису изражени, што је од великог значаја за рано препознавање болести. На пример, може се мерити брзина преноса видног надражаја (стимулуса) из ока, аудитивног сигнала из уха или соматосензорног (тактилног) надражаја (33, 42).

С обзиром да мултипла склероза углавном погађа ЦНС, а очни живац представља продужетак централног нервног система, он је изразито осетљив на инфламаторне процесе који доводе до демиелинизације, што га чини једним од најчешће погођених структура код мултипле склерозе. Ово оштећење може бити присутно чак и када оболели нема очигледне симптоме који указују на проблеме са видом (42).

У већини лабораторија, нормални резултати латенце видних евоцираних потенцијала (ВЕРП) требају бити мањи од 105 мс. Ако латенца буде продужена (одложено слање сигнала), то може указивати на поремећај у оптичком нерву са те стране тела где је регистровано успорено спровођење сигнала (43).

Тестирање видних евоцираних потенцијала спроводи се у контролисаним условима – у тишој, замраченој просторији, где испитаник седи испред екрана на којем се наизменично приказују црни и бели квадрати на шаховској табли. Ово је видни стимулус који путује од ока до мозга, а електроде постављене на пацијентовој глави прате и региструју електричне импулсе који стижу до потиљачног мозга. Тестирање се спроводи за свако око појединачно, и важно је да пацијент који носи наочаре или сочива обави тест са њима (43).

Успорено преношење нервних импулса у односу на здраве особе исте старости може указивати на запаљењска демиелинизацијска оштећења видног живца. У мултиплој склерози, импулси се успоравају због оштећења мијелинске опне, што је значајан показатељ за дијагнозу болести. Поред тога, појављивање продужене латенције (одложеног преноса сигнала) такође је важно за дијагнозу МС-а (44).

Подаци из истраживања указују да више од 80% оболелих од мултипле склерозе показује успорену проводљивост нервних импулса, што се може објективно регистровати применом евоцираних потенцијала. Ипак, овај дијагностички поступак није показао довољну поузданост у праћењу тока болести нити у процени ефикасности терапијских интервенција (33).

#### **1.2.4.3. Налази у ликвору**

Метода која подразумева узорковање и лабораторијску анализу ликвора, течности која се ствара у можданим коморама и окружује мозак и кичмену мождину је од велике важности у дијагностици мултипле склерозе (43-45). Ликвор се добија лумбалном пункцијом, тј. узимањем течности из лумбалног дела кичме (46, 47).

Анализа цереброспиналне течности представља један од најзначајнијих параклиничких поступака у постављању дијагнозе мултипле склерозе. Најрелевантнији параметри који се испитују обухватају присуство олигоклоналних трака, број леукоцита и концентрацију укупних протеина (48). Више од 80% оболелих показује присуство олигоклоналних трака у ликвору, што се сматра најпоузданијим лабораторијским маркером за ову болест. Ове траке представљају имуноглобулине, односно антитела синтетисана унутар централног нервног система као део локалног имунског одговора.

Обично, антитела се не синтетишу унутар централног нервног система код здравих особа, али њихово присуство код пацијената са мултиплом склерозом указује

на аутоимунске поремећаје у овом систему. Међутим, дијагноза може бити изазвана другим аутоимуним болестима које такође могу изазвати стварање олигоклоналних трака, што значи да присуство ових трака није искључиво специфично за мултиплу склерозу (48, 49).

#### 1.2.4.4. Диференцијална дијагностика МС-а

Диференцијални дијагностички проблеми код мултипле склерозе (33, 50) могу обухватити неколико болести и поремећаја који имају сличне симптоме или захватају сличне структуре у централном нервном систему. На пример, системска обољења која могу компликовати стање, као што су васкулитис, могу имати сличан ток као мултипла склероза, са релапсно-ремитентним фазама.

Такође, одређена дегенеративна обољења мозга и кичмене мождине, као што је херeditарна церебеларна атаксија, могу узроковати прогресивне неуролошке проблеме, сличне онима код МС-а.

Неуросаркоидоза, као и туморске патологије које доводе до компресије структура у мозгу или кичменој мождини, такође могу имати симптоме који се мешају са мултиплом склерозом.

Монофазични поремећаји, попут акутног дисеминованог енцефаломијелитиса, такође могу бити у диференцијалној дијагнози, јер могу узроковати брзе и широке промене у нервном систему, сличне мултиплој склерози.

Поред ових болести, неорганични синдроми, који укључују функционалне и соматске поремећаје, могу довести до нејасних симптома који личе на неуролошке проблеме, али немају истински неуролошки узрок.

Две најчешће грешке у дијагностици мултипле склерозе укључују случајеве када пацијент нема јасно дефинисану неуролошку болест, али ни другу могућу дијагнозу, као и код пацијената са локализованим симптомима, где није увек лако разликовати демјелинизацију од других облика оштећења(33).

Овакав приступ диференцијалној дијагнози помаже да се искључе други поремећаји са сличним симптомима и тачно постави дијагноза мултипле склерозе.

Диференцијалне болести које треба разматрати при дијагнози мултипле склерозе (33, 50):

Васкуларни поремећаји: Болести малих крвних судова у мозгу, као што је васкулитис, који може утицати на централни нервни систем и довести до сличних симптома као код мултипле склерозе.

Структурне абнормалности: Аномалије и тумори на краниоцервикалном прелазу, као и у задњој лобањској јами, могу довести до компресије и сличних клиничких знакова који подсећају на МС.

Дегенеративне болести: Моторне неуронске болести или спиноцеребеларна дегенерација које могу изазвати прогресивне неуролошке дефекте и когнитивне поремећаје сличне онима код мултипле склерозе.

Инфекције: ХТЛВ-1 инфекција, ХИВ-мијелопатија и церебритис повезан са ХИВ-ом, као и Лајмска болест, могу узроковати неуролошке поремећаје који се мешају са симптомима мултипле склерозе.

Друге болести и поремећаји: Акутни дисеминовани енцефаломиелитис и Elsberg седална радикулопатија, као и дефицит витамина Б-12 и неке аутоимуне болести као што је реуматоидни артритис (колагено васкуларна болест), могу такође имати симптоме који подсећају на мултиплу склерозу.

Такође, болести попут саркоидозе, тропске спастичне парапарезе изазване људским Т-ћелијским лимфотропним вирусом, или адренолеукодистрофија могу бити у диференцијалној дијагнози, као и примарна латерална склероза.

#### 1.2.5. Типови болести

Када се говори о МС, најчешће се мисли на три основна облика болести (50):

##### **А) Релапсно-ремитентни облик мултипле склерозе (РРМС)**

За релапсно-ремитентни облик мултипле склерозе (РРМС) уобичајено је наизменично појављивање и повлачење симптома болести. У овом типу, пацијенти најчешће показују симптоме који временом могу да се повуку, понекад након 24 сата или, чешће, после две до три недеље. Због овог спонтаног повлачења симптома, многи пацијенти не траже медицинску помоћ одмах по настанку болести.

Након одређеног времена, симптоми се поново јављају, али обично на другим локализацијама. Ти нови симптоми се најчешће појављују после два месеца или више, а понекад и после неколико година. У овом периоду, симптоми интензивније природе обично не нестају спонтано, већ је потребно применити одређену терапију. Периоди наизменичног појављивања и повлачења симптома се и даље дешавају. Овај облик МС јесте најчешћи (50).

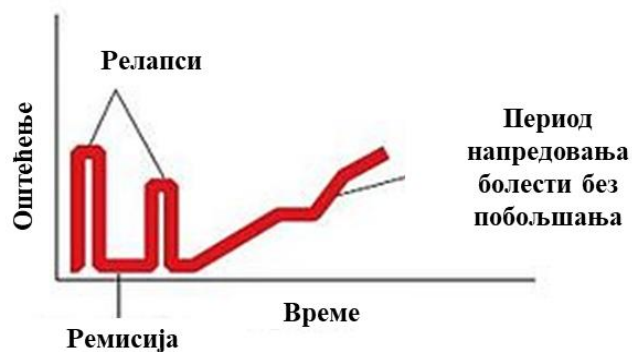


Слика 5. Релапсно реминентни облик MS-а

### A1) Секундарно прогресивни облик болести (СПМС)

Клиничка пракса је показала да је СПМС доминантни облик MS-а са приближно 70% пацијената, а нека истраживања указују да је овај облик присутан код 90% оболелих који нису лечени. СПМС се може развијати након различитог временског периода, било кратког или дугог. Док релапсно-ремитентни облик мултипле склерозе одговара на запаљењску и демиелинизациону фазу која може бити реверзибилна, секундарно прогресивни облик означава прелазак у дегенеративну фазу болести, у којој је могућност опоравка симптома значајно смањена (50).

СПМС је обележен постепеним погоршањем и прогресијом болести, у којој се не јављају типични напади (релапси), већ се симптоми све више погоршавају. Последица овог неизбежног напредовања неуролошких симптома је трајно оштећење нервних влакана (50).



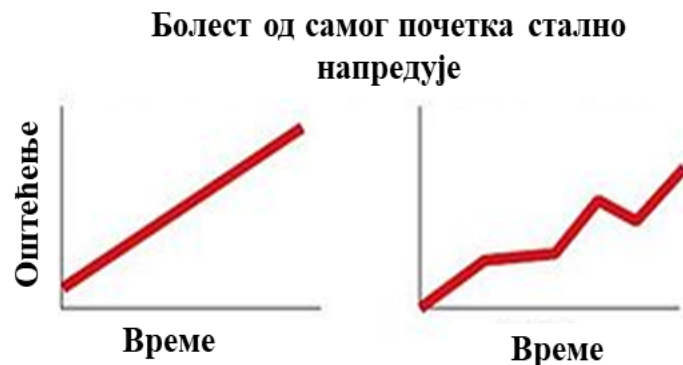
Слика 6. Секундарно прогресивни облик MS-а

На слици 6. приказан је прелазак из почетног релапсно-ремитентног у секундарно прогресивни ток болести. У овом стадијуму више није могућ опоравак клиничких симптома, док се неуролошки дефицити континуирано испољавају и прогресивно погоршавају.

## Б) Примарно прогресивни облик мултипле склерозе (ППМС)

Примарно прогресивни облик мултипле склерозе карактерише се сталним напредовањем болести, уз повремена кратка ублажавања и смиривања симптома (51). ППМС је присутан код приближно 10-15% пацијената који су први пут показали симптоме МС и никада не долази до периода ремисије (52). Болест се постепено погоршава, а инвалидитет се јавља од самог почетка, уз ретка или минимална побољшања стања (53).

Примарно прогресивни облик најчешће се јавља код старијих пацијената, обично између 40. и 50. године живота (52).



Слика 7. Примарно прогресивни облик МС-а

## Б1) Релапсно прогресивни облик болести

Релапсно прогресивни облик МС представља подтип примарно прогресивног облика, који је присутан код приближно 5% пацијената. Овај облик болести карактерише континуирано погоршање неуролошког стања од самог почетка, уз повремене нападе (релапсе) и делимичан опоравак неуролошких функција након тих погоршања (54).



Слика 8. Релапсно прогресивни облик МС-а

## **В) Бенигни облик болести**

Бенигни облик мултипле склерозе одликује се минималним степеном инвалидитета дуги низ година након постављања дијагнозе или веома спорим напредовањем болести. У мањем проценту случајева (приближно 10%), болест остаје ограничена на релапсно-ремитентни стадијум без транзиције у секундарно прогресивни облик. Оваква клиничка слика се означава као бенигни ток мултипле склерозе (53).

Клиничка процена и постављање дијагнозе бенигне форме мултипле склерозе могући су тек након дугогодишњег праћења, будући да се у раној фази болести не може поуздано предвидети да ли ће доћи до развоја прогресивног тока или ће обољење остати блажег интензитета. Тек након периода од приближно 15 до 20 година постоји релативно висока вероватноћа да се болест класификује као бенигна варијанта (53).

У клиничкој пракси, релапсно-ремитентни облик (РРМС) јавља се код 80-90% пацијената (50-52).

Око 80–90% нелечених пацијената прелази у секундарно прогресивни облик болести (СПМС) након краћег или дужег временског периода. Само мали број пацијената (око 10%) остаје у релапсном или бенижном облику мултипле склерозе (50-52).

Око 10–15% оболелих има примарно прогресивни облик болести (ППМС), док око 5% пацијената показује релапсно прогресивни облик (50-52).

### **1.2.6. Процена оштећења болесника са МС**

Степен инвалидности код пацијената са мултиплом склерозом процењује се помоћу стандардизованих скала оштећења (55), од којих је најпознатија Куртцкеова скала (енг. Kurtzke Expanded Disability Status Scale - EDSS).

Тако, EDSS резултат који је у распону 1.0 - 4.5 одговара оболелима од мултипле склерозе који могу самостално да се крећу.

EDSS резултат који је у распону 5.0 - 9.5 одговора указује на озбиљније поремећаје у кретању.

Ова скала омогућава процену степена неуролошког оштећења кроз осам функционалних домена (55):

- možдано стабло,
- пирамидални систем (вољна моторика),

- церебеларне функције,
- сензорни систем,
- визуелне функције,
- когнитивне способности,
- функције сфинктера,
- остале неуролошке манифестације.

### 1.2.7. Етиологија болести

Иако, и након вишедеценијских истраживања, узрок настанка мултипле склерозе није у потпуности разјашњен, најприхватљивија теорија у научним круговима говори да у основи мултипле склерозе лежи неадекватно усмерен имунолошки одговор, којим се као мета препознају структуре мијелина. Развој овакве реакције условљен је генетичком подложношћу, али и деловањем спољашњих фактора чија је природа још увек недовољно разјашњена (27, 28). У настојању да се објасни сложена патогенеза ове болести, формулисан је низ теоријских модела који повезују клиничка запажања са налазима експерименталних и епидемиолошких истраживања.

Савремена истраживања указују на то да је мултипла склероза резултат мултифакторске етиологије, у којој се генетичка предиспозиција испољава тек у интеракцији са специфичним утицајима из животне средине. На тај начин, болест се не посматра као последица изолованог узрока, већ као исход комплексне динамике између наследних чинилаца и спољашњих фактора, чија природа и даље остаје предмет интензивних научних испитивања (29–32).

Постоје три основна типа фактора који могу утицати на настанак МС:

- наследни фактори
- запаљенски фактори
- незаразни фактори

### 1.2.7.1. Наследни фактор настанка мултипле склерозе

Мултипла склероза се не класификује као наследна болест у ужем смислу, међутим бројна истраживања показују постојање генетичке предиспозиције која утиче на ризик од обољевања. У популацијама где постоји блиска сродничка веза са оболелим лицем, ризик од развоја болести процењује се на око 1–3%, што је статистички значајно више у односу на општу популацију. Посебно је изражен код најближих сродника, као што су браћа и сестре, родитељи и потомци, што указује на значај наследних фактора у патогенези мултипле склерозе, иако они сами по себи нису довољни за појаву болести (56).

Ризик од развоја мултипле склерозе код једнојајчаних близанаца процењује се на око 30%, док је код двојајчаних близанаца око 4%, с тим да је нешто нижи уколико је један од њих женског пола (57).

Непотпуна конкордантност код једнојајчаних близанаца недвосмислено указује да етиологија болести није искључиво генетски условљена. Ово упућује на постојање генетичке предиспозиције која је под контролом већег броја гена, али и на значајну улогу еколошких фактора у процесу настанка болести. Додатна запажања показују да је ризик од обољевања највећи међу рођеном браћом и сестрама, док је у потомству оболелих особа ова вероватноћа знатно мања, што додатно подржава концепт мултифакторске патогенезе мултипле склерозе (57).

Генетички фактори имају значајну улогу у развоју мултипле склерозе, а најубедљивији докази односе се на варијације у оквиру људског леукоцитног антигена (HLA), смештеног на хромозому 6 унутар главног хистокомпатибилног комплекса (MHC). Показано је да специфичне комбинације ових гена утичу на повећање вероватноће обољевања. Најјаснија потврда ове повезаности јесте учестала експресија одређених антигена класе II MHC у лезијама код пацијената са MC, при чему су DR15 и DQ6 препознати као најзначајнији (56).

Истовремено, утврђено је да неки гени, попут HLA-C554 и HLA-DRB1\*11, могу имати протективни ефекат и умањивати ризик од обољевања (33).

Савремене популационо-генетичке анализе додатно су указале на постојање више, за сада недовољно разграничених, генских локуса (приближно 8–10) који представљају потенцијалне кандидате у патогенези мултипле склерозе, што потврђује комплексност њене генетичке основе (33).

Комбинујући 16 гена који су до сада највише повезани са MC (CD58, RGS1, CXCR4, IL12A, IL7R, PTGER4, HLA B, HLA DRB1, OLIG3/TNFAIP3, IL2RA, ZMIZ1, CD6, TNFRSF1A, MPHOSPH9, CLEC16A, IRF8) са познатим факторима из околине, могуће је са умереном тачношћу дати прогнозу за евентуални развој MC (58).

Упркос значајном напретку у области молекуларне генетике, доступна истраживања још увек не омогућавају поуздано предвиђање нити појаве нити клиничког тока мултипле склерозе. Сматра се да генетичка основа болести није резултат деловања једног појединачног гена, већ комплексне интеракције већег броја

чинилица који повећавају индивидуалну подложност. Поред тога, претпоставља се постојање и одређених гена који могу испољити заштитно дејство, што додатно усложњава разумевање етиологије (29–32).

Интеграцијом имунолошких, епидемиолошких и генетичких налаза развијена је теорија према којој излагање генетички предиспонираних појединаца факторима спољашње средине, нарочито током осетљивих развојних периода као што је детињство, може довести до каснијег развоја имунопосредоване инфламаторне демиелинизације. Посебан значај у овом контексту приписује се честим вирусним инфекцијама у раном животном добу, које могу деловати као покретачи патолошког имунолошког одговора (33).

### 1.2.7.2. Запаљенски фактори настанка МС

Генетичка предиспозиција може објаснити само ограничени део епидемиолошких разлика у учесталости мултипле склерозе, као што је повећана појава болести у појединим породицама или постепено смањивање ризика код удаљенијих сродника. Међутим, она не пружа адекватно објашњење за појаву МС у другим околностима, попут промена ризика које се запажају код миграција у раном детињству (30).

Због тога је све присутнија теорија да је МС аутоимуна болест у којој имунолошки систем, под утицајем одређених фактора средине, покреће напад на сопствено ткиво, пре свега на мијелин (59, 60).

У овом контексту развијене су различите хипотезе:

Хигијенска хипотеза претпоставља да изложеност различитим патогенима у детињству код предиспонираних особа може стимулирати аутоимуни одговор, који се касније испољава као повећан ризик од МС (30).

С друге стране, хипотеза преваленце указује да је присуство специфичних микроорганизама у одређеним географским регионима повезано са већом учесталошћу болести, при чему неке инфекције могу дугорочно перзистирати и тек после више година довести до демиелинизације (30).

Бројни вируси доведени су у везу са МС. У ликвору већине оболелих налазе се олигоклонални тракови, који упућују на хроничну вирусну инфекцију, а експерименталне студије показале су да уношење вируса код животиња може изазвати демиелинизацију (61).

Међу потенцијалним узрочницима разматрају се херпес вируси, укључујући вирус варицела-зостер, затим људски ендегени ретровируси и бактерија *Chlamydia pneumoniae*, позната као изазивач пнеумоније (60–65).

Посебан значај придаје се Епштајн-Баровом вирусу (EBV), за који епидемиолошке и лабораторијске студије (66–69) доследно показују повезаност са повећаним ризиком за развој МС.

Механизми који се у овом контексту наводе укључују молекуларну мимикрију између вирусних и ћелијских протеина (70), као и акумулацију Б-ћелија инфицираних EBV-ом у хроничним лезијама мозга (71).

Ипак, упркос бројним и софистицираним методама за детекцију вирусних агенаса, до сада није поуздано утврђено да било који од њих представља главни узрок MS. Стога се све више пажње посвећује и другим факторима из окружења који могу деловати као окидачи болести, као што су недовољна изложеност сунчевој светлости, дефицит витамина D и навика пушења (72, 73).

### 1.2.7.3. Незапаљенски фактори настанка MS

Учесталост мултипле склерозе већа је код особа које живе у географским областима удаљеним од екватора, што се доводи у везу са мањим излагањем сунчевој светлости и последично смањеном синтезом витамина D (74). Недовољна синтеза и унос овог витамина представљају кључне биолошке факторе који могу повећати ризик од развоја болести код особа са ограниченим боравком на сунцу.

Поред тога, установљена је повећана вероватноћа појаве мултипле склерозе код пацијената који већ болују од других аутоимуних поремећаја, као што су обољења штитне жлезде (нпр. хипертиреоза), дијабетес типа I или хроничне инфламаторне болести црева (улцерозни колитис, Кронова болест), што указује на заједничке механизме имунске дисрегулације (32).

Што се тиче трудноће, клиничка искуства показују да присуство мултипле склерозе није повезано са повећаним ризиком од акушерских компликација. Стопа превремених порођаја, рођења недоношчади, конгениталних малформација и ране смртности новорођенчади не разликује се значајно од оне у општој популацији, што указује да болест не утиче директно на ток гестације (37).

### 1.2.8. Лечење мултипле склерозе

Мултипла склероза је обољење чији се узрок не зна, што отежава третирање саме болести, те одређивање адекватне терапије. Упркос чињеници да каузални лек још увек није доступан, развијени су бројни медикаментни приступи који омогућавају модулацију тока болести. Ови лекови доприносе бржем опоравку након релапса, ублажавању клиничких симптома и одлагању прогресије инвалидитета. Применом различитих терапијских комбинација постиже се побољшање функционалних способности и укупног квалитета живота оболелих од мултипле склерозе (75).

Пошто се MS различито испољава код сваког болесника, као и у различитим фазама болести, лечење симптома мора бити индивидуализовано. Важно је пажљиво праћење током терапије како би се спречио развој дегенеративне фазе, која знатно отежава лечење (76). Неки пацијенти могу живети и без терапије, у зависности од карактеристика болести.

Поједини лекови, попут кортикостероида, могу имати озбиљне нежељене ефекте. Присуство спонтаних ремисија отежава процену ефекта терапије, али захваљујући

магнетној резонанцији могуће је пратити развој лезија и прилагодити лечење. Дуго је стандардна терапија укључивала коришћење стероида као противзапаљенских лекова (77).

Један од значајних лекова у лечењу МС је бета интерферон (78). Он смањује учесталост релапса и успорава прогресију болести. Када до релапса ипак дође, он је најчешће краћег трајања и блажег клиничког тока. Налази магнетне резонанце указују да примена бета-интерферона доводи до смањења броја лезија у централном нервном систему. Поред тога, у току су бројна клиничка испитивања нових фармаколошких агенаса са потенцијалом да додатно унапреде лечење мултипле склерозе (78, 79).

### 1.2.8.1. Лекови који се примењују у терапији МС

Лекови и терапијске методе у лечењу мултипле склерозе (78-86) се деле у неколико група:

- Лекови у акутној фази (релапс)
- Имуномодулацијски лекови
- Симптоматски лекови

#### **Лекови у акутној фази (релапс):**

Примењују се током погоршања болести ради бржег санирања релапса.

