



ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

КАТАРИНА ВЕСИЋ

**УТИЦАЈ НИВОА МОКРАЋНЕ КИСЕЛИНЕ У СЕРУМУ НА ЗАМОР
КОД ПАЦИЈЕНАТА СА МУЛТИПЛОМ СКЛЕРОЗОМ**

Докторска дисертација

Ментор: др сци. мед. Гордана Тончев, ванредни професор

Крагујевац, 2018. године

САДРЖАЈ

1. УВОД

1.1. МУЛТИПЛА СКЛЕРОЗА КАО КЛИНИЧКИ ЕНТИТЕТ

1.2. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА И ЕТИОЛОГИЈА МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗЕ

1.3. ПАТОГЕНЕЗА МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗЕ

1.3.1. Неуроинфламација и оксидативни стрес

1.3.2. Улога мокраћне киселине у оксидативном стресу

1.4. КЛИНИЧКЕ ФОРМЕ И КЛИНИЧКА СЛИКА МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗЕ

1.4.1. Клинички форме мултипле склерозе

1.4.2. Симптоми и знаци мултипле склерозе

1.4.3. Замор у мултиплој склерози

1.4.4. Депресија у мултиплој склерози

1.5. ТЕРАПИЈА МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗЕ

1.5.1 Терапија релапса

1.5.2. Имуномодулаторна терапија-интерферон бета 1а

2. ЦИЉЕВИ РАДА

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. Дијагноза мултипле склерозе

3.2. Испитивани узорак

3.3. Истраживачки поступак

3.3.1. Одређивање серумских концентрација мокраћне киселине и Ц реактивног протеина

3.3.2. Инструменти клиничко-неуролошке процене

3.4. Статистичка анализа података

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Демографске и клиничке карактеристике испитаника

4.2. Серумски нивои мокраћне киселине код испитаника

4.3. Серумски нивои Ц реактивног протеина код испитаника

4.4. Скорови клиничких скала процене

4.5. Корелације мокраћне киселине са клиничким скалама процене

4.6. Корелације Ц реактивног протеина са клиничким скалама процене

4.7. Утицај социодемографских и клиничких параметара на болест, замор и депресију

4.8. Предиктори замора и депресије код испитаника

5. ДИСКУСИЈА

5.1. Мокраћна киселина -маркер оксидативни стреса у мултиплој склерози

5.2. Ц реактивни протеин-маркер неуроинфламације у мултиплој склерози

5.3. Замор и депресија у мултиплој склерози

5.4. Утицај оксидативног стреса и неуроинфламације на замор и депресију

6. ЗАКЉУЧЦИ

7. ЛИТЕРАТУРА

УТИЦАЈ НИВОА МОКРАЋНЕ КИСЕЛИНЕ У СЕРУМУ НА ЗАМОР И ДЕПРЕСИЈУ

КОД ПАЦИЈЕНАТА СА МУЛТИПЛОМ СКЛЕРОЗОМ

Апстракт

Оксидативни стрес и неуроинфламација имају значајну улогу у патогенези мултипле склерозе (Multiple Sclerosis-MS). Код оболелих од MS замор је један од најчешћих узрока неуролошке онеспособљености. Замор се може јавити као самостални симптом али може бити и манифестација депресије. У овој студији мерили смо ниво мокраћне киселине (Uric Acid- UA) у серуму, као маркер оксидативног стреса и ниво Ц-реактивног протеина (C – Reactive Protein -CRP) у серуму, као маркер неуроинфламације. У студију је укључено 98 MS болесника у фази релапса и ремисије. Контролну групу је сачињавало 35 здравих добровољаца. Степен депресивне симптоматологије је мерен помоћу Бекове скале депресивности (Beck's Depression Inventory - BDI) а степен замора помоћу Крупове скале замора (Fatigue Severity Scale- FSS). Главни циљ истраживања је био да се испита да ли нивои UA и CRP у серуму корелирају са депресивном симптоматологијом и замором. MS оболели у релапсу и ремисији су имали значајно ниже нивое UA у серуму у односу на здраве ($236.97 \pm 9.25 \mu\text{mol/L}$ vs. $268.27 \pm 0.09 \mu\text{mol/L}$ vs $314.82 \pm 11.02 \mu\text{mol/L}$; $p=0.000$). Ниво CRP у серуму је био значајно нижи у MS групи у релапсу у поређењу са MS групом у ремисији ($4.46 \pm 0.40 \text{mg/L}$ vs. $1.01 \pm 0.38 \text{mg/L}$; $p=0.000$). Средње вредности BDI скара су биле значајно веће код MS групе у релапсу (15.68 ± 16.62 vs. 8.36 ± 7.10 ; $p=0.045$). Опсервирана је слаба негативна корелација између нивоа UA у серуму и присуства осећаја

туге, као и отежаног обављања свакодневних животних активности. Уочена је позитивна корелација између нивоа CRP у серуму и депресивне симптоматологије, као и између депресивне симптоматологије и замора ($p < 0.05$).

Неуроинфламација и оксидативни стрес имају утицаја на замор и депресију код MS. Ниже вредности UA у серуму могу преципитирати осећај туге и утицати на способност обављања свакодневних животних активности, а свако повећање серумског нивоа CRP током релапса, на овом терену може даље преципитирати настанак депресије. Због могућности да замор представља продромални симптом депресије, веома је важна његова рана детекција и примена адекватних терапијских мера, могуће чак и антидепресива.

Кључне речи: Мултипла склероза, мокраћна киселина, Ц-реактивни протеин, замор, депресија.

1. УВОД

1.1. Мултипла склероза као клинички ентитет

Мултипла склероза (Multiple Sclerosis - MS) је хронична инфламаторна болест централног нервног система која се патофизиолошки карактерише деструкцијом мијелина (демијелинизацијом), хроничном инфламацијом, глиозом, оштећењем олигодендроцита и аксона.

Један од првих незваничних, књижевних описа MS