Лекови у акутној фази МС (78-86):

1. Кортикостероиди – најчешће се дају у кратким курсевима како би смањили упалу и скратили време трајања релапса.
2. Плазмафереза – користи се у тежим случајевима када кортикостероиди нису ефикасни; ова метода уклања одређене компоненте крви које могу учествовати у оштећењу ткива.

#### **Имуномодулацијски лекови:**

Укључују се након акутне фазе, за спречавање даљег развоја болести и прогресије, те смањење учесталости и јачине релапса. За имуномодулацијску терапију користе се:

1. Бета интерферони – смањују учесталост и тежину релапса и успоравају прогресију болести.
2. Глатирамер ацетат – делује тако што модулише имунски систем, смањујући напад на мијелин.

3. Новије терапије – као што су моноклонска антитела (нпр. оцелизумаб), орални лекови (нпр. финголимод), које имају другачији механизам деловања и често бољи ефекат на прогресију болести.

#### **Симптоматски лекови:**

Ублажавају симптоме који смањују квалитет живота, као што су укоченост, трнци, проблеми са мокраћном бешиком и столицом.

Ту спадају (87, 88):

1. Миорелаксанти (нпр. баклофен) за ублажавање спазма и укочености.
2. Антikonвулзиви за неуропатске болове.
3. Лекови за контролу уринарних и гастроинтестиналних проблема.
4. Природни суплементи - Карнозин је један од природних суплемената који се све више истражује, а користи се због повећања снаге, смањења спазма, побољшања вида и моторике без нежељених ефеката.

#### **Терапијске мере за симптоме МС:**

- Физикална терапија
- Говорна терапија
- Радна терапија
- Психотерапија
- Лекови
- Хируршке мере

**Циљ симптоматске терапије** јесте превенција озбиљних компликација као што су (88):

- Упала плућа
- Плућна емболија
- Тромбоемболија
- Остеопороза
- Декубитус (зарастање рана услед дуготрајног лежања)
- Контрактуре (скраћивање мишића или тетива)
- Инфекције мокраћног система
- Дехидрација организма

### 1.2.8.2. Прогнозе тока болести

На самом почетку болести, прогнозирање даљег тока МС је веома тешко, што може изазвати осећај неизвесности и депресије код оболелих. Међутим, новија епидемиолошка истраживања су показала много оптимистичније резултате.

Једна значајна студија из Минхена пратила је 1.059 пацијената и користила појединачне профиле ризика засноване на више фактора. Анализом параметара као што су развијање болести, степен инвалидности (Disability Status Scale), трајање обољења, фреквентност релапса, старост пацијената и моменту почетка првих симптома, утврђено је да мултипла склероза у великом броју случајева не испољава онако тежак ток како се некада сматрало. Ови резултати указују да се клиничка слика и степен инвалидности међу пацијентима значајно разликују, што омогућава боље планирање терапије и реалнију прогнозу у односу на раније схватање о искључиво прогресивној и тешко инвалидизирајућој природи болести (89, 90).

Фактори који утичу на прогнозу МС:

- Врста болести (рецидивно-ремитентна, прогресивна и сл.)
- Индивидуалне разлике организма – сваки болесник има свој јединствени ток болести.
- Пол – прогноза може варирати између мушкараца и жена.
- Старост у моменту појаве болести – млађи пацијенти често имају другачији ток болести.
- Први знаци и симптоми – њихова тежина и карактеристике могу указивати на будући ток.
- Степен инвалидности након почетног периода болести.

Мултипла склероза је хронично обољење које се развија и напредује током више деценија. Подаци показују да у просеку протекне око 30 година од појаве првих симптома до смртог исхода (92).

Просечно очекивано трајање живота особа са МС је око 50 година, али значајан број оболелих – скоро 40% – доживљава и седму деценију живота (92). Већина смртних случајева (приближно две трећине) повезана је са компликацијама болести, као што су инфекције, проблеми са дисањем и друге последице дуготрајне инвалидности (92).

Ови подаци указују да иако МС значајно утиче на квалитет и дужину живота, постоји значајна варијабилност у прогнозама пацијената.

Инфекције и друге здравствене компликације често знатно повећавају психолошки стрес код пацијената са МС (92).

Иако већина оболелих на крају губи способност ходања, око 90% оболелих не губи ту способност чак ни десет година након почетка болести, док 75% њих ни након 15 година (93).

### 1.2.8.3. Нова сазнања у истраживањима и терапији МС

Током протеклих деценија дошло се до занимљивих сазнања о могућим узроцима настанка мултипле склерозе, те одређених терапијских поступака који би могли бити комплементарни са већ постојећим третманима. О томе нешто више у наставку.

#### 1.2.8.3.1. Хронична цереброспинална венска инсуфицијенција (CCSVI)

Истраживања о могућој васкуларној природи мултипле склерозе имају дугу историју. Још давне 1863. године, др Е. Ринтфлајш је током обдукције приметио да се у демиелинизационим жариштима мозга голим оком виде мали крвни судови испуњени крвљу, што је указивало на могућу улогу васкуларних промена у настанку болести (93).

Неколико деценија касније, 1937. године, др Т. Ц. Путман је у својој студији Evidence of vascular occlusion in multiple sclerosis изнео претпоставку да тромбоза ситних вена у оштећеном нервном ткиву може бити један од механизма који доводи до развоја МС.

Теорија је додатно еволуирала 1973. године на Универзитету у Инсбруку, где је др Алфонс Шелинг започео истраживање индивидуалних разлика у венској дренажи лобање. Осам година касније, 1981., он је код пацијената са МС уочио значајно смањење одлива крви из лобање, што је довело до формирања концепта хроничне цереброспиналне венске инсуфицијенције (CCSVI) као потенцијалног узрока болести (95).

У августу 2010. године, Америчко и Канадско друштво за интервентну радиологију објавило је званичну подршку клиничким испитивањима безбедности и ефикасности интервенција усмерених на лечење CCSVI у контексту МС (96).

Последњих година све већу пажњу изазивају истраживања професора Паола Замбонија из Фераре (Италија) и др Живадинова из Бафала САД, који су указали на потенцијалну повезаност CCSVI (eng. Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency) и мултипле склерозе (97). Према њиховој теорији, код CCSVI долази до отежаног одлива венске крви из мозга и кичмене мождине ка срцу, што узрокује локализовани застој у циркулацији и може допринети настанку болести. Овакав застој обично настаје због стенозе (сужења), хипоплазије (неразвијености) или тромбозе вене југуларис или вене азигос – главних путева за одлив крви из централног нервног система. Претпоставља се да урођене или стечене промене у венском систему могу довести до накупљања крви у мозгу или продуженој мождини (98).

Такав поремећај одлива венске крви потенцијално може имати више последица (99–104):

- Застој у венском одливу из мозга проузрокује хипоксију, односно недостатак кисеоника у možданом ткиву. Такав метаболички дисбаланс постепено оштећује неуроне и њихове мијелинске омотаче, што би могло бити један од механизма који објашњавају настанак и напредовање мултипле склерозе.
- Друга пак теорија наводи да успорена циркулација не само да изазива хипоксију, већ доводи и до накупљања гвожђа у мозгу – као последица разградње еритроцита. Ово гвожђе (у облику хемосидерина) може покренути аутоимуни инфламаторни одговор који додатно оштећује мијелин.

Када се дијагностичким поступцима утврди стеноза вене југуларис или азигос, врши се интервенција позната као балон дилатација – минимално инвазиван поступак у којем се вена механички проширује (105). Поступак је безболан и пацијент је све време свестан. У неким случајевима користи се и постављање стента, али ова метода носи одређен ризик од настанка тромбозе због присуства страног тела у организму.

Флебографија (рентгенско снимање вена) са дилатацијом траје приближно 30 минута. Досадашња искуства са пацијентима који су подвргнути овој процедури показују могуће побољшање физичке функције, смањење мишићног спазма и нормализацију говора (105, 106).

#### **1.2.8.3.2. Хипербарична оксигенација у лечењу МС**

У последњих неколико година, све већу пажњу привлачи васкуларна теорија као једна од могућих основа за настанак мултипле склерозе. Према овој хипотези, МС може бити последица васкуларно-исхемијске болести крвних судова у мозгу, праћене оштећењем малих možданих судова и трансформацијом ендотелних ћелија ка фагоцитном облику деловања. Ове промене доводе до прекида континуитета посткапиларних венула, што узрокује настанак едема, смањено локално снабдевање крви и каснији имунолошки одговор (107).

Полазећи од ових запажања, истраживачи су закључили да оксидативни стрес и повећана липидна пероксидација, настали као последица исхемије, могу покренути демиелинизацијске процесе у централном нервном систему (108).

Имајући то у виду, почела је примена хипербаричне оксигенотерапије као могућег облика лечења МС. Ипак, ова метода наилази на различите ставове унутар медицинске заједнице – док је један део стручњака прихвата и користи, други је одбацује и доводи у питање њену ефикасност (109). Због тога се данас, и у Србији и у свету, интензивно спроводе истраживања у циљу процене стварних ефеката ове терапије (110).

Хипербарична оксигенотерапија, која подразумева примену кисеоника под повишеним притиском, има потенцијалне позитивне ефекте у лечењу МС јер:

- повећава оксигенацију ткива;
- ублажава имуни одговор организма;
- побољшава интегритет ендотела капилара, што доводи до смањења отока (антиедематозно дејство) и има изразито антиинфламаторно дејство;
- побољшава пролаз крви кроз крвно-моздану баријеру;
- значајно повећава производњу антиоксидативних ензима као што су каталаза и супероксид дисмутаза (SOD), у врло кратком периоду (108).

Резултати бројних студија показали су да је хипербарична терапија најефикаснија када се примени у раним фазама болести, нарочито код млађих пацијената (110). Након третмана у хипербаричним коморама, примећено је продужавање периода ремисије, смањење мишићних грчева и укупно побољшање општег стања, укључујући смањење степена инвалидности за више од два поена на ЕДСС скали (110).

Терапија се обично спроводи у хипербаричним коморама током једномесечних или вишемесечних циклуса. Прва серија третмана подразумева 20 једнодневних сеанси под притиском од 1,5 до 2,0 бара уз примену 100% медицинског кисеоника. Након тога следе одржавајуће терапије – серије од 5 до 8 третмана свака три месеца у наредних 12 до 18 месеци (110).

### **1.2.8.3. Замена плазме код болесника са МС**

Плазмафереза, или замена плазме, представља терапијску опцију која се обично примењује код приближно 10% пацијената са мултиплом склерозом, посебно у случајевима када не постоји задовољавајући одговор на терапију стероидима. Такође се користи и када је неопходно смањити дозу кортикостероида како би се избегле потенцијалне компликације услед њихове дуготрајне примене. Ова метода подразумева замену течног дела крви – плазме – у којој се налазе антитела за која се сматра да могу бити одговорна за напад на мијелин у нервним ћелијама (111–114).

### **1.3. Гилен-Бареов синдром (Sy. Guillain-Barré)**

Гилен-Бареов синдром представља неуролошки поремећај аутоимуног карактера у коме имуни систем грешком напада ткива сопственог периферног нервног система. Болест се може развити нагло, у року од неколико сати или дана, али се најчешће симптоми постепено појављују током неколико недеља. Максималан степен мишићне слабости обично се достиже у прве две недеље од појаве симптома, док чак 90% оболелих доживи највећи интензитет слабости унутар прве три недеље (115).

Главна мета аутоимуног одговора у Гилен-Бареовом синдрому је мијелински омотач који обавија периферне нерве (116). Ова структура има кључну улогу у убрзању и несметаном преносу електричних импулса кроз нерве, посебно на већим раздаљинама (нпр. од удова ка мозгу). Оштећењем или губитком мијелина, способност нерава да преносе сигнале се смањује или потпуно губи, што доводи до слабости мишића. Истовремено, мозак прима мање информација из тела, што утиче на способност осећаја додира, температуре и бола.

Тачан узрок настанка Гилен-Бареовог синдрома и даље није у потпуности разјашњен (115). У многим случајевима, болести претходи инфекција — што наводи на могућност да имуни систем, након таквог стимулуса, погрешно идентификује мијелин као страни ткиво. Поред тога, неки вируси могу оштетити механизме који омогућавају разликовање сопствених и страних ткива, што доводи до аутоимуне реакције.

Овај синдром може погодити особе било ког пола и узраста са подједнаком вероватноћом. У бројним случајевима, синдром се јавља неколико дана или недеља након инфекције, а могући окидачи могу бити и трудноћа, хируршки захвати или вакцинација (115).

Иако се симптоми болести појављују изненада, опоравак је често дуготрајан и спор. Приближно 30% оболелих и након три године осећа изванредан степен мишићне слабости, док код 3–5% пацијената може доћи до поновног појављивања симптома и годинама након иницијалне епизоде.

### 1.3.1. Симптоми Гилен-Бареовог синдрома

Први знаци овог обољења обухватају различите степене слабости у ногама и ти осећаји се некада шире у горњи део тела и руке. Најчешће се прво појављују следећи симптоми:

- мишићи се уопште не могу покретати;
- пацијент постаје готово паралисан;
- могу да постоје тешкоће дисања;
- мења се крвни притисак и пулс;
- пацијент не реагује на промене температуре, нпр. воде приликом туширања, па могу настати опекотине.

### 1.3.2. Дијагностиковање Гилен-Бареовог синдрома

Синдром је медицински назив за групу симптома и знакова који су присутни код болесника. Знаци и симптоми синдрома могу се од болесника да болесника знатно разликовати тако да је лекарима, у неким случајевима, тешко препознати овај синдром у најранијем стадијуму.

Поред Гилен-Бареовог синдрома, и неки други неуролошки поремећаји могу испољити сличне симптоме. Ипак, постоје одређени знаци и карактеристике који помажу у његовом разликовању од других стања, а то су (117):

- симптоми су присутни симетрично, односно на обе стране тела,
- симптоми се развијају нагло, у кратком временском периоду — најчешће у року од неколико дана,
- рефлекси су често смањени или у потпуности одсутни,
- у ликвору (цереброспиналној течности) се региструје повећана концентрација протеина, без истовременог пораста броја ћелија.

Међутим, за прецизно постављање дијагнозе неопходан је комплетан и детаљан неуролошки преглед који спроводи лекар специјалиста.

У дијагностичком поступку, значајну улогу има и анализа крви, посебно у циљу откривања аутоантитела. Такође, електромионеурографија (ЕМГ) представља важну дијагностичку методу — она открива смањену нервну спроводљивост и служи за процену степена оштећења, као и за постављање терапијске референтне тачке (117).

### 1.3.3. Лечење Гилен-Бареовог синдрома

С обзиром на сложеност Гилен-Бареовог синдрома и још увек непознате узроке његовог настанка, специфичан лек за ово обољење не постоји (117). Ипак, доступне терапијске мере могу ублажити симптоме и смањити интензитет болести. Лечење се углавном заснива на подршци организму током акутне фазе, док не дође до природног опоравка. У тежим случајевима, лечење подразумева боравак у јединици интензивне неге, укључујући и постављање пацијента на респиратор (апарат за вештачко дисање).

Када се код пацијента појаве знаци опоравка, започиње се са физикалном терапијом у циљу враћања моторичке функције и побољшања квалитета живота.

Многи оболели пролазе и кроз значајне психолошке промене. Честа је појава депресивности, раздражљивости и анксиозности, због чега је неопходна адекватна психолошка подршка и симптоматска терапија (117).

У тежим клиничким сликама примењују се плазмафереза (замена крвне плазме) и високе дозе интравенских имуноглобулина, који помажу у смањењу аутоимуне реакције организма (117).

Иако се синдром развија изненада, процес опоравка је обично спор и постепен. Истраживања показују да приближно 30% пацијената наставља да осећа мишићну слабост чак и три године након почетка болести, док се код 3–5% може поновити таква слабост и након више година од првог напада (117).

#### 1.4. Терапијска измена плазме у лечењу неуролошких поремећаја

Терапијска афереза је процедура којом се отклања онај део болесникове крви (плазма, неки њен састојак или крвне ћелије) који је патолошки измењен или у коме се налази „патогени супстрат“. У зависности од врсте издвојеног супстрата, терапијска афереза може бити терапијска измена плазме и цитафереза (118).

Терапијски аферезни поступци бележе сталан пораст у броју изведених процедура, а основни циљ им је да постигну смањење садржаја „патогена“ у циркулацији до нивоа који више неће неповољно утицати на ток болести (119).

Механизми повољног терапијских афереза могу бити постигнути мењањем односа антигена и антитела, модификацијом активности медијатора/моулатора инфламацијских процеса или имунског система, деблокирањем мононуклеусно-фагоцитног система, смањењем ексцесних количина крвних ћелија и побољшањем реолошких својстава крви, а понекад плацебо ефектом. Са друге стране, инфузијом нормалне хумане плазме – као заменика за отклоњен волумен, могуће је постићи надокнаду оног конституента плазме који је дефицитан, односно недостаје у болесниковој крви (120, 121).

Према највећем броју аутора у току ТИП потребно је уклонити плазму у количини 35 до 55 мл/кг телесне масе болесника (120, 122).

Протокол терапијске измене плазме је различит и у зависности од врсте болести и стања у коме се налази болесник. Много је болести које се могу третирати терапијском изменом плазме и до данас њихов број није дефинитивно закључен (123, 124).

Евидентирано је више од 150 поремећаја код којих се примењује ТИП иако нису свуда постигнути једнаки терапијски ефекти (125).

Приступ треба да је индивидуалан и потребно је пратити стање болесника, па уколико после класичне терапије нема помака, укључити ТИП када за то постоје базични критеријуми (126).

Последњих година је све више истраживања која испитују ефикасност употребе ТИП-а код неуролошких поремећаја. Иако је већина података неусаглашена запажа се мишљење да ТИП може бити повезан са побољшањем клиничке слике и смањењем појаве компликација, поготово код неуролошких болести са аутоимунском патогenezом (126-130). У нашој земљи, међутим, није било оваквих студија.

Због свега наведеног сматрамо да је оправдано испитати ефикасност терапијске измене плазме код неуролошких пацијената, који су већ исцрпили остале терапијске модалитете, односно код којих је ТИП последња терапијска опција.

## II ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

### 2.1. Генерални циљ испитивања

У складу са претходним, главни циљ овог рада је утврдити да ли постоји побољшање код неуролошких пацијената након примењене терапијске измене плазме, онда када пацијенти у погоршању нису одреаговали адекватно на стандардну пулсну кортиостероидну терапију, и онда када је ТИП једина терапијска опција.

### 2.2. Специфични циљеви испитивања

Постоји неколико специфичних циљева:

1. Испитати да ли постоји клиничко побољшање код неуролошких пацијената након терапијске измене плазме.
2. Испитати лабораторијске анализе (комплетну крвну слику, хемостазни статус и параметре посматрања специфичне за одређене болести).
3. Анализирати параметре који се прате код терапијске измене плазме како би се и они упоредили са клиничким исходом ТИП-а. Ти параметри су приступ (периферна вена или централни венски катетер), количина уклоњене плазме, количина супституције, количина процесуиране крви, количина утрошеног антикоагуланса, биланс течности, волумен измењене плазме, време трајања процедуре и на крају сам успех процедуре.

### 2.3. Хипотезе

У ово истраживање кренуло се са следећим претпоставкама:

1. Постоји значајно клиничко побољшање код неуролошких пацијената након терапијске измене плазме.
2. Најбољи терапијски учинак се показује код неуролошких пацијената код којих је несметано спроведено 5 циклуса терапијске измене плазме.
3. Старост пацијената има значајан утицај на позитиван исход процедуре.
4. Већа количина уклоњене плазме на почетку процедуре има значајан утицај на њен позитиван исход.

5. Ниже почетне вредности хематокрита имају значајан утицај на позитиван исход процедуре.
6. Сама процедура, поред главног циља, има позитиван утицај на побољшање вредности лабораторије.
7. Са понављањем циклуса процедуре значајно се смањује време потребно за спровођење саме процедуре.
8. Вредност хематокрита на почетку процедуре има највећи утицај на предвиђање позитивног исхода процедуре.
9. Ниво креатинина на пријему пацијента има утицај на повећање вредности параметара процедуре (дужина трајања, количина уклоњене плазме итд.).

## III МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА

### 3.1. Врста студије

Истраживање је дизајнирано као клиничка уницентрична ретроспективна студија.

### 3.2. Популација која се истражује

У овом истраживању учествовало је 22 пацијента који су били хоспитализовани на Клиници за неурологију Универзитетског клиничког центра у Крагујевцу, а који су се лечили од једног од следећих обољења:

- Мијастеније гравис (lat. *Myastenia gravis*)
- Мултипле склерозе (lat. *Sclerosis multiplex*)
- Гилен-Бареовог синдрома (fr. *Sy. Guillain-Barré*)

Пре отпочињања студије обезбедило се одобрење Етичке комисије бр. 01/23-130 од 10. 04. 2023. године, Универзитетски клинички центар Крагујевац. Поступање са испитаницима се одвијало у складу са начелима етичности (Хелсиншка декларација) и принципима добре клиничке праксе. Од сваког испитаника се обезбедио писани пристанак за укључење у истраживање.

### 3.3. Критеријуми за укључење у студију

За укључење у студију водили смо се следећим критеријумима:

- 1) хоспитализација на Клиници за Неурологију
- 2) дијагностикован неуролошки поремећај
- 3) утврђена неефикасност пулсне кортикостероидне терапије
- 4) старост (19-70 година)
- 5) одсуство раније примењеног ТИП

Анализа података је спроведена у Служби за снабдевање крви и крвним производима Клиничког центра Крагујевац. Анализирале су се историје болести свих пацијената код којих је рађена терапијска измена плазме у периоду од децембра 2019. до децембра 2022. године. У овину историја болести у обзир се узимала дијагноза, лабораторијске анализе, параметри у оквиру процедуре ТИП и коначан исход терапијске измене плазме.

### 3.4. Апаратура за спровођење ТИП-а

За терапијску измену плазме користи се апарат SpectraOptia® аферезни систем. SpectraOptia® аферезни систем је сепаратор за крвне компоненте који се може користити за извођење терапијских афереза, колекције ћелија и процедуре обраде ћелија.

Сама доступност процедура варира од државе до државе. Нема познатих контраиндикација за употребу SpectraOptia® аферезног система осим оних у вези са инфундирањем раствора и супституционих течности како захтева аферезна процедура, као и оних у вези са свим врстама аутоматизованих аферезних система (128).

### 3.5. Варијабле које се мере у студији

Варијабле које се мере у студији су следеће:

- 1) Аускултација срца, плућа, мерење притиска, налаз ЕКГ-а, палпација абдомена и преглед екстремитета
- 2) Лабораторијске анализе (комплетна крвна слика, РТ, INR, аРТТ, фибриноген, AST, ALT, ниво албумина,  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ , CRP)
- 3) Параметри који се прате у терапијској измени плазме:
  - а) приступ (периферна вена или централни венски катетер),
  - б) количина уклоњене плазме,
  - в) количина супституције,
  - г) количина процесуиране крви,
  - д) количина утрошеног антикоагуланса,
  - ђ) биланс течности,
  - е) волумен измењене плазме,
  - ж) време трајања процедуре
  - з) коначан исход ТИП-а - успешност процедуре

### 3.6. **Снага студије и величина узорка**

Прорачун укупног узорка је заснован на резултатима претходно објављене студије сличног ретроспективног дизајна (129). За прорачун је коришћен Т-тест за везани узорак, двоструко, уз претпоставку алфа грешке од 0,05 и снаге студије 0,8 (бета грешка 0,2) и уз коришћење одговарајућег рачунарског програма (130). Узимањем у обзир варијабли наведене студије као и специфичност саме процедуре ТИП, те броја неуролошких пацијената погодних за ТИП, укупан број испитаника је прорачунат на најмање 20.

### 3.7. **Очекивани резултати и значај студије**

С обзиром да аферезни поступци бележе сталан пораст у броју изведених процедура код неуролошких пацијената, очекивани резултати би требало да укажу на све користи које ова процедура као терапија може донети, али и на споредне ефекте које се дешавају или се могу десити код ових пацијената.

Повољан ефекат лечења се манифестује повратком ослабљених рефлекса, нормализовањем моторних функција, ишчезавањем дисфункције говора и гутања, уз позитиван налаз одређених параклиничких тестова.

Ово је пионирска студија на нашим просторима чији би резултати могли да буду одлична основа за даљи истраживачки рад.

### 3.8. **Статистичка обрада података**

Статистичка обрада података урађена је у програму IBMSPSSStatisticsv.23.

Подаци су најпре приказани дескриптивно. Нумеричке променљиве представљене су путем минималне и максималне вредности, те средње вредности и стандардне девијације, а графички помоћу хистограма. Категоријске променљиве приказане су вредностима апсолутних и релативних учесталости, док су графички представљене кружним и стубичастим дијаграмом. За приказ кретања параметара процедуре током циклуса коришћен је линијски графикон.

За проверу нормалности расподеле података коришћен је Шапиро-Вилков тест нормалности и у складу са добијеним резултатима одабрани су тестови значајности којим се анализирао утицај осталих променљивих на исход процедуре.

За анализу утицаја категоријских променљивих на исход процедуре коришћен је хи-квадрат тест за нормалност. Статистички значајни резултати приказани су и графички коришћењем стубичастог кластер графикона.

За анализу утицаја нумеричких променљивих на исход процедуре коришћен је Студентов Т тест независних узорака или Ман-Витнијев У тест, у зависности од тога да ли подаци прате нормалну расподелу или не. Статистички значајни резултати приказани су и графички коришћењем стубичастог графикона.

За анализу вредности лабораторије пре и после процедуре, као и за анализу параметара процедуре између првог и петог циклуса, коришћени су Студентов Т-тест за упарене узорке или, у случају одступања од нормалне расподеле, Вилкоксонов тест. Статистички значајни резултати приказани су и графички коришћењем стубичастог или правоугаоног графикона.

За анализу утицаја појединих променљивих на исход процедуре коришћен је метод бинарне логистички регресије, и на овај начин одређена је променљива која има највећи јединствени утицај на исход процедуре.

За анализу између параметара процедуре и лабораторијских вредности испитаника на почетку, примењени су методи линеарне корелације и регресије. При томе су тумачене вредности Пирсоновог и Спирмановог коефицијента корелације, у зависности од тога да ли су подаци испуњавали услов нормалне расподеле. Статистички значајни резултати приказани се коришћењем дијаграма растурања.

Резултати су сматрани статистички значајним уколико је  $p$  вредност била мања или једнака 0,05.

## IV РЕЗУЛТАТИ

### 4.1. Социо-демографске карактеристике

У овом истраживању учествовало је 22 пацијента који су били хоспитализовани на Клиници за неурологију Универзитетског клиничког центра у Крагујевцу, а који су се лечили од једног од следећих обољења:

- Мијастеније гравис (lat. *Myastenia gravis*)
- Мултипле склерозе (lat. *Sclerosis multiplex*)
- Гилен-Бареовог синдрома (fr. *Sy. Guillain-Barré*)

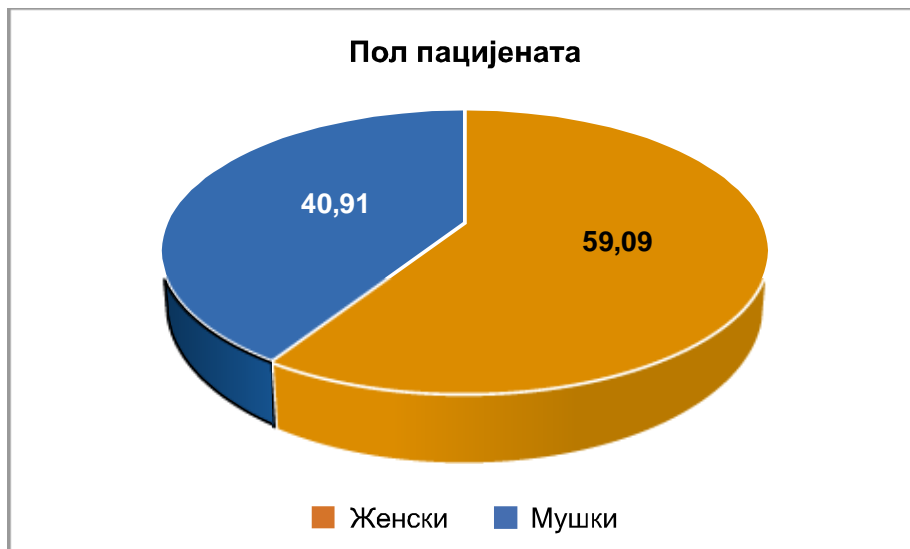
Пол, крвна група и дијагноза пацијената приказане су коришћењем апсолутне и релативне учесталости и ти резултати су приказани у Табели 1. Од укупног броја испитаника било је 9 (40.91%) мушкараца и 13 (59.09%) жена (Графикон 1). Пацијенти су били старости од 19 до 70 година, при чему је просечна старост износила  $43,09 \pm 14,54$  година (Графикон 2). Најзаступљенији су били испитаници А<sup>+</sup> крвном групом (50 %), док је најмање било пацијената са 0<sup>-</sup> крвном групом (4.55%) (Графикон 3). Код половине пацијента постављена је дијагноза Мултипле склерозе, док је 18.18 % имало дијагнозу Мијастеније гравис, а 31.82 % Гилен-Бареовог синдрома (Графикон 4).

Табела 1.

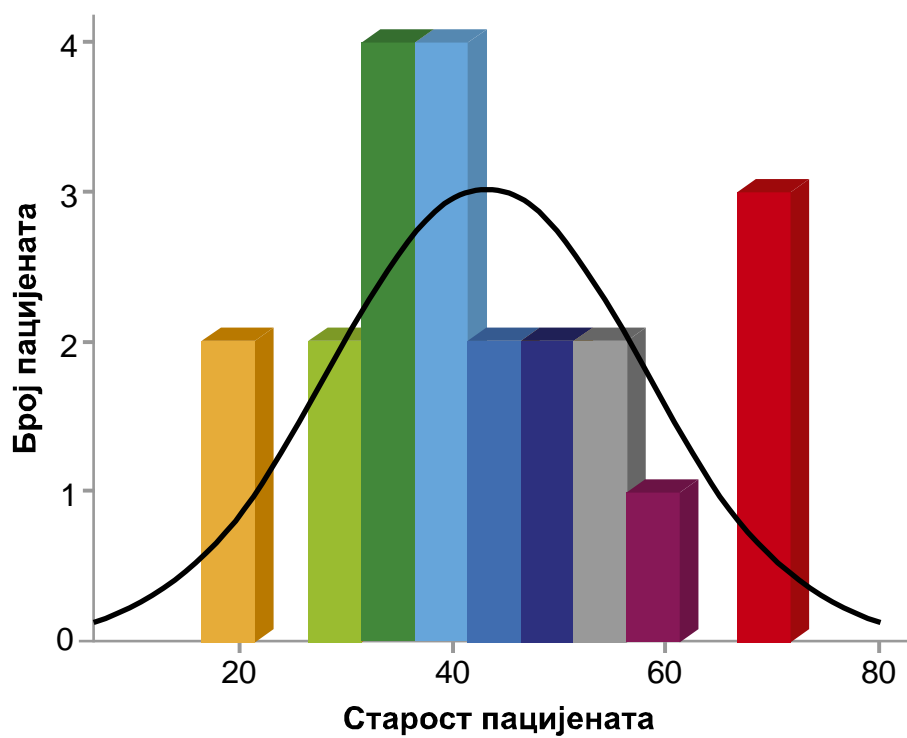
Променљива	Одговор	Број пацијената	Процент пацијената
Пол	Женски	13	59,09%
	Мушки	9	40,91%
Крвна група	О+	8	36,36%
	А+	11	50,00%
	Б+	2	9,09%
	О-	1	4,55%
Дијагноза	Myastenia Gravis	4	18,18%
	Sclerosis Multiplex	11	50,00%
	Sy. Guillain-Barre	7	31,82%

Табела 1. Социо-демографске карактеристике

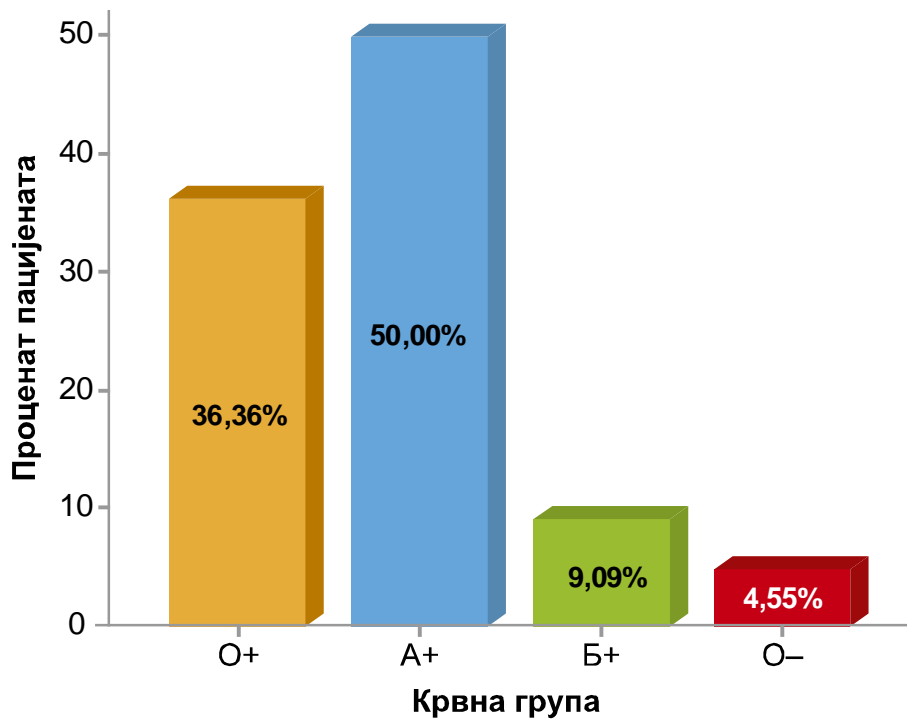
Графички приказ дат је на Графиконима 1-4.



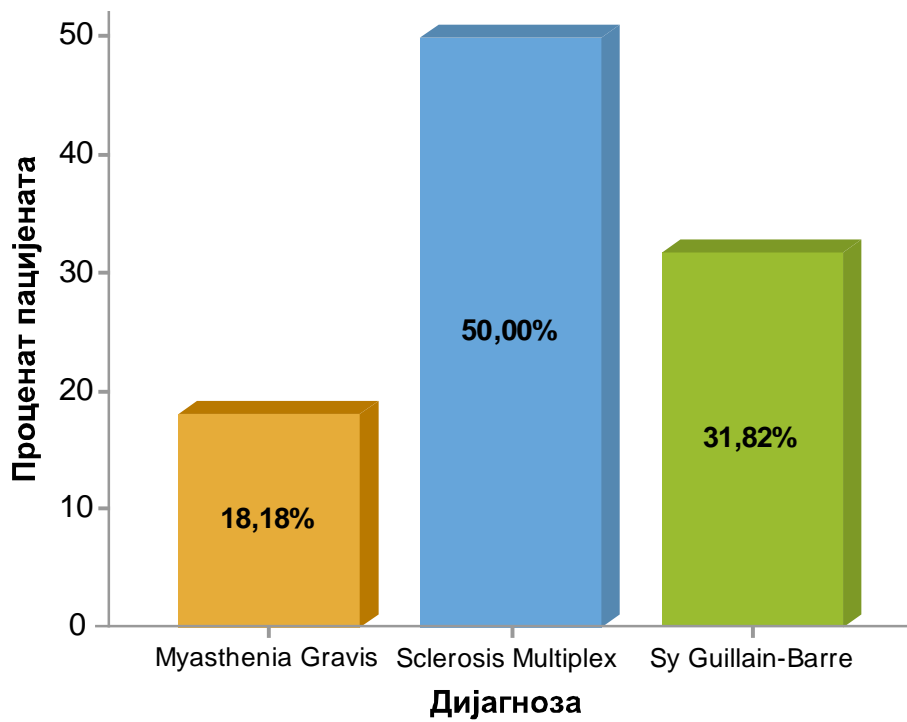
Графикон 1.



Графикон 2.



Графикон 3.



Графикон 4.

#### 4.2. Дескриптивна статистичка анализа

Дескриптивна статистичка анализа спроведена је приказивањем минималних и максималних вредности, те средње вредности и стандардне девијације, тј, одступања. Резултати ове анализе приказани су у Табелама 2 и 3.

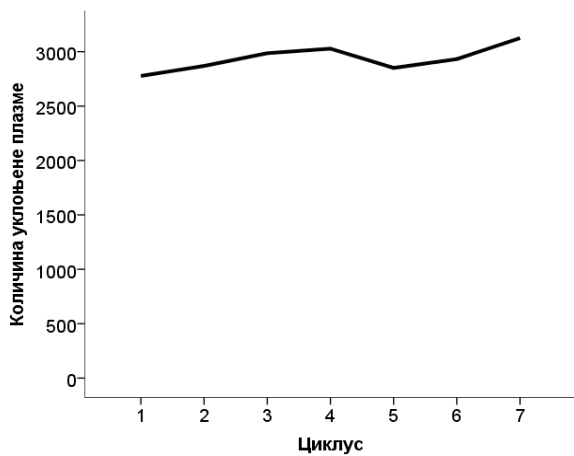
Табела 2.

ПАРАМЕТРИ ПРОЦЕДУРЕ	Циклус						
	1	2	3	4	5	6	7
Количина уклоњене плазме	2777,14	2869,14	2986,06	3027,81	2851,00	2932,25	3125,00
Супституција албумина %	2485,86	2560,00	2504,33	2543,00	2641,93	2778,50	2985,00
Процесуирано крви (мл)	6002,00	6204,62	5916,11	5726,63	5393,21	5501,00	5498,00
АЦД	427,32	449,05	417,56	389,69	417,50	406,75	393,00
Биланс течности	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Волумен измењене плазме	0,995	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Трајање процедуре	93,18	94,24	92,17	91,06	86,79	84,00	72,00

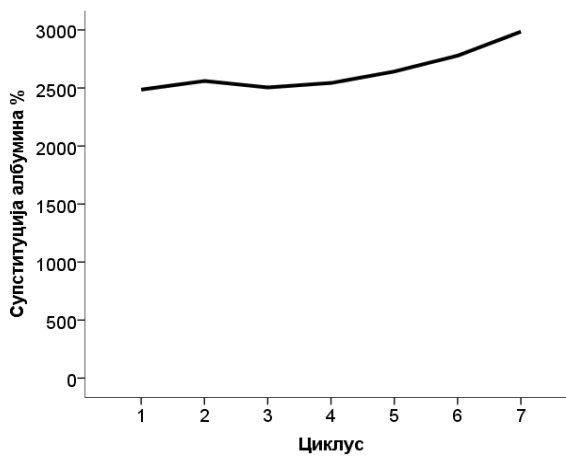
Табела 3.

ЛАБОРАТОРИЈА	Почетак		Крај	
	Min-Max	M±SD	Min-Max	M±SD
Леукоцити	3,70-20,40	8,94±4,30	4,60-28,30	10,60±5,85
Еритроцити	2,93-6,40	4,56±0,67	2,25-4,87	3,99±0,68
Хемоглобин	95-165	129,91±19,17	60-149	115,64±23,65
Хематокрит	0,32-0,52	0,40±0,05	0,25-0,43	0,35±0,05
МЦВ	65,20-107,80	88,53±7,76	64,50-109,70	86,96±9,36
МЦХ	20,60-35,20	29,50±3,03	20,60-34,20	29,04±3,15
МЦХЦ	313-361	332,82±12,48	287-354	327,32±15,91
Тромбоцити	138-402	240,95±72,82	48-364	197,23±73,54
ПТ	11,20-17,20	13,27±1,54	11,60-19,20	14,25±2,17
АПТТ	22,40-55,40	29,87±7,96	23,00-38,90	29,15±4,34
Фибриноген	1,24-5,48	2,85±0,97	1,20-5,60	2,38±0,98
Глукоза	4,10-12,50	5,95±2,36	4,10-16,30	6,44±2,67
Уреа	2,70-10,40	6,05±2,34	2,60-11,60	5,05±2,37
Креатинин	46-102	67,27±14,50	41-98	65,91±17,40
ЛГФ	60-140	98,73±20,46	71-139	100,91±21,81
Укупни протеини	44-70	60,36±6,82	40-61	52,05±5,96
Албумин	26-49	38,59±5,40	27-48	37,91±4,41
АСТ	9-127	33,18±26,69	9-152	33,59±33,29
АЛТ	13-362	53,23±71,02	9-156	45,18±40,60
Калијум	3,40-4,60	4,06±0,32	3,10-4,50	3,85±0,44
Натријум	137-148	139,91±2,65	125-144	138,55±5,19
Калцијум	2,03-2,50	2,27±0,11	1,30-2,50	2,12±0,25
Фосфор	0,80-1,70	1,20±0,30	0,20-1,90	1,10±0,37
Магнезијум	0,60-1,70	0,94±0,24	0,30-1,30	0,84±0,20
ЦРП	0,10-45,40	6,48±11,04	0,60-161,80	14,14±33,79

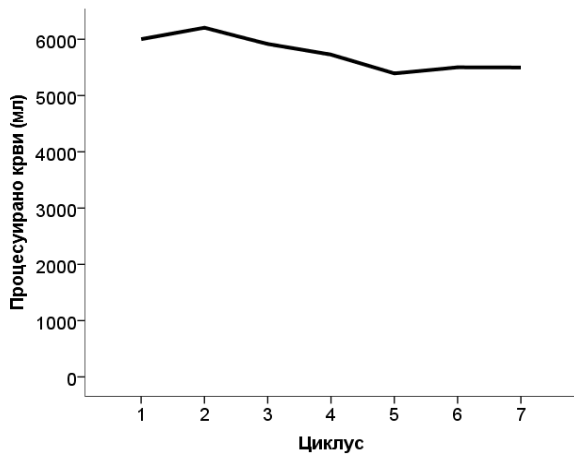
Графички приказ дат је на Графиконима 5-10.



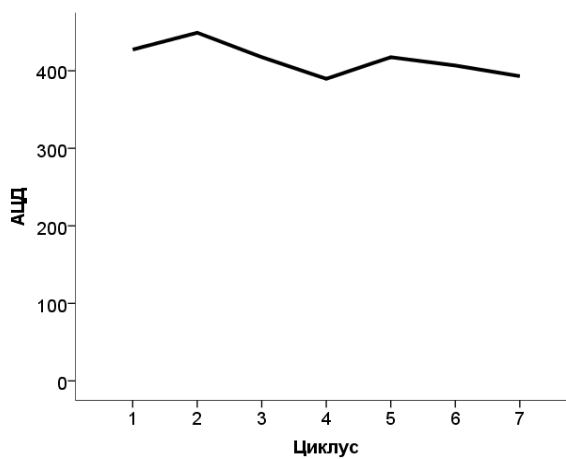
Графикон 5.



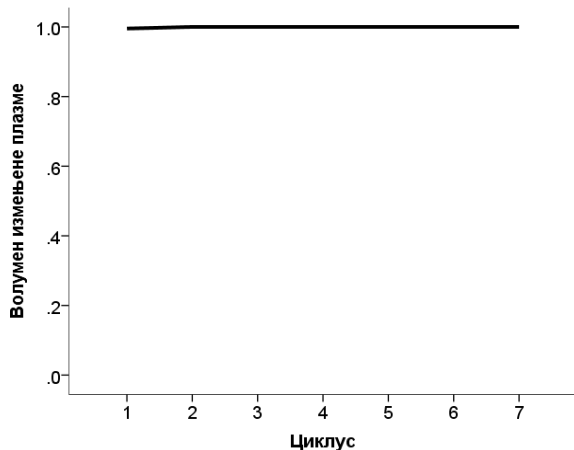
Графикон 6.



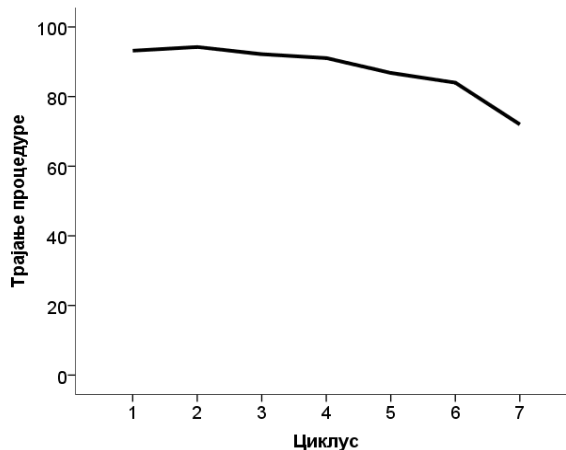
Графикон 7.



Графикон 8.



Графикон 9.



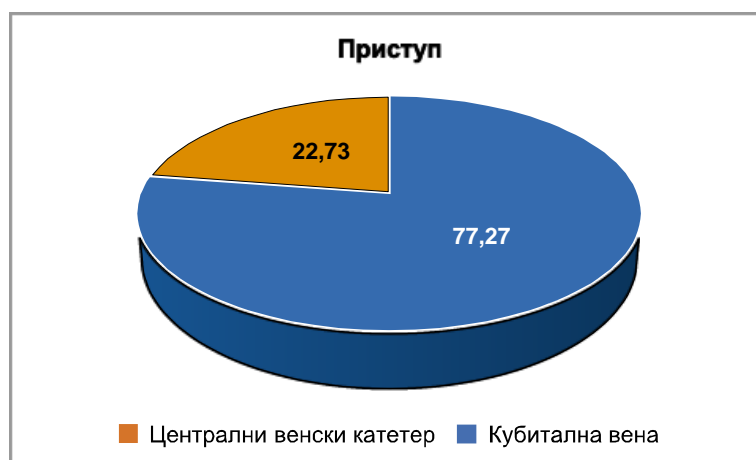
Графикон 10.

При овој процедури користила су се два приступа и то у 77,3% случајева централни венски катетер а у 22,7% случајева кубитална вена (Графикон 11).

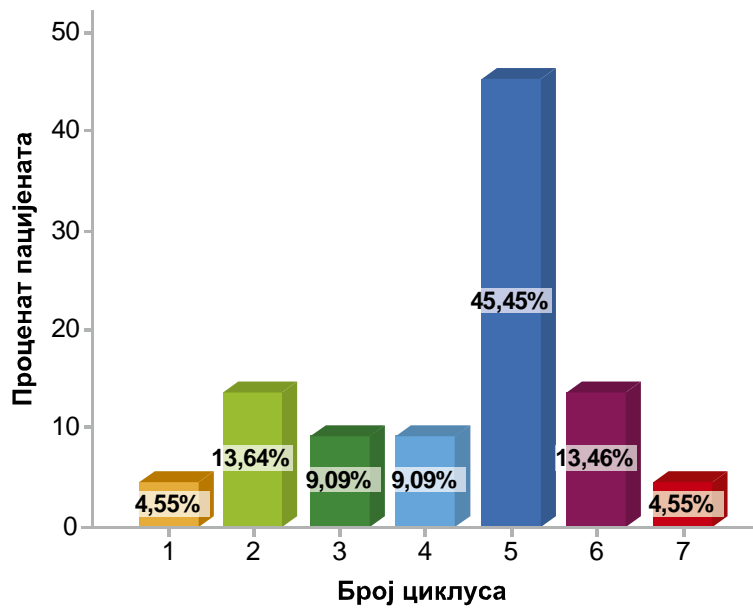
Највеће клиничко побољшање уочено је код пацијената код којих је процедура вршена у пет циклуса. Мали проценат пацијената 18,2 % је захтевало извођење додатних процедура. У 81,8% пацијента укључених у студију успешан клинички ефекат је постигнут са највише пет циклуса терапије (Графикон 12).

Процедура је била успешна у 77,3% случајева док у 22,7% случајева није завршена из специфичних разлога (Графикон 13).

Графички приказ ових резултата дат је на Графиконима 11-13.



Графикон 11.



Графикон 12.



Графикон 13.

### 4.3. Провера нормалности расподеле података

Провера нормалности расподеле података урађена је коришћењем Шапиро-Вилк теста нормалности и резултати су приказани у Табелама 4-6.

Табела 4.

НУМЕРИЧКЕ ПРОМЕНЉИВЕ	Статистика	Број степени слободе	Значајност
Старост пацијената	0,954	22	0,385

Табела 5.

ПАРАМЕТРИ ПРОЦЕДУРЕ	Статистика	Број степени слободе	Значајност
Количина уклоњене плазме 1. циклус	0.952	22	0.347
Супституција албумин % 1. циклус	0.947	22	0.271
Процесуирано крви (мл) 1. циклус	0.947	22	0.272
АЦД 1. циклус	0.936	22	0.164
Волумен измењене плазме 1. циклус	0.221	22	0.000
Трајање процедуре (мин) 1. циклус	0.889	22	0.018

Табела 6.

ЛАБОРАТОРИЈА	Почетак			Крај		
	Stat.	df	p	Stat.	df	p
Леукоцити	0.893	22	0.021	0.840	22	0.002
Еритроцити	0.939	22	0.189	0.930	22	0.126
Хемоглобин	0.975	22	0.812	0.911	22	0.051
Хематокрит	0.980	22	0.920	0.921	22	0.081
МЦВ	0.893	22	0.021	0.910	22	0.047
МЦХ	0.933	22	0.138	0.850	22	0.003
МЦХЦ	0.971	22	0.729	0.893	22	0.021
Тромбоцити	0.960	22	0.497	0.988	22	0.993
ПТ	0.914	22	0.058	0.916	22	0.064
АПТТ	0.803	22	0.001	0.939	22	0.193
Фибриноген	0.951	22	0.323	0.811	22	0.001
Глукоза	0.693	22	0.000	0.687	22	0.000
Уреа	0.945	22	0.253	0.814	22	0.001
Креатинин	0.930	22	0.121	0.941	22	0.207
ЈГФ	0.976	22	0.841	0.923	22	0.087
Укупни протеини	0.940	22	0.194	0.960	22	0.486
Албумин	0.955	22	0.399	0.964	22	0.582
АСТ	0.761	22	0.000	0.658	22	0.000
АЛТ	0.438	22	0.000	0.781	22	0.000
Калијум	0.976	22	0.838	0.938	22	0.179
Натријум	0.845	22	0.003	0.813	22	0.001
Калцијум	0.980	22	0.917	0.872	22	0.009
Фосфор	0.899	22	0.028	0.970	22	0.707
Магнезијум	0.852	22	0.004	0.924	22	0.092
ЦРП	0.584	22	0.000	0.392	22	0.000

Променљиве које не прате нормалну расподелу обележене су црвеном бојом.

#### 4.4. Анализа успешности процедуре у односу на карактеристике

За анализу успешности процедуре користили смо  $\chi$ -kvadrat test за независност када смо анализирали категоријске променљиве, односно Студентов т тест за независне узорке када смо анализирали старост пацијената. Резултати ове анализе приказани су у Табели 7.

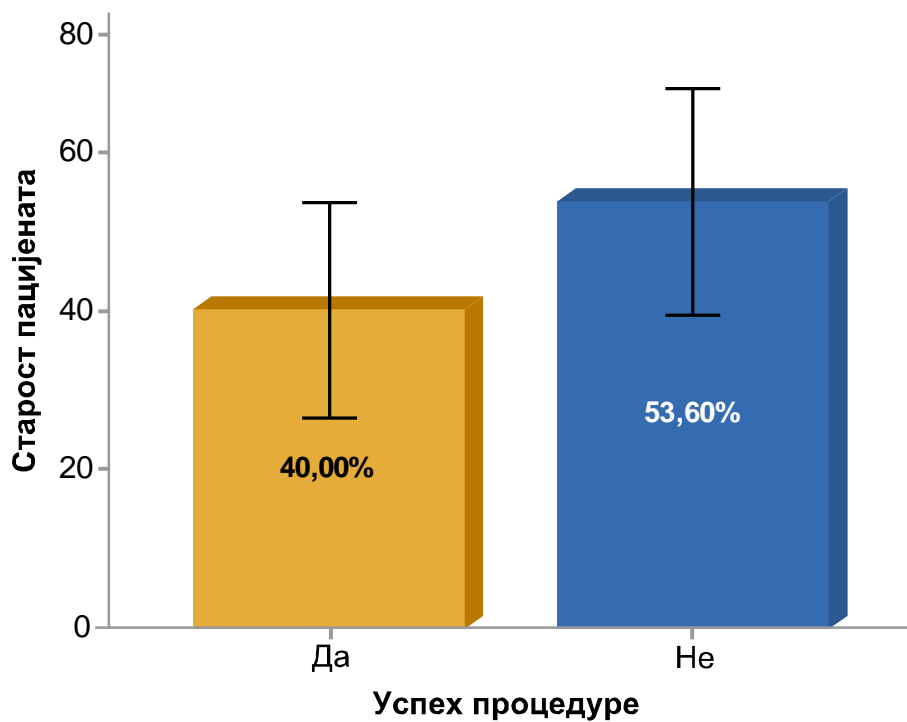
Табела 7.

УСПЕШНОСТ ПРОЦЕДУРЕ	Статистика теста	Број степени слободе	Значајност
Пол пацијента	$\chi^2=0,002$	1	0,962
<b>Старост пацијента</b>	<b>t=1,959</b>	<b>20</b>	<b>0,064</b>
Крвна група	$\chi^2=1,035$	3	0,793
Дијагноза	$\chi^2=2,921$	2	0,232
Приступ	$\chi^2=0,195$	1	0,659

Применом хи-квадрат теста за независност утврдили смо да разматране категоријске променљиве и успешан исход нису зависна обележја ( $p>0,05$ ). Није уочена статистички значајна разлика у полу пацијената ( $\chi$ -kvadrat test=0.002;  $p=0.962$ ; Табела 7), крвној групи ( $\chi$ -kvadrat test=1.035;  $p=0.793$ ; Табела 7), дијагнози ( $\chi$ -kvadrat test=2.921;  $p=0.232$ ; Табела 7) и приступу ( $\chi$ -kvadrat test=0.195;  $p=0.659$ ; Табела 7) у испитиваној групи у односу на успешан исход процедуре.

Применом Студентовог т теста за независне узорке утврђено је да постоји статистички значајна разлика старости испитаника у односу на успешан исход процедуре ( $t=1.959$ ;  $p=0.064$ ; Табела 7). Овај резултат приказујемо и графички коришћењем стубичастог графикона.

Графички приказ ових резултата дат је на Графикону 14.



Графикон 14.

Са графикона уочавамо да су испитаници код којих је процедура успешна значајно млађи (M=40 година) у односу на испитанике код којих процедура није дала позитиван исход (M=53,6 година).

#### 4.5. Анализа успешности процедуре у односу на параметре

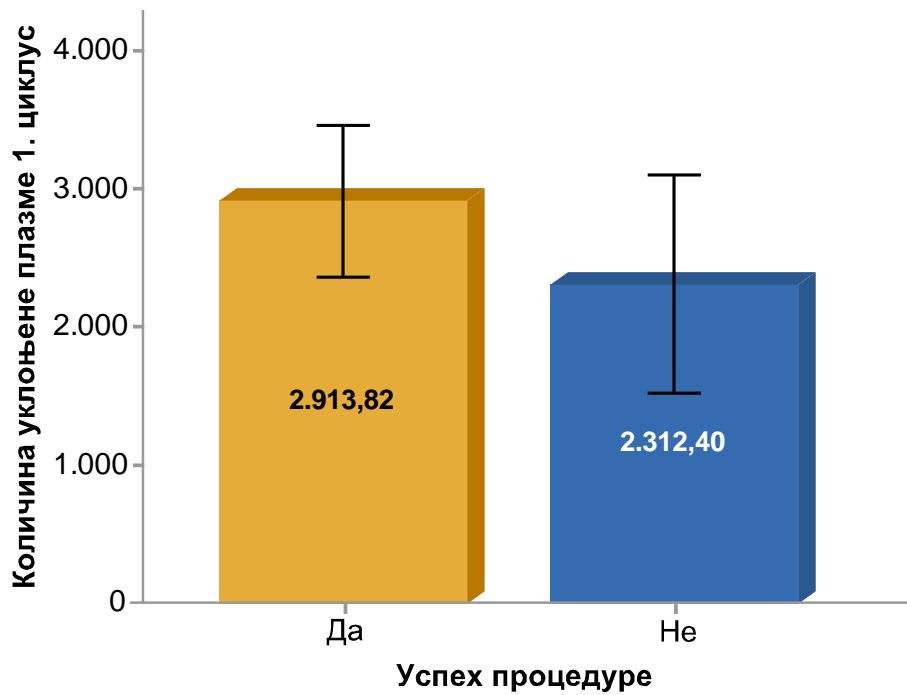
С обзиром на то да се касније број случајева смањује, за ову анализу узимамо вредности из првог циклуса.

Табела 8.

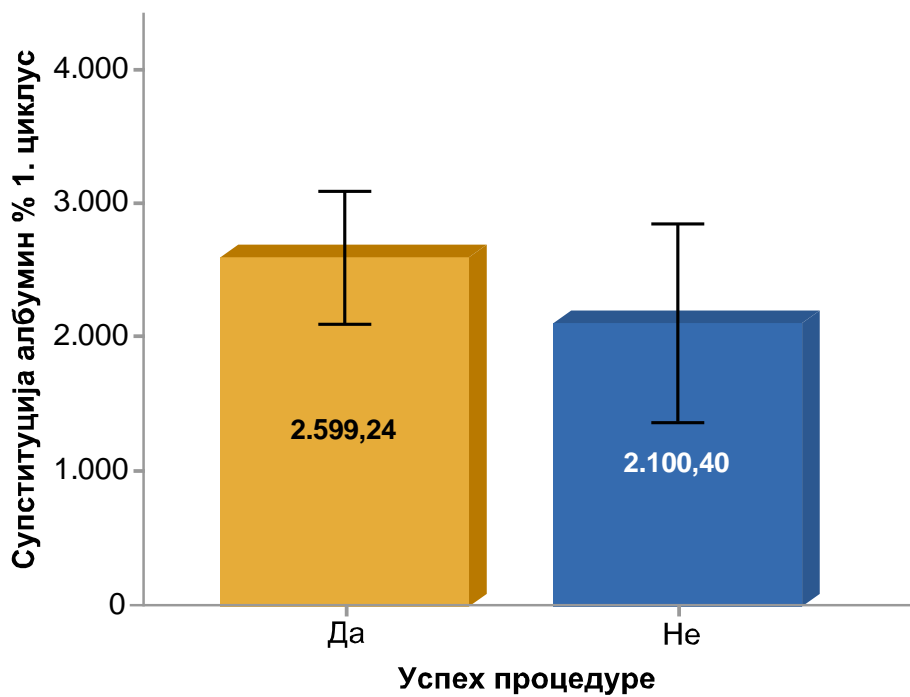
ПАРАМЕТРИ ПРОЦЕДУРЕ	Статистика	Број степени слободе	Значајност
<b>Количина уклоњене плазме</b>	<b>1,969</b>	<b>20</b>	<b>0,063</b>
<b>Супституција албумина %</b>	<b>1,748</b>	<b>20</b>	<b>0,096</b>
Процесуирано крви (мл)	0,284	20	0,779
АЦД	0,495	20	0,626
Волумен измењене плазме	0,542		0,588
Трајање процедуре (мин)	0,824		0,410

Коришћењем Студентовог Т-теста за независне узорке, односно Ман-Витнијевог У-теста у случају одступања од нормалне расподеле, показало се да параметри процеса не исказују статистички значајне разлике у односу на његов исход.

Резултати ових тестова приказани су на Графиконима 15. и 16.



Графикон 15.



Графикон 16.

Са Графикона се уочава да је и количина уклоњене плазме и супституција албумина значајно већа код пацијената код којих је процедура била успешна.

#### 4.6. Анализа успешности процедуре у односу на лабораторијске налазе

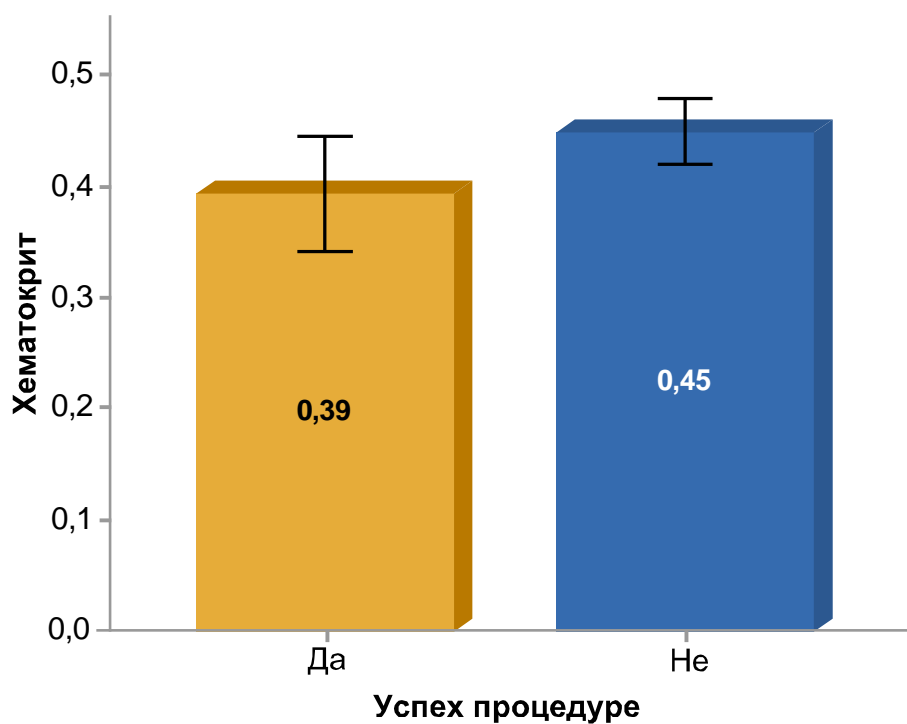
За анализу успешности процедуре у односу на вредности лабораторије на пријему пацијента примењен је Студентов т тест за независне узорке или Ман-Витнијев У тест у односу на то да ли подаци прате нормалну расподелу или не и ови резултати су приказани у Табели 9.

Табела 9.

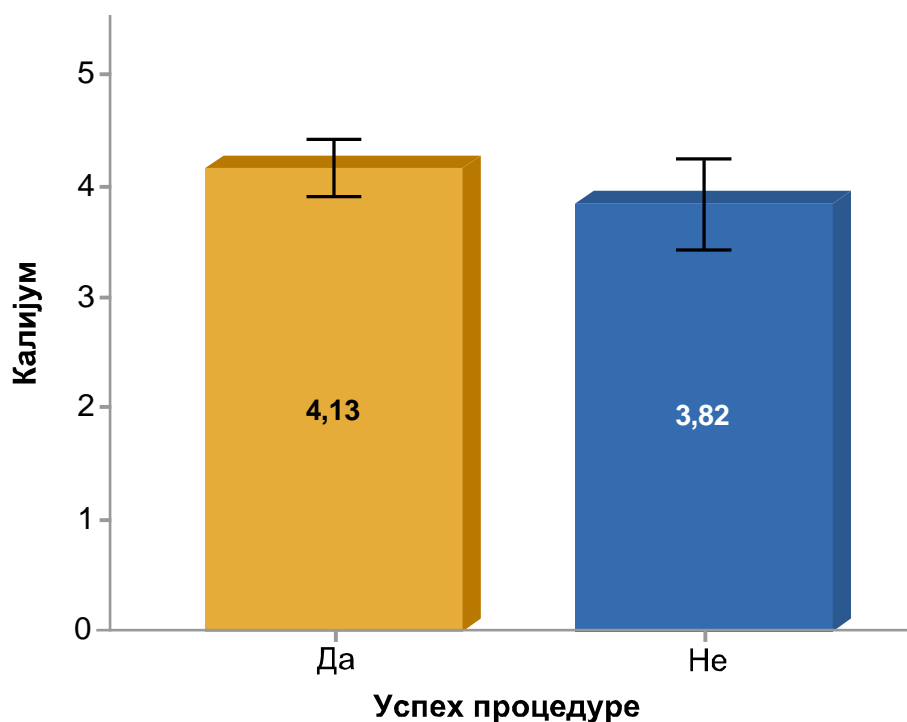
Лабораторија	Почетак		
	Stat.	df	p
<b>Леукоцити</b>	1,214		0,225
Еритроцити	0,934	20	0,361
Хемоглобин	0,883	20	0,388
<b>Хематокрит</b>	<b>2,285</b>	<b>20</b>	<b>0,033</b>
<b>МЦВ</b>	0,157		0,875
МЦХ	0,013	20	0,990
МЦХЦ	0,805	20	0,430
Тромбоцити	0,299	20	0,786
ПТ	0,085	20	0,933
<b>АПТТ</b>	1.529		0.126
Фибриноген	0.138	20	0.892
<b>Глукоза</b>	0.275		0.784
Уреа	1.786	20	0.089
Креатинин	0.321	20	0.751
ЛГФ	0.228	20	0.822
Укупни протеини	1.140	20	0.268
Албумин	0.373	20	0.713
<b>АСТ</b>	0.745		0.456
<b>АЛТ</b>	1.215		0.224
<b>Калијум</b>	<b>2.072</b>	<b>20</b>	<b>0.051</b>
<b>Натријум</b>	0.040		0.968
Калцијум	1.608	20	0.123
<b>Фосфор</b>	1.138		0.255
<b>Магнезијум</b>	0.510		0.610
<b>ЦРП</b>	0.118		0.906

Применом Студентовог т теста за независне узроке утврдили смо да постоји статистички значајна разлика у вредностима хематокрита ( $t=2.285$ ;  $p=0.033$ ; Табела 9.) и калијума ( $t=2.072$ ;  $p=0.051$ ; Табела 9.) у односу на успешност процедуре.

Резултати овог теста приказани су на Графиконима 17. и 18.



Графикон 17.



Графикон 18.

Са графикана уочавамо да су код пацијената са успешном процедуром ниже вредности хематокрита, а више вредности калијума пре почетка процедуре.

#### 4.7. Лабораторијске анализе пре и после спроведене процедуре

Ради испитивања утицаја примењене процедуре на вредности лабораторијских анализа, коришћен је Студентов Т-тест за упарене узорке, односно Вилкоксонов тест у случајевима када подаци нису пратили нормалну расподелу. Резултати ове анализе приказани су у Табели 10.

Табела 10.

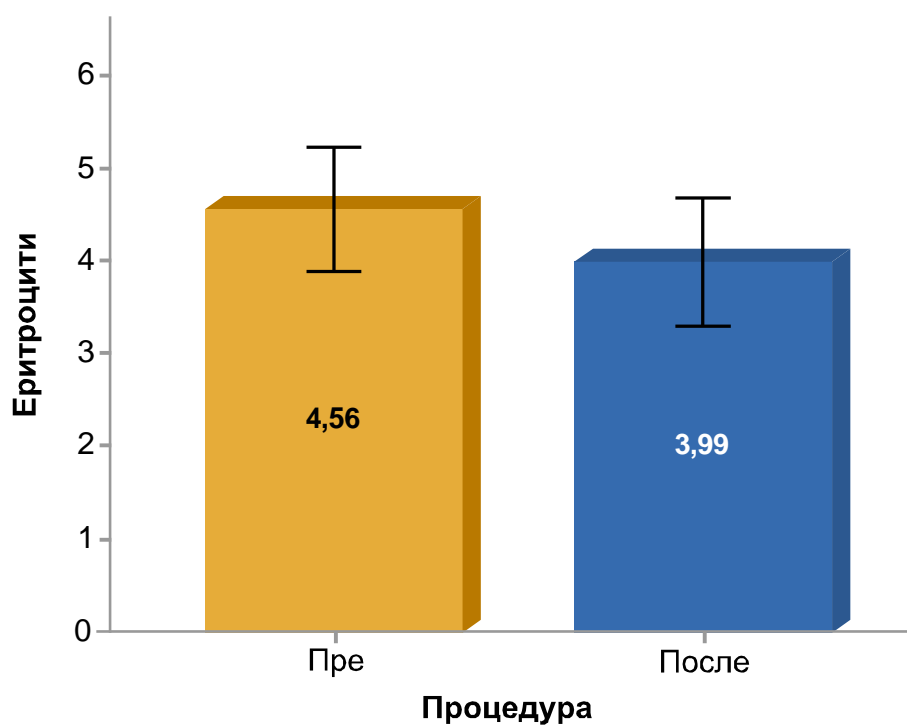
Лабораторија	Сви пацијенти			Само успешна процедура		
	Stat.	df	p	Stat.	df	p
Леукоцити	Z=1,347		0,178	Z=0,970		0,332
Еритроцити	<b>t=4,278</b>	<b>21</b>	<b>0,000</b>	<b>t=3,585</b>	<b>16</b>	<b>0,003</b>
Хемоглобин	<b>t=3,954</b>	<b>21</b>	<b>0,001</b>	<b>t=2,797</b>	<b>16</b>	<b>0,013</b>
Хематокрит	<b>t=4,167</b>	<b>21</b>	<b>0,000</b>	<b>t=3,011</b>	<b>16</b>	<b>0,008</b>
МЦВ	Z=0,374		0,708	Z=0,924		0,356
МЦХ	Z=1,317		0,188	<b>Z=1,994</b>		<b>0,046</b>
МЦХЦ	Z=0,862		0,389	Z=0,143		0,887
Тромбоцити	<b>t=2,523</b>	<b>21</b>	<b>0,020</b>	t=1,650	16	0,119
ПТ	t=1,736	21	0,097	t=1,139	16	0,271
АПТТ	Z=0,406		0,685	Z=0,568		0,570
Фибриноген	Z=1,477		0,140	Z=1,633		0,102
Глукоза	Z=1,299		0,194	Z=0,734		0,463
Уреа	Z=1,396		0,163	Z=1,184		0,237
Креатинин	t=0,559	21	0,582	t=0,762	16	0,457
ЛГФ	t=0,724	21	0,477	t=0,619	16	0,545
Укупни протеини	<b>t=5,414</b>	<b>21</b>	<b>0,000</b>	<b>t=3,954</b>	<b>16</b>	<b>0,001</b>
Албумин	t=0,496	21	0,625	t=0,334	16	0,743
АСТ	Z=0,114		0,909	Z=0,427		0,670
АЛТ	Z=0,487		0,626	Z=0,663		0,507
Калијум	<b>t=2,631</b>	<b>21</b>	<b>0,016</b>	t=1,990	16	0,064
Натријум	Z=0,263		0,793	Z=0,694		0,487
Калцијум	<b>Z=2,572</b>		<b>0,010</b>	<b>Z=2,457</b>		<b>0,014</b>
Фосфор	Z=1,218		0,223	Z=1,113		0,266
Магнезијум	<b>Z=2,351</b>		<b>0,019</b>	<b>Z=1,996</b>		<b>0,046</b>
ЦРП	Z=1,721		0,085	Z=0,947		0,344

Применом Студентовог Т-теста за упарене узорке и Вилкоксоновог теста у зависности од тога да ли су подаци пратили нормалну расподелу или не, утврдили смо да постоји статистички значајна разлика следећих вредности након терапије:

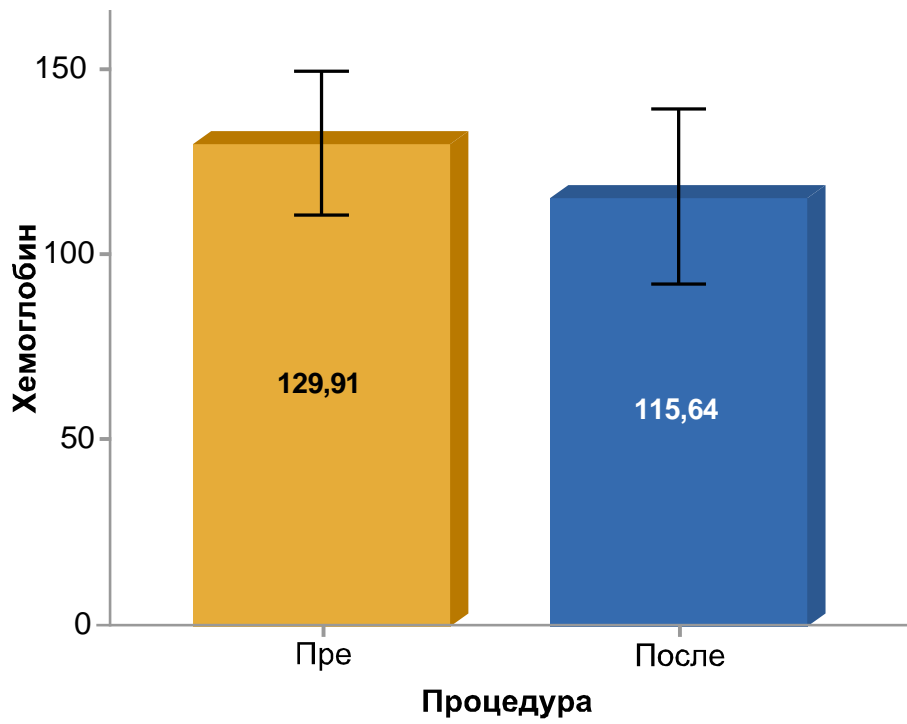
- еритроцита,
- хемоглобина,
- хематокрита,
- тромбоцита,
- укупних протеина,
- калијума,
- калцијума
- магнезијума.

На стубичастим и правоугаоним графиконима, у зависности од примењених тестова значајности, приказаћемо о каквим променама је реч.

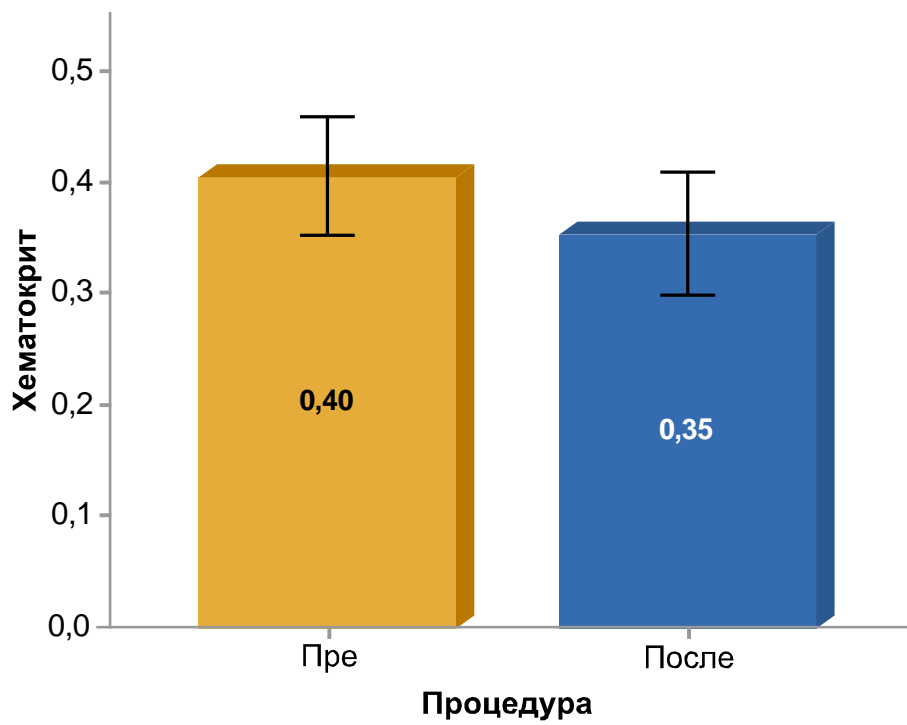
Графички приказ статистички значајних резултата дат је на Графиконима 19-26.



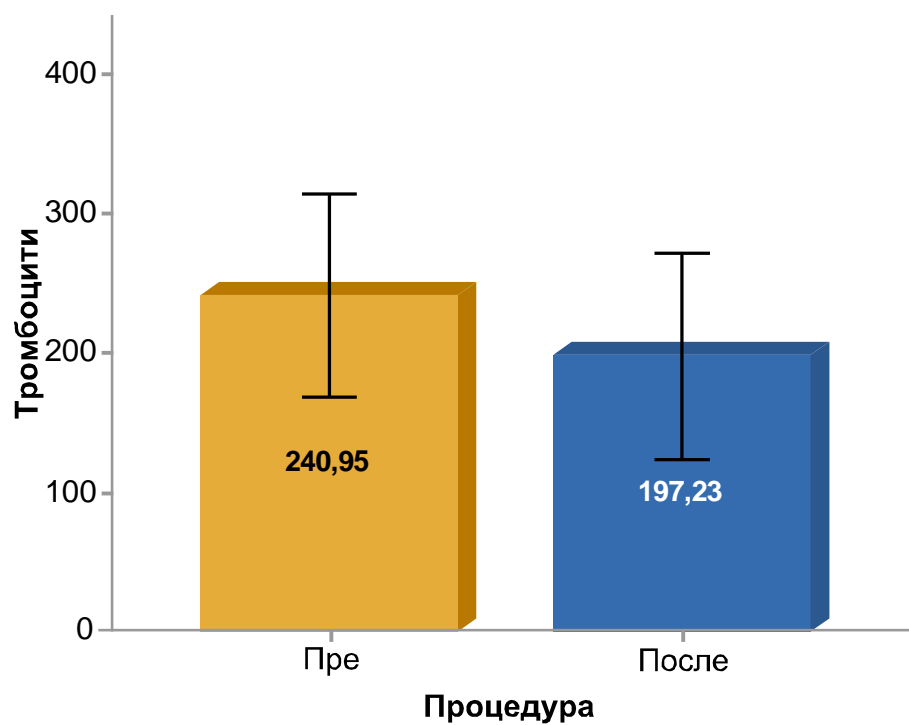
Графикон 19.



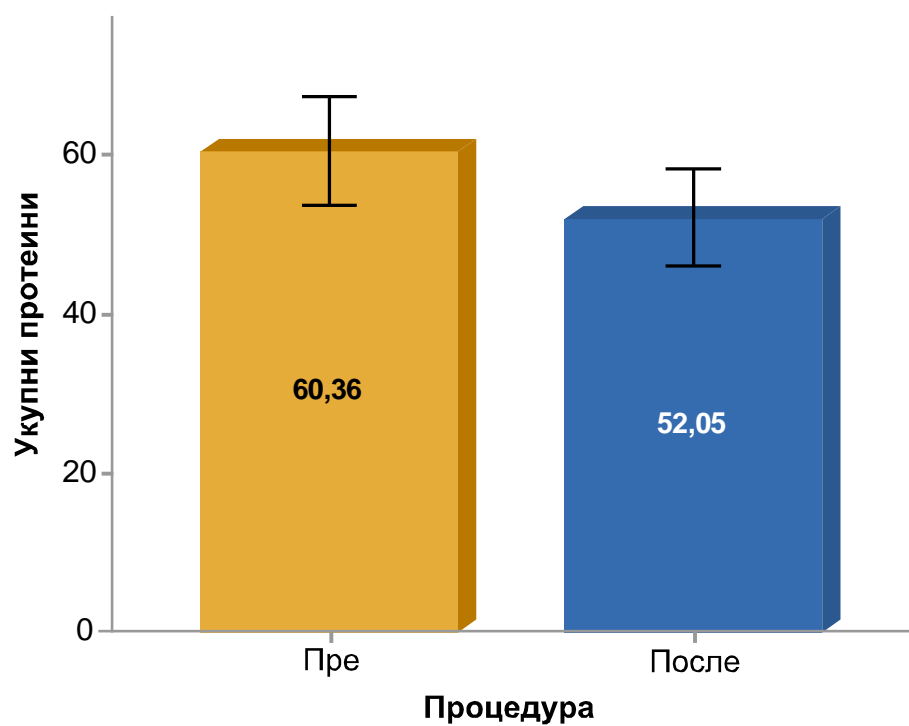
Графикон 20.



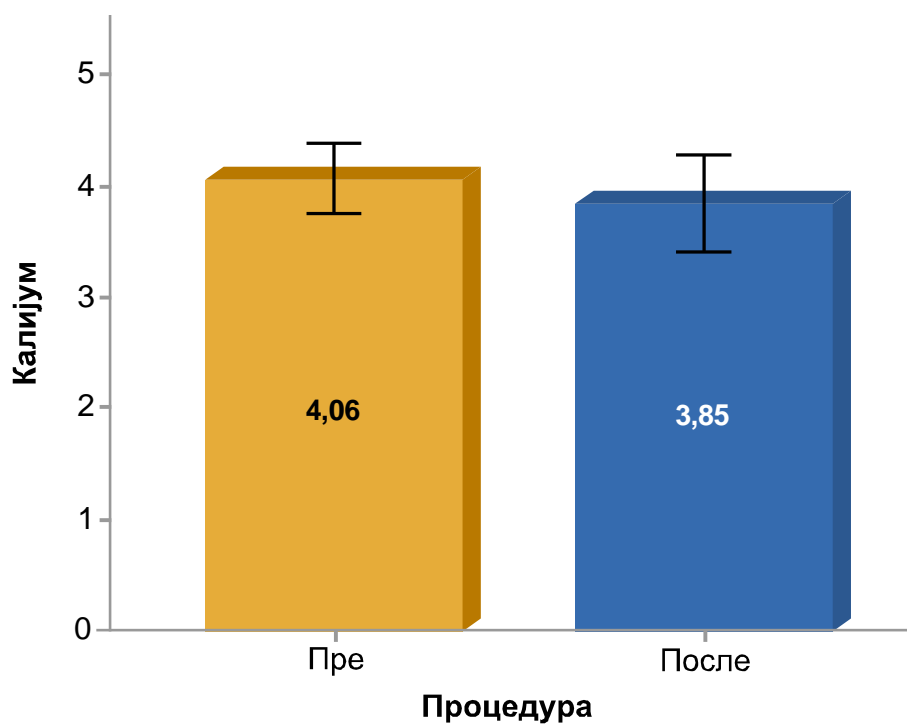
Графикон 21.



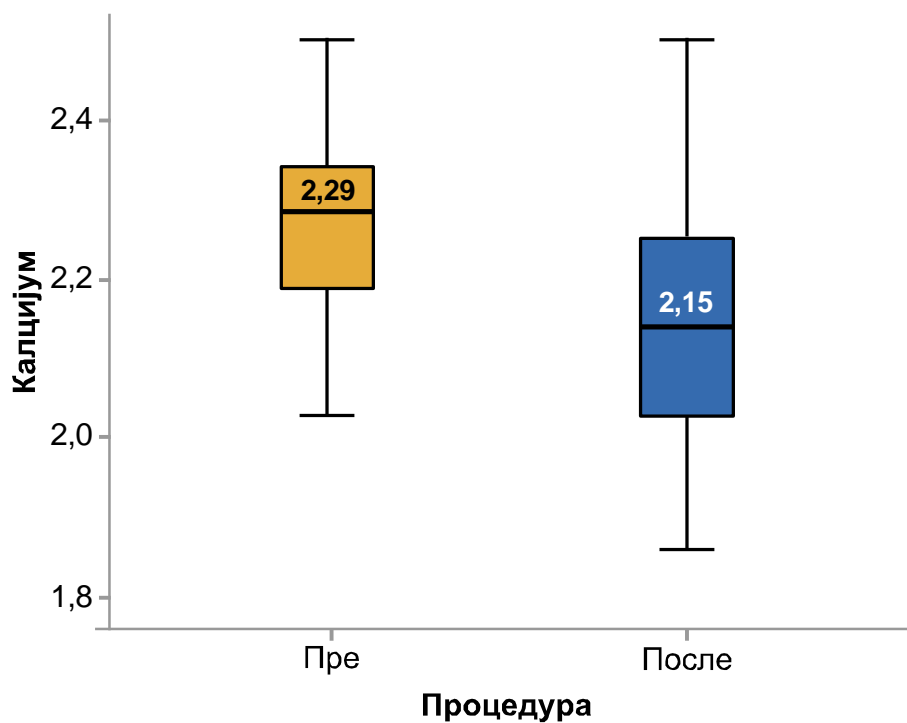
Графикон 22.



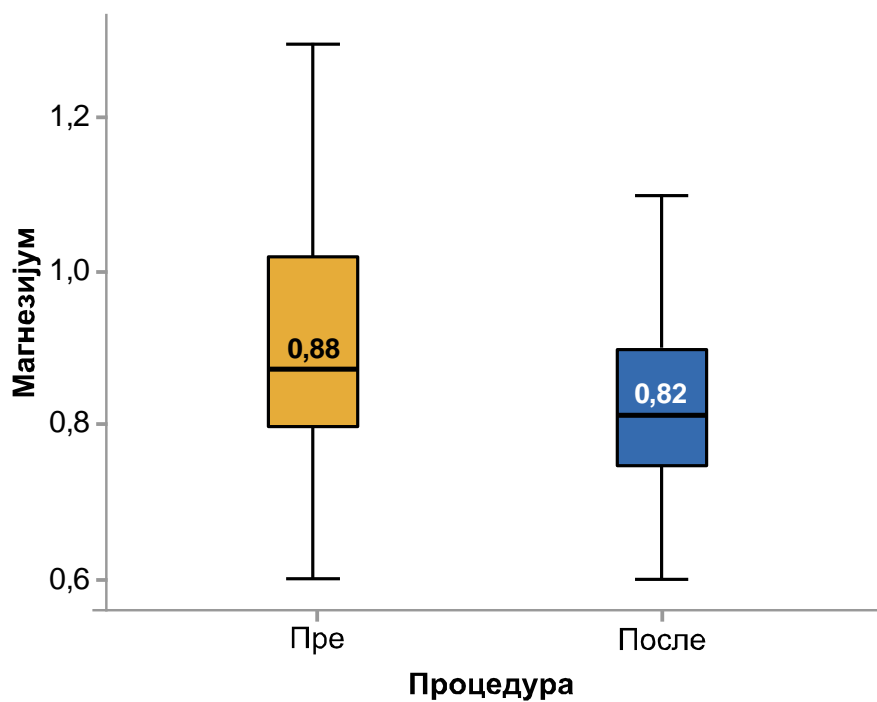
Графикон 23.



Графикон 24.



Графикон 25.



Графикон 26.

Са графикона уочавамо да се применом ове процедуре значајно смањују све наведене вредности.

#### 4.8. Анализа параметара процедуре кроз циклусе

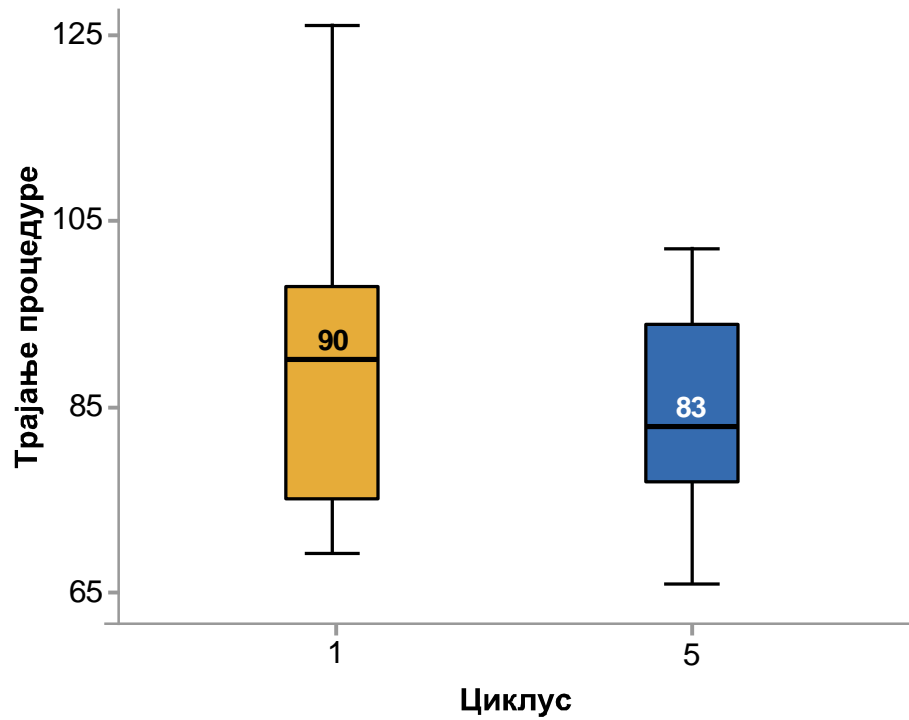
За анализу вредности параметара процедуре кроз циклусе, односно између првог и петог циклуса примењен је Студентов Т-тест за упарене узорке или Вилкоксонов тест, у складу са тим да ли су подаци задовољавали претпоставку нормалне расподеле. Резултати су дати у Табели 11.

Табела 11.

ПАРАМЕТРИ ПРОЦЕДУРЕ	Статистика	Број степени слободе	Значајност
Количина уклоњене плазме	0,406	13	0,691
Супституција албумин %	0,282	13	0,783
Процесуирано крви (мл)	1,368	13	0,195
АЦД	1,222	13	0,244
Волумен измењене плазме	1,000		0,317
<b>Трајање процедуре (мин)</b>	<b>2,343</b>		<b>0,019</b>

Применом Студентовог т теста упарених узорака и Вилкоксоновог теста, у зависности од тога да ли подаци прате нормалну расподелу или не, утврдили смо да између првог и петог циклуса (који сматрамо успехом, а да је још увек остао довољан број пацијената) постоји статистички значајна разлика у трајању процедуре.

Графички приказ статистички значајног резултата дат је на Графикаону 27.



Графикон 27.

Са графикана уочавамо да се трајање процедуре од првог до петог циклуса значајно смањило, и то са 90 на 83 минута.

#### 4.9. Предвиђање позитивног исхода процедуре

За примену бинарне логистичке регресије којом бисмо покушали да направимо модел за предвиђање позитивног исхода процедуре, потребан је значајно већи број пацијената. Међутим, пошто смо ми ограничени бројем пацијената, а с друге стране желимо да употребимо овај метод како бисмо утврдили која од променљивих има највећи утицај на предвиђање позитивног исхода процедуре, ми ћемо је применити и искористити за наведени резултат.

Због малог броја пацијената, у модел за предвиђање убацићемо само пар најутицајнијих променљивих за које се из претходне анализе показало да има највећи утицај на позитиван исход.

##### Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	17.890 <sup>a</sup>	.228	.347

Модел са ове две променљиве описује између 22,8 и 34,7% варијансе зависне променљиве која представља позитиван исход процедуре.

##### Hosmer and Lemeshow Test

Step	Chi-square	df	Sig.
1	7.119	8	.524

С обзиром на то да је значајност Хосмер и Лемешоу теста већа од 0,05, ова вредност указује на то да је наш модел добар за примену.

### Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>								
Старост	-.045	.050	.829	1	.363	.956	.867	1.054
Хематокрит1	-18.547	14.371	<b>1.665</b>	1	.197	.000	.000	15072.058
Constant	11.092	5.781	3.681	1	.055	65629.745		

Из ове табеле видимо да су вредности за значајност веће од 0,05 што значи да ни једна од ове две променљиве нема статистички значајан утицај на предвиђање позитивног исхода процедуре, али то смо и очекивали с обзиром на величину узорка. Међутим, овде разматрамо вредности Валд коефицијената, и с обзиром на то да је ова вредност већа за хематокрит, то значи да он има највећи јединствен утицај на предвиђање позитивног исхода процедуре.

Табела 12.

	B	S.E.	Wald	df	p
Старост	-0.045	0.050	0.829	1	0.363
Хематокрит1	-18.547	14.371	<b>1.665</b>	1	0.197
Constant	11.092	5.781	3.681	1	0.055

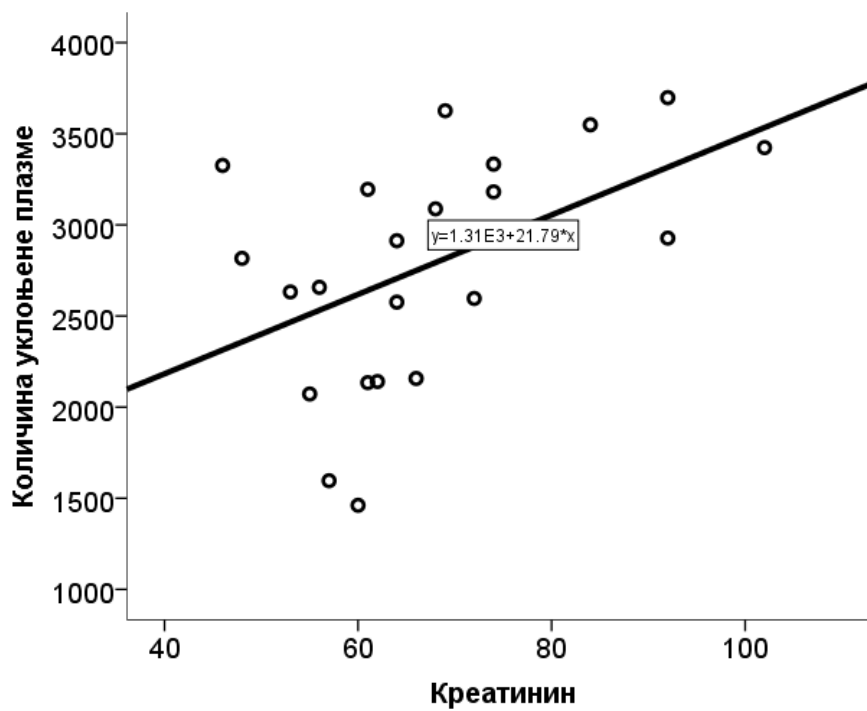
#### 4.10. Анализа утицаја лабораторијских анализа на пријему на параметре процедуре

За анализу утицаја лабораторијских анализа на пријему пацијената на параметре процедуре, примењен је метод линеарне корелације и регресије, а као показатељи су интерпретиране вредности Пирсоновог или Спирмановог коефицијента корелације. Резултати ове анализе представљени су у Табелама 13–17.

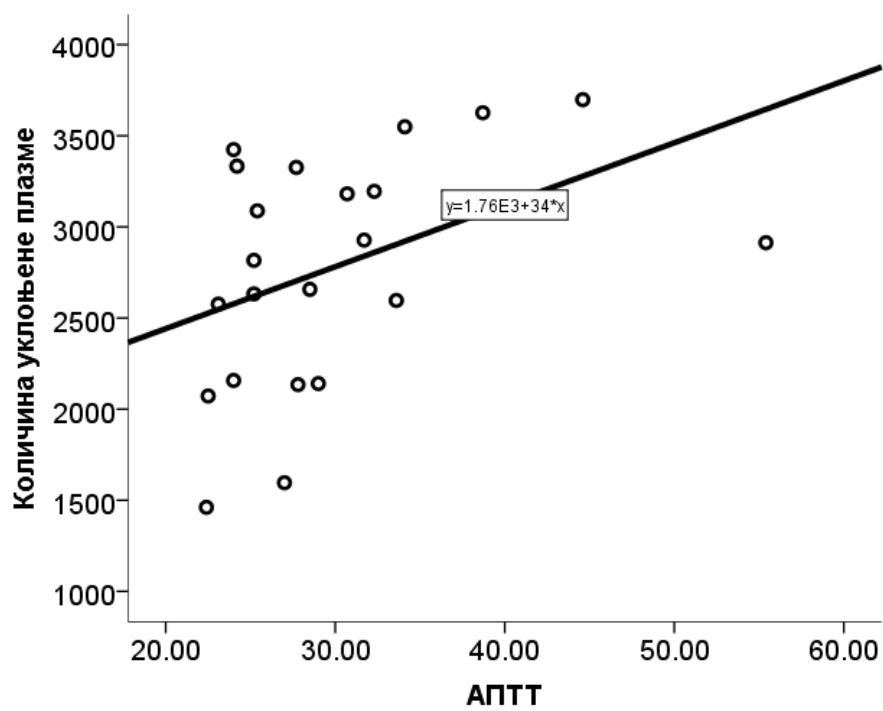
Табела 13.

КОЛИЧИНА ПЛАЗМЕ	УКЛОЊЕНЕ	Сви пацијенти		
		Коефицијент корелације	Број случајева	p
Старост пацијента		0,087	22	0,700
Леукоцити		-0,216	22	0,335
Еритроцити		0,033	22	0,885
Хемоглобин		0,087	22	0,701
Хематокрит		-0,043	22	0,851
МЦВ		0,089	22	0,694
МЦХ		0,205	22	0,360
МЦХЦ		0,098	22	0,663
Тромбоцити		0,106	22	0,640
ПТ		-0,083	22	0,715
АПТТ		<b>0,422</b>	<b>22</b>	<b>0,050</b>
Фибриноген		0,017	22	0,942
Глукоза		0,028	22	0,899
Уреа		0,057	22	0,802
Креатинин		<b>0,494</b>	<b>22</b>	<b>0,020</b>
ЈГФ		0,225	22	0,315
Укупни протеини		-0,248	22	0,266
Албумин		0,052	22	0,820
АСТ		0,088	22	0,698
АЛТ		0,082	22	0,718
Калијум		0,098	22	0,663
Натријум		0,091	22	0,688
Калцијум		0,109	22	0,629
Фосфор		-0,334	22	0,128
Магнезијум		-0,027	22	0,906
ЦРП		-0,024	22	0,915

Графички приказових резултата дат је на Графиконима 28. и 29.



Графикон 28.



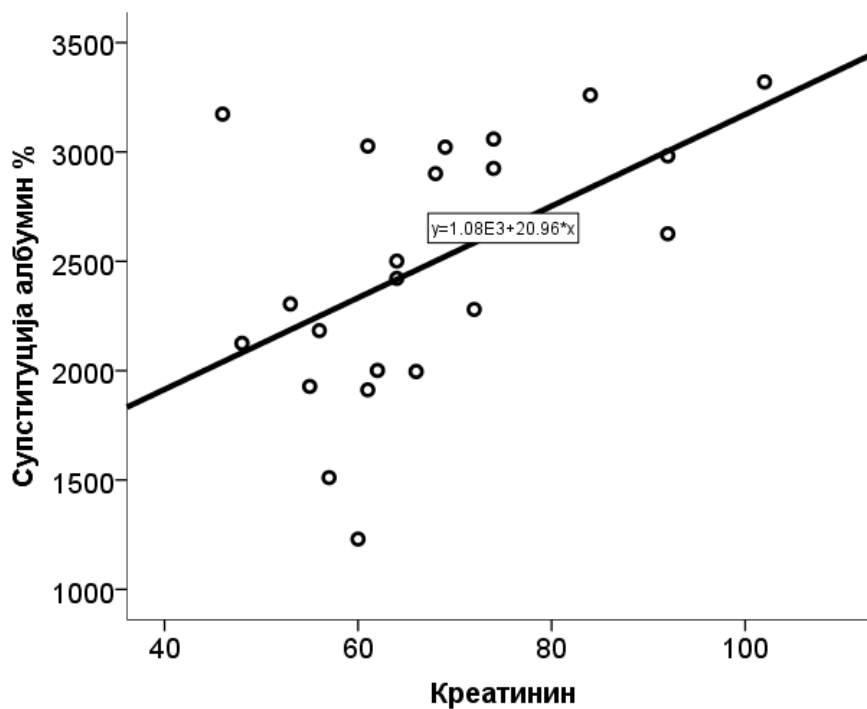
Графикон 29.

Применом метода линеарне корелације и регресије, односно анализом вредности Пирсоновог и Спирмановог коефицијента корелације, утврђено је да између количине уклоњене плазме и вредности креатинина, као и вредности АПТТ на пријему пацијента, постоји позитивна, умерено јака и статистички значајна повезаност.

Табела 14.

СУПСТИТУЦИЈА АЛБУМИН %	Сви пацијенти		
	Коефицијент корелације	Број случајева	p
Старост пацијента	0,173	22	0,441
Леукоцити	-0,115	22	0,612
Еритроцити	0,143	22	0,527
Хемоглобин	0,205	22	0,359
Хематокрит	0,108	22	0,634
МЦВ	0,086	22	0,704
МЦХ	0,226	22	0,311
МЦХЦ	0,147	22	0,513
Тромбоцити	0,075	22	0,740
ПТ	-0,018	22	0,935
АПТТ	0,301	22	0,174
Фибриноген	0,027	22	0,904
Глукоза	0,019	22	0,935
Уреа	0,156	22	0,488
Креатинин	<b>0,517</b>	<b>22</b>	<b>0,014</b>
ЛГФ	0,151	22	0,502
Укупни протеини	-0,318	22	0,149
Албумин	-0,030	22	0,894
АСТ	0,127	22	0,573
АЛТ	-0,021	22	0,927
Калијум	0,071	22	0,753
Натријум	0,067	22	0,766
Калцијум	-0,056	22	0,806
Фосфор	-0,394	22	0,070
Магнезијум	0,047	22	0,834
ЦРП	-0,169	22	0,453

Графички приказ статистички значајних резултата дат је на Графикону 30.



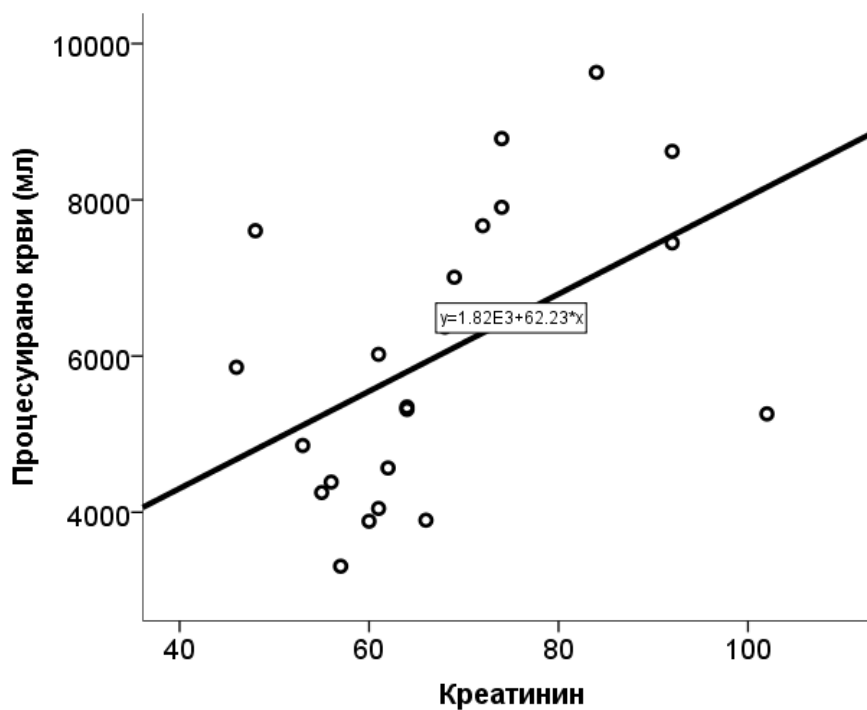
Графикон 30.

Применом метода линеарне корелације и регресије, односно анализом вредности Пирсоновог коефицијента корелације, утврђено је да између супституције албумина и вредности креатинина на пријему пацијента, постоји позитивна, јака и статистички значајна повезаност.

Табела 15.

ПРОЦЕСУИРАНО КРВИ	Сви пацијенти		
	Коефицијент корелације	Број случајева	p
Старост пацијента	0,323	22	0,142
Леукоцити	-0,171	22	0,447
Еритроцити	0,099	22	0,661
Хемоглобин	0,160	22	0,477
Хематокрит	0,142	22	0,530
МЦВ	0,164	22	0,466
МЦХ	0,213	22	0,341
МЦХЦ	0,075	22	0,740
Тромбоцити	0,060	22	0,791
ПТ	-0,278	22	0,210
АПТТ	0,286	22	0,197
Фибриноген	0,110	22	0,625
Глукоза	-0,020	22	0,931
Уреа	0,105	22	0,641
Креатинин	<b>0,493</b>	<b>22</b>	<b>0,020</b>
ЈГФ	0,279	22	0,208
Укупни протеини	0,109	22	0,630
Албумин	0,205	22	0,360
АСТ	0,137	22	0,544
АЛТ	-0,097	22	0,667
Калијум	0,165	22	0,464
Натријум	0,010	22	0,966
Калцијум	0,221	22	0,323
Фосфор	-0,189	22	0,399
Магнезијум	-0,008	22	0,972
ЦРП	0,180	22	0,423

Графички приказ статистички значајног резултата дат је на Графикону 31.



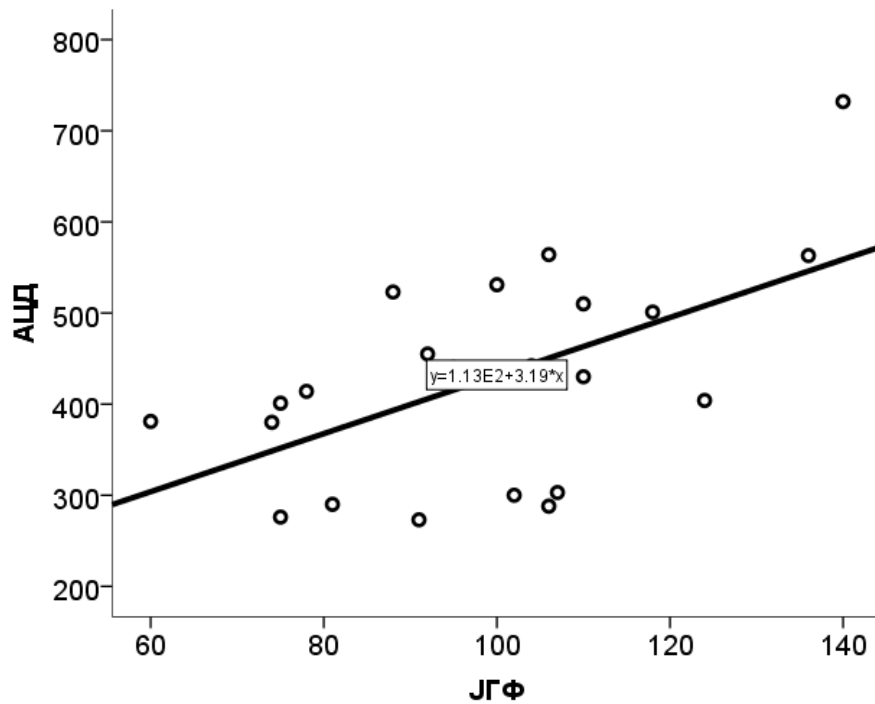
Графикон 31.

Коришћењем метода линеарне корелације и регресије, односно анализом вредности Пирсоновог коефицијента корелације, утврдили смо да између количине процесуиране крви и вредности креатинина на пријему пацијента, постоји позитивна, умерено јака и статистички значајна повезаност.

Табела 16.

АЦД	Сви пацијенти		
	Коефицијент корелације	Број случајева	p
Старост пацијента	0,107	22	0,635
Леукоцити	-0,003	22	0,990
Еритроцити	0,006	22	0,981
Хемоглобин	-0,024	22	0,917
Хематокрит	-0,079	22	0,725
МЦВ	0,010	22	0,966
МЦХ	0,017	22	0,940
МЦХЦ	-0,109	22	0,628
Тромбоцити	0,074	22	0,742
ПТ	0,120	22	0,596
АПТТ	0,131	22	0,560
Фибриноген	-0,080	22	0,723
Глукоза	-0,065	22	0,774
Уреа	0,156	22	0,147
Креатинин	0,185	22	0,411
ЈГФ	<b>0,559</b>	<b>22</b>	<b>0,007</b>
Укупни протеини	-0,056	22	0,805
Албумин	0,155	22	0,491
АСТ	-0,234	22	0,295
АЛТ	-0,301	22	0,173
Калијум	0,167	22	0,457
Натријум	0,049	22	0,828
Калцијум	0,195	22	0,384
Фосфор	-0,001	22	0,997
Магнезијум	-0,081	22	0,721
ЦРП	0,094	22	0,678

Графички приказ статистички значајног резултата дат је на Графикону 32.



Графикон 32.

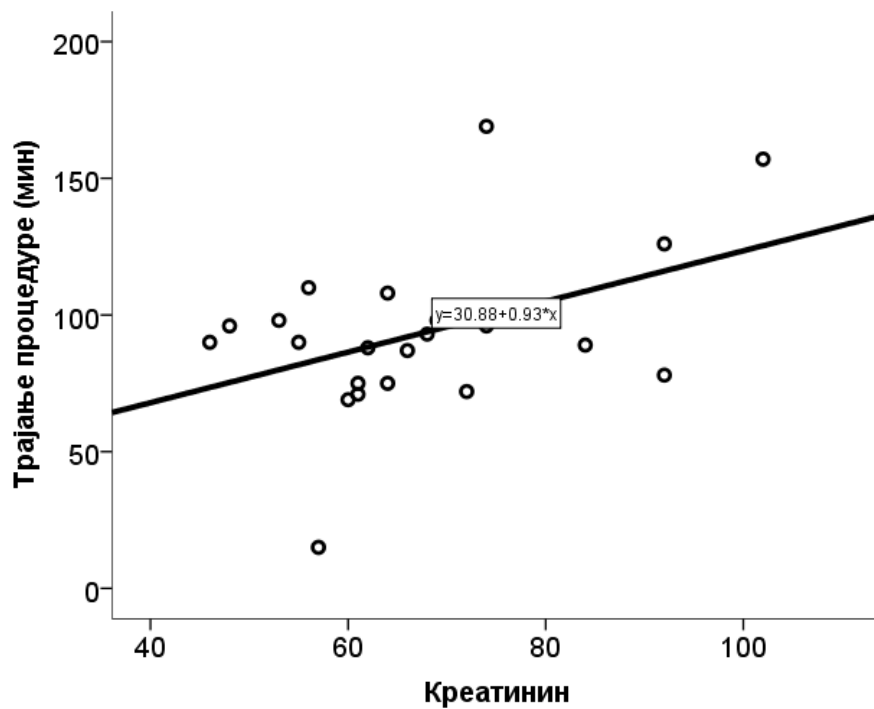
Коришћењем метода линеарне корелације и регресије, односно анализом вредности Пирсоновог коефицијента корелације, утврђено је да између вредности АЦД и вредности ЈГФ на пријему пацијента, постоји позитивна, јака и статистички значајна повезаност.

Табела 17.

ТРАЈАЊЕ ПРОЦЕДУРЕ	Сви пацијенти		
	Коефицијент корелације	Број случајева	p
Старост пацијента	0,145	22	0,519
Леукоцити	0,102	22	0,651
Еритроцити	0,178	22	0,427
Хемоглобин	0,303	22	0,170
Хематокрит	0,020	22	0,931
МЦВ	-0,004	22	0,986
МЦХ	0,018	22	0,937
МЦХЦ	-0,103	22	0,648
Тромбоцити	0,100	22	0,658
ПТ	0,078	22	0,729
АПТТ	-0,229	22	0,306
Фибриноген	-0,064	22	0,778
Глукоза	-0,034	22	0,882
Уреа	0,372	22	0,088
Креатинин	<b>0,434</b>	<b>22</b>	<b>0,043</b>
ЈГФ	0,271	22	0,223
Укупни протеини	-0,171	22	0,446
Албумин	-0,378	22	0,083
АСТ	0,043	22	0,850
АЛТ	0,130	22	0,565
Калијум	-0,086	22	0,704
Натријум	-0,056	22	0,804
Калцијум	-0,155	22	0,492
Фосфор	0,074	22	0,743
Магнезијум	-0,095	22	0,674
ЦРП	-0,016	22	0,942

Коришћењем метода линеарне корелације и регресије, односно анализом вредности Пирсоновог коефицијента корелације, утврђено је да између трајања процедуре и вредности креатинина на пријему пацијента, постоји позитивна, умерено јака и статистички значајна повезаност.

Графички приказ статистички значајног резултата дат је на Графикону 33.



Графикон 33.

Са повећањем вредности креатинина на пријему и процедура дуже траје.

## V ДИСКУСИЈА

Ова студија потврђује позитивне клиничке ефекте (опоравак неуролошког дефицита и периферне нервне проводљивости) ТИП третмана који се користи код пацијената са ИМНД.

Терапеутска плазмафереза је медицинска процедура која подразумева уклањање плазме из крви, њено одбацивање и замену физиолошким течностима. Примарна сврха ТПП-а је елиминисање штетних супстанци из крвотока, укључујући аутоантитела, што може бити корисно у лечењу разних аутоимунских неуролошких болести (131). Од њеног увођења у клиничку праксу 1970-их, индикације за терапеутску плазмаферезу су се прошириле, посебно за неуролошке поремећаје. Сада је то добро успостављен третман за стања као што су Гилен-Бареов синдром, мијастенија гравис и хронична инфламаторна демиелинизирајућа полинеуропатија, а текућа истраживања истражују њену ефикасност за додатне неуролошке проблеме (132). Међутим, изазови у клиничком доношењу одлука остају због недостатка специфичних смерница, инвазивне природе поступка и забринутости у вези са потенцијалним компликацијама.

Стандардно лечење за имунски посредоване неуролошке поремећаје (ИМНД) укључује употребу имunosупресивних лекова и других терапија. Терапијска измена плазме (ТИП) је ефикасан допунски имуномодулацијски приступ (133).

Као што је поменуто, употреба ТИП у лечењу ИМНД-а заснива се на прихватању чињенице да бројне аутоимунске и инфламацијске болести настају услед дисрегулације имунског одговора каоко у квалитативном тако и у квантитативном смислу, што за последицу има производњу деструктивних аутоантитела или развој инфламације (134,135). Кроз смањење ових патогених фактора у крвотоку, ТИП прекида развој/напредовање болести и нуди терапеутске користи (136-139).

Ова студија је имала за циљ да пружи одговор на питање да ли употреба ТИП резултира побољшањем укупног клиничког стања и лабораторијских параметара пацијената са ИМНД-ом. На прецизну процену корисних ефеката ТИП поступака, дефинитивно је утицало непотпуно разумевање патогенезе већине ИМНД-а и недостатак једноставних и добро успостављених лабораторијских тестова за квантификацију патогеног супстрата у крви пацијента и/или уклоњеној плазми (134, 136).

Интравенски имуноглобулин (ИВИГ) и плазмафереза (ТИП) су третмани који се користе за различите аутоимунске и неуролошке поремећаје (140-143). Иако служе сличним сврхама, њихови механизми деловања и потенцијални нежељени ефекти се разликују. ИВИГ се састоји од пречишћених људских имуноглобулина, који се добијају из плазме хиљада здравих донора. Верује се да ИВИГ постиже своје терапеутске ефекте инактивирањем имунских медијатора, имунских комплекса и антитела која циљају компоненте нервног система (143). Поред тога, ИВИГ игра улогу у модулацији имунских одговора.

Иако је ТИП релативно инвазивна процедура у поређењу ИВИГ, разлог за избор ТИП у односу на ИВИГ може варирати у зависности од специфичног клиничког окружења и општег стања пацијента. Различити фактори могу утицати на овај избор у корист ТИП. ТИП испољава брже дејство, што је важно у акутном нападу болести. Штавише, пацијенти са бубрежним или кардиоваскуларним стањима су погоднији за ТИП него за лечење ИВИГ-ом. Коначно, ТИП може бити алтернатива код пацијената који нису адекватно реаговали на ИВИГ (140,144-146).

Тако су *Liu* и др. (147) известили да је третман ТИП показао бољу краткорочну клиничку ефикасност од ИВИГ терапије код пацијената са МГ. Резултати ТИП које су објавили *Kumar* и др. (148) такође су потврдили огромно побољшање код пацијената са МГ и код оних који доживљавају егзацербације, упркос лечењу стероидима и оралним имуносупресивним лековима.

Мијастенија гравис је аутоимунска болест код које имунски систем тела производи аутоантитела која нападају никотинске ацетилхолинске рецепторе. Брза плазмафереза може пружити олакшање од почетка клиничких симптома (149).

У студији *Tombaka* и др. (150), 19 од 21 пацијента са МГ имало је побољшања са ТИП, и то њих 14 је припало групи са „комплетним одговорима“ (неуролошки дефицит је побољшан потпуно након ТИП) и 5 у групи са „делимичним одговорима“ (извесни одговор, али неуролошки дефицит није нестао потпуно). Два пацијента су била у групи са „неодговорима“ (није било одговора након извршеног ТИП третмана), вероватно зато што су примљени прекасно након појаве симптома. Умрли су убрзо након почетка процедуре због респираторне инсуфицијенције. У овој студији, укупна стопа одговора ТИП код ИМНД-а била је 81%, са благим до умереним и управљивим нежељеним ефектима.

Упоредиви подаци су представљени у студији *Yeh* и *Chiu* (151) за 30 пацијената са МГ користећи метод двострукефилтрационе плазмаферезе. Према њима, стопа успеха у лечењу ТИП код пацијената са МГ креће се од 55% до 100%.

Уклањање плазма антитела и имунских комплекса путем ТИП може побољшати њихов ефлукс и клиренс из ЦНС-а, посебно код пацијената са мултиплом склерозом са високо активном болешћу, укључујући прогресивне облике мултипле склерозе (152).

За разлику од препорука ASFA (American Society for Apheresis), смернице засноване на доказима не препоручују ТИП за хроничне примарно прогресивне и секундарно прогресивне облике MS (153). Важно је напоменути да је недавно ретроспективна студија открила стопу одговора од 50% за ПП/СП подгрупу пацијената са MS, лечених ТИП што имплицира да се ТИП такође може сматрати добром терапијом код прогресивне MS (154).

ТИП има делотворно дејство и на тешке и на благе пацијенте са Гилен-Бареовим синдромом, повећавајући проценат особа које су у стању да ходају након једног месеца. Сходно томе, ТИП се снажно препоручује за тешке пацијенте са Гилен-Бареовим синдромом у акутној фази, посебно за оне са оштећеним капацитетом ходања или оне којима је потребна трахеална интубација (155, 156).

Поред тога, друга актуелна ретроспективна студија сугерише да одабир ТИП као терапије треба да буде што је раније могуће. Важно је истаћи да је кашњење између почетка рецидива и почетка ТИП кључно за клинички одговор на примену ове врсте терапије. Пријављено је да кашњење од 7 дана смањује вероватноћу одговора на ТИП за више од 30%. Кашњење од 14 или 21 дан (рутинска клиничка пракса) резултира двоструким до троструким смањењем шансе за клинички значајно побољшање (157).

Наша студија потврђује позитивне клиничке ефекте (опоравак неуролошког дефицита и периферне нервне проводљивости) ТИП третмана који се користи код пацијената са ИМНД. Наиме, повољни ефекти третмана манифестовали су се повратком ослабљених рефлекса, нормализацијом моторних функција, са позитивним налазима у лабораторијским тестовима. Укупно, 89,3% пацијената са позитивним одговорима на терапију након ТИП имало је различите степене побољшања, што је упоредиво са резултатима које су показале и претходне студија.

Већа ефикасност лечења у нашој студији примећена је код пацијената са значајно инфериорним параметрима еритроцита (првенствено нивоима хематокрита) као резултат повишеног односа запремине плазме и крви виших вредности ПЦРЕ (до 88%). Са повећаним вредностима креатинина при пријему, вредности свих разматраних параметара процедуре су порасле. Узимајући у обзир нормалне вредности леукоцита током ТИП, можемо претпоставити да је ово било пролазно повећање вредности ЦРП услед постављања централног венског катетера или уринарног катетера, што може изазвати благи пораст ЦРП. Стога верујемо да ове вредности нису директно повезане са ТИП процедуром.

Ефикасност имуномодулаторних лекова плус ТИП терапија варира и, донекле, зависи од врсте имунски посредованих неуролошких поремећаја и стања пацијента. Смањени нивои параметара црвених крвних зрнаца (посебно нивои хематокрита) били су повезани са повећаном ефикасношћу ТИП, првенствено због повећаног односа запремине плазме и крвних ћелија, након чега следе супериорне вредности ефикасности прикупљања/уклањања плазме. Други параклинички лабораторијски налази нису позитивно корелирали са ефикасношћу ТИП. Пацијенти су добро толерисали третман ТИП без тешких нежељених догађаја. Нису пронађени рецидиви у периоду праћења од 6 месеци.

Одређени број аутора је описао функционални утицај ТИП на имунски систем код пацијената са различитим имунски посредованим поремећајима, као што су лупус, МС, акутни дисеминовани енцефаломијелитис или АПРН. Она узрокује модификацију капацитета пролиферације лимфоцита и модулацију производње антитела (158-160). Штавише, она индукује реконституцију одређених субпопулација лимфоцита (регулаторних Т ћелија) (161,162) и побољшање функционалних капацитета моноцита и макрофага (163). Трег лимфоцити играју кључну улогу у модулацији имунског одговора и сузбијање аутоимунских реакција. Насупрот томе, ефекторски CD4 лимфоцити подстичу инфламацију и оштећење ткива (161,162). Померање равнотеже Т лимфоцита ка повећању Трег лимфоцита има за циљ смањење упале и спречавање даљег оштећења нервног система код неуролошких болести, посебно оних повезаних са дисрегулацијом имунског система, као што је мултипла склероза (161-164).

Оптимално време ТИП је такође важно за неке ИБНД – ТИП третман је започет што је раније могуће (у року од 7 дана након почетка болести) и праћен је смањењем

антитела и значајним клиничким побољшањем код акутне полирадикулонеуропатије (АПРН) пацијената (165,166). Оптимизовано време аферезе показало се као значајан фактор ефикасности ТИП у нашим ранијим студијама, а такође и у подацима из литературе (167-169).

Упркос предностима ТИП, неколико студија је проценило и потенцијалне нежељене ефекте и компликације, укључујући оне повезане са заменом течности или антикоагулантних раствора, кардиоваскуларном рањивошћу, васкуларним приступом, нормалним састојцима плазме или смањењем/губитком плусцитације итд. (165, 170-173).

У овој студији, приметили смо само мали број благих нежељених ефеката, као што су пролазна хипотензија код два пацијента, токсичност цитратима код једног пацијента (са благим пецкањем у ногама као резултатом хипокалцемије) и блага до умерена уртикарија код једног пацијента. Није било озбиљних нежељених ефеката повезаних са третманом ТИП током ове студије.

Коначно, употреба ТИП процедура није могућа без ажурираног медицинског образовања особља (чланова тима за аферезу) и искуства везаног за рад са екстракорпоралном циркулацијом. За дефинитивне закључке потребна су даља рандомизована, контролисана и већа клиничка испитивања.

## VI ЗАКЉУЧАК

Терапијска измена плазме која се користи код пацијената са ИМНД, који у погоршању нису одреаговали адекватно на стандардну пулсну кортиостероидну терапију, би могао значајно допринети побољшању клиничких симптома болести.

1. Повољни ефекти третмана манифестовали су се повратком ослабљених рефлекса, нормализацијом моторичких функција, нестанком говора и дисфункције гутања, са позитивним налазима у одређеним параклиничким (лабораторијским) тестовима.
2. Најбољи терапијски учинак се показује код неуролошких пацијената код којих је несметано спроведено 5 циклуса терапијске измене плазме.
3. Старост пацијената има значајан утицај на позитиван исход процедуре. ТИП процедура је успешнија код особа млађих од 40. година.
4. Већа количина уклоњене плазме и субституције албумином на почетку процедуре има значајан утицај на позитиван исход процедуре.
5. Ниже почетне вредности хематокрита и више вредности калијума имају значајан утицај на позитиван исход процедуре.
6. Терапијска измена плазме значајно редукује вредности еритроцита, хемоглобина, хематокрита, тромбоцита, укупних протеина, калијума, калцијума и магнезијума.
7. Са понављањем циклуса процедуре значајно се смањује време потребно за спровођење саме процедуре. Трајање процедуре од првог до петог циклуса се значајно смањило са 90 на 83 минута
8. Највећи утицај на предвиђање позитивног исхода процедуре има вредност хематокрита на почетку процедуре.
9. Ниво креатинина на пријему пацијента има утицај на повећање вредности параметара процедуре (дужина трајања, количина уклоњене плазме итд.). Са повећањем вредности креатинина на пријему и процедура дуже траје.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Bubuioc AM, Kudebayeva A, Turuspekova S, Lisnic V, Leone MA.* The epidemiology of myasthenia gravis. *J Med Life.* 2021;14(1):7-16.
2. *Hehir MK, Silvestri NJ.* Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. *Neurol Clin.* 2018;36(2):253-260.
3. *García-Estévez DA, Fraga-Bau A, García-Sobrino T, Mederer-Hengstl S, Pardo-Fernández J.* Epidemiología de la miastenia grave en la península ibérica y Latinoamérica [Epidemiology of myasthenia gravis in the Iberian Peninsula and Latin America]. *Rev Neurol.* 2023;76(2):59-68.
4. *Kothari MJ* (2004). Myasthenia gravis. *JOAO* 2004;104:377-384.
5. *Dresser L, Wlodarski R, Rezanian K, Soliven B.* Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *J Clin Med.* 2021;10(11):2235.
6. *Salari N, Fatahi B, Bartina Y, Kazeminia M, Fatahian R, Mohammadi P, Shohaimi S, Mohammadi M.* Global prevalence of myasthenia gravis and the effectiveness of common drugs in its treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med.* 2021 Dec 20;19(1):516.
7. *Gilhus NE, Owe JF, Hoff JM, Romi F, Skeie GO, Aarli JA.* Myasthenia gravis: a review of available treatment approaches. *Autoimmune Dis* 2011;2011:847393; doi:10.4061/2011/847393
8. *Shuey NH.* Ocular myasthenia gravis: a review and practical guide for clinicians. *Clin Exp Optom.* 2022;105(2):205-213.
9. *Mishra AK, Varma A.* Myasthenia Gravis: A Systematic Review. *Cureus.* 2023;15(12):e50017.
10. *Sieb JP.* Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol* 2014;175:408-418.
11. *Sathasivam S.* Diagnosis and management of myasthenia gravis. *Prog Neurol Psychiatry* 2014;18:6-14.
12. *Tworok S, Wiesmeth S, Klewer J, Pöhlau D, Kugler J.* Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:129; doi:10.1186/1477-7525-8-129
13. *Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J.* A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2010;10:46; doi:10.1186/1471-2377-10-46.
14. *Saccà F, Barnett C, Vu T, Peric S, Phillips GA, Zhao S, Qi CZ, Gelinas D, Chiroli S, Verschuuren JJGM.* Efgartigimod improved health-related quality of life in generalized myasthenia gravis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (ADAPT). *J Neurol.* 2023;270(4):2096-2105.
15. *Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM.* Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 ;5(1):30.
16. *Amalina N, Poerwandari D, Handajani NI, Sudibyo DA, Melaniani S.* Low-intensity aerobic cycle ergometer effects on lung function of myasthenia gravis patients: A randomized controlled trial. *Narra J.* 2024;4(3):e844.
17. *Mourão AM, Araújo CM, Barbosa LSM, Gomez RS, Burns TM, Lemos SMA, Teixeira AL.* Brazilian cross-cultural translation and adaptation of the „Questionnaire of life quality specific for Myasthenia Gravis – 15 items“. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71:955-958.

18. Kulkantrakorn K, Sawanyawisuth K, Tiamkao S. Factors correlating quality of life in patients with myasthenia gravis. *Neurol Sci* 2010;31:571-573.
19. Antozzi C, Mantegazza R. Impact of Ravulizumab on Patient Outcomes and Quality of Life in Generalized Myasthenia Gravis. *Patient Relat Outcome Meas.* 2023;14:305-312.
20. Thomsen JLS, Andersen H. Outcome Measures in Clinical Trials of Patients With Myasthenia Gravis. *Front Neurol.* 2020;11:596382.
21. Lehnerer S, Jacobi J, Schilling R, Grittner U, Marbin D, Gerischer L, Stascheit F, Krause M, Hoffmann S, Meisel A. Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective. *J Neurol.* 2022;269(6):3050-3063.
22. Burns TM, Conaway M, Sanders DB. The MG composite: A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. *Neurology* 2010;74:1434-1440.
23. Rodríguez Murúa S, Farez MF, Quintana FJ. The Immune Response in Multiple Sclerosis. *Annu Rev Pathol.* 2022;17:121-139.
24. Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, Kale N, Parisi JE, Pirko I, Mandrekar J, Bramow S, Metz I, Brück W, Lassmann H, Lucchinetti CF. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol.* 2015;78(5):710-21.
25. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372 (9648): 1502—17.
26. Haki M, Al-Biati HA, Al-Tameemi ZS, Ali IS, Al-Hussaniy HA. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(8):e37297.
27. Oksenberg JR, Baranzini SE, Barcellos LF, Hauser SL. Multiple sclerosis: genomic rewards. *J Neuroimmunol.* 2001; 15. 113 (2): 171—84.
28. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(1):25-36.
29. Bjornevik K, Münz C, Cohen JI, Ascherio A. Epstein-Barr virus as a leading cause of multiple sclerosis: mechanisms and implications. *Nat Rev Neurol.* 2023;19(3):160-171.
30. Yuan S, Xiong Y, Larsson SC. An atlas on risk factors for multiple sclerosis: a Mendelian randomization study. *J Neurol.* 2021;268(1):114-124.
31. Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019 Apr 1;9(4):a028944.
32. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann. Neurol.* 2007; 61 (6): 504—13.
33. Cotsapas C, Mitrovic M, Hafler D. Multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol.* 2018;148:723-730.
34. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359 (9313): 1221-31.
35. Salari N, Hasheminezhad R, Abdolmaleki A, Kiaei A, Razazian N, Shohaimi S, Mohammadi M. The global prevalence of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2023;44(1):59-66.
36. Scandurra C, Rosa L, Carotenuto A, Moccia M, Arena S, Ianniello A, Nozzolillo A, Turrini M, Streito LM, Abbadessa G, Ferraro E, Mattioli M, Chiodi A, Maldonato NM, Bonavita S, Clerico M, Cordioli C, Moiola L, Patti F, Lavorgna L, Filippi M, Borriello G, D'Amico E, Pozzilli C, Brescia Morra V, Petracca M, Lanzillo R. Sexual Dysfunction in People with Multiple Sclerosis: The Role of Disease Severity, Illness Perception, and Depression. *J Clin Med.* 2023;12(6):2215.
37. Nazari F, Shaygannejad V, Mohammadi Sichani M, Mansourian M, Hajhashemi V. Sexual dysfunction in women with multiple sclerosis: prevalence and impact on quality of life. *BMC Urol.* 2020;20(1):15.

38. Audrey SB, Marion R, Béatrice M, Stéphane V, Katelyne H. Sexual Dysfunction in Women With Multiple Sclerosis: Expectations Regarding Treatment and Information, and Utility of the SEA-MS-F Questionnaire. *Sex Med.* 2022;10(3):100502
39. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, Geurts JJG, Paul F, Reich DS, Toosy AT, Traboulsee A, Wattjes MP, Yousry TA, Gass A, Lubetzki C, Weinshenker BG, Rocca MA. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain.* 2019 ;142(7):1858-1875.
40. Nelson F; Poonawalla A; Hou P; Wolinsky JS; Narayana PA. 3D MPRAGE improves classification of cortical lesions in multiple sclerosis". *Mult Scler.* Nov. 2008; 14 (9): 1214—9.
41. Borrelli S, Martire MS, Stölting A, Vanden Bulcke C, Pedrini E, Guisset F, Bugli C, Yildiz H, Pothen L, Elands S, Martinelli V, Smith B, Jacobson S, Du Pasquier RA, Van Pesch V, Filippi M, Reich DS, Absinta M, Maggi P. Central Vein Sign, Cortical Lesions, and Paramagnetic Rim Lesions for the Diagnostic and Prognostic Workup of Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2024;11(4):e200253.
42. Hardmeier M, Fuhr P. Multimodal Evoked Potentials as Candidate Prognostic and Response Biomarkers in Clinical Trials of Multiple Sclerosis. *J Clin Neurophysiol.* 2021;38(3):171-180
43. Covey TJ, Golan D, Doniger GM, Sergott R, Zarif M, Bumstead B, Buhse M, Kaczmarek O, Mebrahtu S, Bergmann C, Wilken J, Gudesblatt M. The relationship between cognitive impairment, cognitive fatigue, and visual evoked potential latency in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;57:10334
44. Klistorner A, Graham SL. Role of Multifocal Visually Evoked Potential as a Biomarker of Demyelination, Spontaneous Remyelination, and Myelin Repair in Multiple Sclerosis. *Front Neurosci.* 2021;15:725187.
45. Travers BS, Tsang BK, Barton JL. Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis. *Aust J Gen Pract.* 2022;51(4):199-206.
46. Shahan B, Choi EY, Nieves G. Cerebrospinal Fluid Analysis. *Am Fam Physician.* 2021;103(7):422-428. Erratum in: *Am Fam Physician.* 2021;103(12):713.
47. Carman MJ. Lumbar Puncture. *Adv Emerg Nurs J.* 2024;46(2):141-148.
48. Farley A, McLafferty E. Lumbar puncture. *Nurs Stand.* 2008;22(22):46-8.
49. Petzold A, Brettschneider J, Jin K, Keir G, Murray NM, Hirsch NP, Itoyama Y, Reilly MM, Takeda A, Tumani H. CSF protein biomarkers for proximal axonal damage improve prognostic accuracy in the acute phase of Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve.* 2009;40(1):42-9.
50. Wildner P, Stasiolek M, Matysiak M. Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;37:101452.
51. Amezcua L. Progressive Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneap Minn).* 2022;28(4):1083-1103.
52. Sriwastava S, Elkhooly M, Amatya S, Shrestha K, Kagzi Y, Bhatia D, Gupta R, Jaiswal S, Lisak RP. Recent advances in the treatment of primary and secondary progressive Multiple Sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2024;390:578315.
53. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(9):a028928
54. Tarlinton RE, Martynova E, Rizvanov AA, Khaiboullina S, Verma S. Role of Viruses in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Viruses.* 2020;12(6):643
55. Kurtzke, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33 (11): 1444-1452
56. Kim W, Patsopoulos NA. Genetics and functional genomics of multiple sclerosis. *Semin Immunopathol.* 2022;44(1):63-79.

57. Yusuf FLA, Wijnands JMA, Karim ME, Kingwell E, Zhu F, Evans C, Fisk JD, Zhao Y, Marrie RA, Tremlett H. Sex and age differences in the Multiple Sclerosis prodrome. *Front Neurol.* 2022;13:1017492.
58. De Jager PL, Chibnik LB, Cui J, Reischl J, Lehr S, Simon KC, Aubin C, Bauer D, Heubach JF, Sandbrink R, Tyblova M, Lelkova P; Steering committee of the BENEFIT study; Steering committee of the BEYOND study; Steering committee of the LTF study; Steering committee of the CCR1 study; Havrdova E, Pohl C, Horakova D, Ascherio A, Hafler DA, Karlson EW. Integration of genetic risk factors into a clinical algorithm for multiple sclerosis susceptibility: a weighted genetic risk score. *Lancet Neurol.* 2009;8(12):1111-9.
59. SoRelle ED, Luftig MA. Multiple sclerosis and infection: history, EBV, and the search for mechanism. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2025;89(1):e0011923.
60. Soldan SS, Lieberman PM. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(1):51-64.
61. Rice EM, Thakolwiboon S, Avila M. Geographic heterogeneity in the association of varicella-zoster virus seropositivity and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;53:103024.
62. Orr N, Steinman L. Epstein-Barr virus and the immune microenvironment in multiple sclerosis: Insights from high-dimensional brain tissue imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2025;122(11):e2425670122.
63. Censi ST, Mariani-Costantini R, Granzotto A, Tomassini V, Sensi SL. Endogenous retroviruses in multiple sclerosis: A network-based etiopathogenic model. *Ageing Res Rev.* 2024;99:102392.
64. Ward M, Goldman MD. *Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis. Continuum (Minneapolis Minn).* 2022;28(4):988-1005.
65. Arjmandi D, Graeili Z, Mohammadi P, Arshadi M, Jafari Tadi M, Ardekani A, Naeimi R, Abbasi F, Marhoommirzabak E, Mahjour S, Sartip B, Prasa H, Fallah Omrani V, Rostami A. Chlamydia pneumonia infection and risk of multiple sclerosis: A meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2023;77:104862.
66. Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, Falk KI, Ascherio A. Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010;67(6):824-30.
67. Aloisi F, Giovannoni G, Salvetti M. Epstein-Barr virus as a cause of multiple sclerosis: opportunities for prevention and therapy. *Lancet Neurol.* 2023;22(4):338-349.
68. Soldan SS, Lieberman PM. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(1):51-64.
69. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, Elledge SJ, Niebuhr DW, Scher AI, Munger KL, Ascherio A. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science.* 2022;375(6578):296-301.
70. Lang HL, Jacobsen H, Ikemizu S, Andersson C, Harlos K, Madsen L, Hjorth P, Sondergaard L, Svejgaard A, Wucherpfennig K, Stuart DI, Bell JI, Jones EY, Fugger L. A functional and structural basis for TCR cross-reactivity in multiple sclerosis. *Nat Immunol.* 2002;3(10):940-3.
71. Serafini B, Benincasa L, Rosicarelli B, Aloisi F. EBV infected cells in the multiple sclerosis brain express PD-L1: How the virus and its niche may escape immune surveillance. *J Neuroimmunol.* 2024;389:578314
72. Nishanth K, Tariq E, Nzvere FP, Miqdad M, Cancarevic I. Role of Smoking in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis: A Review Article. *Cureus.* 2020;12(8):e9564.
73. Hernán MA, Jick SS, Logroscino G, Olek MJ, Ascherio A, Jick H. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain.* 2005;128(Pt 6):1461-5.

74. *Alfredsson L, Olsson T.* Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019;9(4):a028944.
75. *Nag N, Yu M, Jelinek GA, Simpson-Yap S, Neate SL, Schmidt HK.* Associations between Lifestyle Behaviors and Quality of Life Differ Based on Multiple Sclerosis Phenotype. *J Pers Med.* 2021;11(11):1218
76. *Hauser SL, Cree BAC.* Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med.* 2020;133(12):1380-1390.e2.
77. *Yang JH, Rempe T, Whitmire N, Dunn-Pirio A, Graves JS.* Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2022;13:824926.
78. *Vasileiou ES, Fitzgerald KC.* Multiple Sclerosis Pathogenesis and Updates in Targeted Therapeutic Approaches. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2023 Sep;23(9):481-496.
79. *Mansilla MJ, Presas-Rodríguez S, Teniente-Serra A, González-Larreategui I, Quirant-Sánchez B, Fondelli F, Djedovic N, Iwaszkiewicz-Grześ D, Chwojnicky K, Miljković Đ, Trzonkowski P, Ramo-Tello C, Martínez-Cáceres EM.* Paving the way towards an effective treatment for multiple sclerosis: advances in cell therapy. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(6):1353-1374.
80. *McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD.* Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA.* 2021;325(8):765-779.
81. *Bayry J, Hartung HP, Kaveri SV.* IVIg for relapsing-remitting multiple sclerosis: promises and uncertainties. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;36(7):419-21.
82. *Gonzalez-Lorenzo M, Ridley B, Minozzi S, Del Giovane C, Peryer G, Piggott T, Foschi M, Filippini G, Tramacere I, Baldin E, Nonino F.* Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;1(1):CD011381
83. *Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, Capra R, Comi G.* Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(5):CD002127.
84. *La Mantia L, Milanese C, Mascoli N, D'Amico R, Weinstock-Guttman B.* Cyclophosphamide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2007(1):CD002819.
85. *Selmaj K, Cree BAC, Barnett M, Thompson A, Hartung HP.* Multiple sclerosis: time for early treatment with high-efficacy drugs. *J Neurol.* 2024;271(1):105-115.
86. *Ridley B, Minozzi S, Gonzalez-Lorenzo M, Del Giovane C, Piggott T, Filippini G, Peryer G, Foschi M, Tramacere I, Baldin E, Nonino F.* Immunomodulators and immunosuppressants for progressive multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;9(9):CD015443.
87. *Du L, Xi H, Zhang S, Zhou Y, Tao X, Lv Y, Hou X, Yu L.* Effects of exercise in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2024 Apr 10;12:1387658.
88. *Kesselring J, Beer S.* Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology* 2005; 4 (10): 643—652.
89. *Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, Jorgensen NW, Weigand SD, Noseworthy JH, Weinshenker BG, Rodriguez M.* Change in MS-related disability in a population-based cohort: a 10-year follow-up study. *Neurology.* 2004;62(1):51-9.
90. *Daumer M, Neuhaus A, Lederer C, Scholz M, Wolinsky JS, Heiderhoff M; Sylvia Lawry Centre for Multiple Sclerosis Research.* Prognosis of the individual course of disease--steps in developing a decision support tool for Multiple Sclerosis. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2007;7:11.
91. *Weinshenker BG.* Natural history of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1994; 36 (Suppl): S6-11.
92. *Compston A, Coles A.* Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372 (9648): 1502-17.

93. Myhr KM, Riise T, Vedeler C, Nortvedt MW, Grønning R, Midgard R, Nyland HI. Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension. *Mult Scler.* 2001;7(1):59-65.
94. Rindfleisch E. Histologisches detail zu der grauen degeneration von gehirn und ruckenmark. *Archives of Pathological Anatomy and Physiology* 1863; 26: 474-483.
95. Paul F, Wattjes MP. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: the final curtain. *Lancet.* 2014;383(9912):106-8. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61912-1.
96. Vedantham S, Benenati JF, Kundu S, Black CM, Murphy KJ, Cardella JF; Society of Interventional Radiology; Canadian Interventional Radiology Association. Interventional endovascular management of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis: a position statement by the Society of Interventional Radiology, endorsed by the Canadian Interventional Radiology Association. *J Vasc Interv Radiol.* 2010;21(9):1335-7.
97. Zamboni P, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, Dwyer MG, Schirda CV, Malagoni AM, Hojnacki D, Kennedy C, Carl E, Bergsland N, Magnano C, Bartolomei I, Salvi F, Zivadinov R. Hypoperfusion of brain parenchyma is associated with the severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional preliminary report. *BMC Med.* 2011;9:22.
98. Yang J, Zhang N, Ding C, He X, Li M, Meng W, Ouyang T. Association between chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2023;13(6):e072319
99. Jagannath VA, Pucci E, Asokan GV, Robak EW. Percutaneous transluminal angioplasty for treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) in people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;5(5):CD009903
100. Embry AF. Integrating CCSVI and CNS autoimmunity in a disease model for MS. *Int Angiol.* 2010; 29 (2): 93-94.
101. Singh AV, Zamboni P. Anomalous venous blood flow and iron deposition in multiple sclerosis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009; 29 (12): 1867-1878.
102. Zamboni P, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, Schirda C, Cox JL, Malagoni AM, Hojnacki D, Kennedy C, Carl E, Dwyer MG, Bergsland N, Galeotti R, Hussein S, Bartolomei I, Salvi F, Ramanathan M, Zivadinov R. CSF dynamics and brain volume in multiple sclerosis are associated with extracranial venous flow anomalies: a pilot study. *Int Angiol.* 2010;29(2):140-8.
103. Al-Omari MH, Rousan LA. Internal jugular vein morphology and hemodynamics in patients with multiple sclerosis. *Int Angiol.* 2010; 29: 115—120.
104. Laukontaus SJ, Kagayama T, Lepäntalo M, Atula S, Färkkilä M, Albäck A, Inoue Y, Tienari P, Venermo M. Doppler ultrasound examination of multiple sclerosis patients and control participants: inter-observer agreement and association with disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;46(4):466-72.
105. Amin M, Hersh CM. Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics. *Neurodegener Dis Manag.* 2023 Feb;13(1):47-70106.
106. Yang J, Zhang N, Ding C, He X, Li M, Meng W, Ouyang T. Association between chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2023;13(6):e072319.
107. Ahmadi F, Khalatbary AR. A review on the neuroprotective effects of hyperbaric oxygen therapy. *Med Gas Res.* 2021 Apr-Jun;11(2):72-82.
108. Barata P, Camacho O, Lima CG, Pereira AC. The Role of Hyperbaric Oxygen Therapy in Neuroregeneration and Neuroprotection: A Review. *Cureus.* 2024;16(6):e62067.

109. Rabrenović M, Matunović R, Rabrenović V, Zoranović U. Hiperbarična medicina - mogućnosti i dileme. *Vojnosanitetski pregled* 2008; 65 (3): 235-238.
110. Moore L, Eggleton P, Smerdon G, Newcombe J, Holley JE, Gutowski NJ, Smallwood M. Engagement of people with multiple sclerosis to enhance research into the physiological effect of hyperbaric oxygen therapy. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;43:102084.
111. Bunganic R, Blahutova S, Revendova K, Zapletalova O, Hradilek P, Hrdlickova R, Ganesh A, Cermakova Z, Bar M, Volny O. Therapeutic plasma exchange in multiple sclerosis patients with an aggressive relapse: an observational analysis in a high-volume center. *Sci Rep*. 2022;12(1):18374.
112. Das J, Chauhan VD, Mills D, Johal NJ, Tan M, Matthews R, Keh R, Lilleker JB, Gosal D, Sharaf N. Therapeutic plasma exchange in neurological disorders: Experience from a tertiary neuroscience centre. *Transfus Apher Sci*. 2019;58(6):102654.
113. The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group. The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1991; 337: 441—6.
114. Jacob S, Mazibrada G, Irani SR, Jacob A, Yudina A. The Role of Plasma Exchange in the Treatment of Refractory Autoimmune Neurological Diseases: a Narrative Review. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2021;16(4):806-817
115. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2021;397(10280):1214-1228.
116. Kuwabara S. Does *Campylobacter jejuni* infection elicit "demyelinating" Guillain-Barré syndrome?. *Neurology*. Lippincott Williams & Wilkins 2004; 63 (3): 529—33.
117. Bellanti R, Rinaldi S. Guillain-Barré syndrome: a comprehensive review. *Eur J Neurol*. 2024;31(8):e16365.
118. Kovač M, Balint B, Bogdanović G. Bazična i klinička transfuziologija. 2020; 527-530
119. Clark WF, Huang SS. Introduction to therapeutic plasma exchange. *Transfus Apher Sci* 2019;58(3):228-229.
120. Garraud O. Therapeutic plasma exchange. *Transfus Apher Sci* 2019;58(3):226-227.
121. Fernández-Zarzo M, Gómez-Seguí I, de la Rubia J. Therapeutic plasma exchange: Review of current indications. *Transfus Apher Sci* 2019;58(3):247-253.
122. Jacob S, Mazibrada G, Irani SR, Jacob A, Yudina A. The Role of Plasma Exchange in the Treatment of Refractory Autoimmune Neurological Diseases: a Narrative Review. *J Neuroimmune Pharmacol* 2021;16(4):806-817.
123. Sanchez AP, Balogun RA. Therapeutic Plasma Exchange in the Critically Ill Patient: Technology and Indications. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2021 Jan;28(1):59-73.
124. Dogra A, Rana K, Rathod C, Prakash S. Outcome of therapeutic plasma exchange in Myasthenia gravis patients. *J Family Med Prim Care* 2020 Dec 31;9(12):5971-5975.
125. Boada M, Martínez-Lage P, Serrano-Castro P, Costa M, Páez A. Therapeutic plasma exchange with albumin: a new approach to treat Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 2021;21(8):843-849.
126. Chevret S, Hughes RA, Annane D. „Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome”. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2(2):CD001798.
127. Kaya E, Keklik M, Sencan M, Yilmaz M, Keskin A, Kiki I, Erkurt MA, Sivgin S, Korkmaz S, Okan V, Doğu MH, Unal A, Cetin M, Altuntaş F, Ilhan O. Therapeutic plasma exchange in patients with neurological diseases: multicenter retrospective analysis. *Transfus Apher Sci* 2013;48(3):349-52.

128. *Burgstaler EA, Bryant SC, Winters JL.* Paired comparison of therapeutic plasma exchange using the Fenwal Amicus versus Terumo BCT Spectra Optia. *J Clin Apher* 2018; 33(3):265-273.
129. *Afzali M, Oveisgharan S, Rajabkhah S, Abdi S.* Complications of therapeutic plasma exchange in patients with neurological disorders. *Curr J Neurol* 2020;19(1):8–12.
130. *Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A, Power G.* A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical science. *Behavior Research Methods* 2007; 39:175-191.
131. *Lin Y, Oji S, Miyamoto K, Narita T, Kameyama M, Matsuo H.* Real-world application of plasmapheresis for neurological disease: Results from the Japan-Plasmapheresis Outcome and Practice Patterns Study. *Ther Apher Dial.* 2023;27(1):123-135.
132. *Boedecker SC, Luessi F, Engel S, Kraus D, Klimpke P, Holtz S, Meinek M, Marczynski P, Weinmann A, Weinmann-Menke J.* Immunoabsorption and plasma exchange-Efficient treatment options for neurological autoimmune diseases. *J Clin Apher.* 2022 ;37(1):70-81.
133. *Garraud O.* Therapeutic plasma exchange, 2019 and beyond. *Transfus Apher Sci* 2019; 58(3): 226–7.
134. *Balint B, Bogdanović G, Dimitrijević G.* Hemapheresis. In: Balint B, editor. *Transfusiology.* Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2004. p. 455–77. (Serbian)
135. *Balint B, Pavlovic M, Todorovic M.* The use of apheresis in personalized cell-mediated treatment of prostate cancer. In: Kocic G, Hadzi Djokic J, Simic T, editors. *Prostate cancer: advances in the pathogenesis, diagnosis and personalized therapy.* Heidelberg: Springer-Nature; 2024. p. 263–93.
136. *Sanchez AP, Balogun RA.* Therapeutic plasma exchange in the critically ill patient: Technology and indications. *Adv Chronic Kidney Dis* 2021; 28(1): 59–73.
137. *Dogra A, Rana K, Rathod C, Prakash S.* Outcome of therapeutic plasma exchange in Myasthenia gravis patients. *J Family Med Prim Care* 2020; 9(12): 5971–5.
138. *Boada M, Martínez-Lage P, Serrano-Castro P, Costa M, Páez A.* Therapeutic plasma exchange with albumin: a new approach to treat Alzheimer’s disease. *Expert Rev Neurother* 2021; 21(8): 843–9.
139. *Chevret S, Hughes RA, Annane D.* Plasma exchange for GuillainBarré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2(2): CD001798.
140. *Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA, et al.* Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the Writing committee of the American Society for apheresis: The Ninth Special Issue. *J Clin Apher* 2023; 38(2): 77– 278.
141. *Hiew FL, Thit WM, Alexander M, Thirugnanam U, Siritho S, Tan K, et al.* Consensus recommendation on the use of therapeutic plasma exchange for adult neurological diseases in Southeast Asia from the Southeast Asia therapeutic plasma exchange consortium. *J Cent Nerv Syst Dis* 2021; 13: 11795735211057314
142. *Foettinger F, Pilz G, Wipfler P, Harrer A, Kern JM, Trinkla E, et al.* Immunomodulatory aspects of therapeutic plasma exchange in neurological disorders – a pilot study. *Int J Mol Sci* 2023; 24(7): 6552.

143. *Morales-Ruiz V, Juárez-Vaquera VH, Rosetti-Sciutto M, Sánchez-Muñoz F, Adalid-Peralta L.* Efficacy of intravenous immunoglobulin in autoimmune neurological diseases. Literature systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2022;21(3):103019
144. *Zubair AS, Rethana M, Ma A, McAlpine LS, Abulaban A, Munro BS, Patwa HS, Nowak RJ, Roy B.* Plasmapheresis Versus Intravenous Immunoglobulin in Patients With Autoimmune Neuromuscular and Neuro-immunological Conditions. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2023 Sep 1;25(1):11-17.
145. *Balint B, Todorovic M, Ostojic G, Vucetic D.* Plasma removal/exchange efficacy: Spectra-Optia versus Cobe-Spectra – A comparative preclinical study. *J Clin Apher* 2013; 28: 126.
146. *Moudgil KD, Venkatesha SH.* The anti-inflammatory and immunomodulatory activities of natural products to control autoimmune inflammation. *Int J Mol Sci* 2022; 24(1): 95.
147. *Liu JF, Wang WX, Xue J, Zhao CB, You HZ, Lu JH, et al.* Comparing the autoantibody levels and clinical efficacy of double filtration plasmapheresis, immunoadsorption, and intravenous immunoglobulin for the treatment of late-onset myasthenia gravis. *Ther Apher Dial* 2010; 14(2): 153–60.
148. *Kumar R, Birinder SP, Gupta S, Singh G, Kaur A.* Therapeutic plasma exchange in the treatment of myasthenia gravis. *Indian J Crit Care Med* 2015; 19(1): 9–13.
149. *Ipe TS, Davis AR, Raval JS.* Therapeutic Plasma Exchange in Myasthenia Gravis: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Comparative Evidence. *Front Neurol.* 2021;12:662856
150. *Tombak A, Uçar MA, Akdeniz A, Yilmaz A, Kaleagası H, Sungur MA, et al.* Therapeutic plasma exchange in patients with neurologic disorders: Review of 63 cases. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2017; 33(1): 97–105.
151. *Yeh JH, Chiu HC.* Plasmapheresis in myasthenia gravis. A comparative study of daily versus alternately daily schedule. *Acta Neurol Scand* 1999; 99(3): 147–51.
152. *Petrou P, Ben-Hur T, Vaknin-Dembinsky A, Abramsky O, Karussis D.* Clinical Efficacy of Plasma-Exchange in Patients with Progressive forms of Multiple Sclerosis and NMO-Spectrum Disease. *J. Mult. Scler.* 2016, 3, 1–6.
153. *Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A.* Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders [RETIRED]: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2011;76(3):294-300
154. *Lipphardt M, Mühlhausen J, Kitze B, Heigl F, Mauch E, Helms HJ, Müller GA, Kozioliek MJ.* Immunoadsorption or plasma exchange in steroid-refractory multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Clin Apher.* 2019;34(4):381-391.
155. *Chevret S, Hughes RA, Annane D.* Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2(2):CD001798.

156. Pham HP, Schwartz J. Therapeutic Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Presse Med.* 2019;48(11 Pt 2):338-346
157. Blechinger S, Ehler J, Bsteh G, Winkelmann A, Leutmezer F, Meister S, Santer A, Hecker M, Berger T, Rommer P, Zettl UK. Therapeutic plasma exchange in steroid-refractory multiple sclerosis relapses. A retrospective two-center study. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14:1756286420975642.
158. Foettinger F, Pilz G, Wipfler P, Harrer A, Kern JM, Trinkla E, Moser T. Immunomodulatory Aspects of Therapeutic Plasma Exchange in Neurological Disorders- A Pilot Study. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6552.
159. Yoshii F, Shinohara Y. Lymphocyte subset proportions in Guillain-Barré syndrome patients treated with plasmapheresis. *Eur Neurol* 2000; 44(3): 162–7.
160. Tonev DG, Momchilova AB. Therapeutic Plasma Exchange in Certain Immune-Mediated Neurological Disorders: Focus on a Novel Nanomembrane-Based Technology. *Biomedicines.* 2023;11(2):328.
161. Hu H, Li H, Li R, Liu P, Liu H. Re-establishing immune tolerance in multiple sclerosis: focusing on novel mechanisms of mesenchymal stem cell regulation of Th17/Treg balance. *J Transl Med.* 2024;22(1):663.;
162. Sumida TS, Cheru NT, Hafler DA. The regulation and differentiation of regulatory T cells and their dysfunction in autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol.* 2024 ;24(7):503-517.
163. Koizumi K, Hoshiai M, Moriguchi T, Katsumata N, Toda T, Kise H, Hasebe Y, Kono Y, Sunaga Y, Yoshizawa M, Watanabe A, Harii N, Goto J, Kagami K, Abe M, Matsuda K, Sugita K. Plasma Exchange Downregulates Activated Monocytes and Restores Regulatory T Cells in Kawasaki Disease. *Ther Apher Dial.* 2019;23(1):92-98.
164. Arneith B. Regulatory T Cells in Multiple Sclerosis Diagnostics-What Do We Know So Far? *J Pers Med.* 2023;14(1):29.
165. Iacono S, Schirò G, Salemi G, Scirè E, Aridon P, Melfa M, Andolina M, Sorbello G, Cali A, Brighina F, D'Amelio M, Ragonese P. Efficacy and Safety of Rescue Treatment with Plasma Exchange in Patients with Acute Inflammatory Neurological Disorders: A Single Center Experience. *Neurol Int.* 2024;16(4):761-775.
166. Ramo-Tello C, Blanco Y, Brieva L, Casanova B, Martínez-Cáceres E, Ontaneda D, Ramió-Torrentá L, Rovira À. Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis Relapses. *J Pers Med.* 2021;12(1):6.
167. Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2(2): CD001798.
168. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the Writing committee of the American Society for apheresis: The Ninth Special Issue. *J Clin Apher* 2023; 38(2): 77–278.
169. Balint B, Radovic M, Malesevic M, Jovicic A, Stamatovic D, Ostojic G. The rationale for therapeutic apheresis in the treatment of he-matologic and immune-mediated neurologic disorders. *Blood Banking Transf Med* 2003; 1(2): 73–80.
170. Kim DK, Kim S, Jeong SH, Kim HO, Kim HJ. Therapeutic plasma exchange using the Spectra Optia cell separator compared with the COBE Spectra. *Ann Lab Med.* 2015;35(5):506-9.

171. Afzali M, Oveisgharan S, Rajabkhah S, Abdi S. Complications of therapeutic plasma exchange in patients with neurological disorders. *Curr J Neurol*. 2020;19(1):8–12.
172. Moudgil KD, Venkatesha SH. The anti-inflammatory and immunomodulatory activities of natural products to control auto-immune inflammation. *Int J Mol Sci* 2022; 24(1): 95.
173. Foettinger F, Pilz G, Wipfler P, Harrer A, Kern JM, Trinkka E, Moser T. Immunomodulatory Aspects of Therapeutic Plasma Exchange in Neurological Disorders- A Pilot Study. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 31;24(7):6552.

## Биографија аутора

Марија Вранеш, рођена 27. 02. 1973. у Београду.

Након завршетка средње медицинске школе „Сестре Нинковић” у Крагујевцу, уписује и дипломира на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу.

Специјализацију из трансфузиологије завршила на Институту за трансфузију крви „Свети Сава” у Београду 2005. године.

Субспецијализацију из трансфузиологије завршила на Институту за трансфузију крви „Свети Сава”, те одбранила завршни рад субспецијализације 2016. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду.

2020. године завршила Мастер академске студије из области Менаџмент у систему здравствене заштите, на Факултету Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Од 1995. до 1999. године радила као медицинска сестра - техничар у Гинеколошкој ординацији „Деметра” у Крагујевцу.

Од 1999. до 2002. године радила у Хитној помоћи Чачак, као лекар опште праксе.

У периоду од 2003. до 2004. године радила у Дому здравља Крагујевац, као лекар опште праксе, у служби кућног лечења.

Од 2004. године стално запослена у Служби за трансфузију крви (данас Банци крви) Универзитетског Клиничког центра Крагујевац.

Од 2006. шеф компонентне терапије Службе за трансфузију крви у Крагујевцу.

Исте године, отворила Одсек за аферезне процедуре (тромбоцитозиферезе), а 2019. године увела у рад и ТИП (Терапијске измене плазме).

## Списак објављених радова

1. **Vraneš M**, Lojpur Z, Todorović M, Ostojić G, Ristanović E, Balint B. Case Report : Lifesaving therapeutic plasma exchange by cell saver in an obstetric emergency . Med Čas (Krag) / Med J (Krag) 2017; 51(1):30-33 doi:10.5937/mckg51-13750
2. **Vraneš M**, Antonijević A, Đutović Ž, Savić M. Plasma exchange in the treatment of relapsing multiple sclerosis : case report . Doi : 10.2478/sjecr-2021-0054
3. **Vraneš M**, Lazović A, Balint B, Jakovljević V, Balint Todorović M, Matić Bošković T. VSP doi : org 10.2298/VSP210717097A.

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

Ефекти тераписке узнеке плазне  
код пацијената са различитим  
неуролошким пореклима

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 Косовују, 10.06.2015 године;

Вранеш Маричић  
потпис аутора

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

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

Ефекти тераписке измене плазме код  
пацијената са различитим нивоа допинг  
поремећаја

истоветне.

у Крагујевцу, 10.06.2025 године,

Вранеш Маруџ  
потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Марија Вранеш,

дозвољавам

не дозвољавам

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

Ефекти Геранијске истеке плазме  
код пацијената са различитим  
набављеним посећенима

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 дозвољавам<sup>1</sup>

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

<sup>1</sup> Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију

- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада<sup>2</sup>

Кејтсденс, 1006227 године,

Воранел Кејтсденс  
потпис аутора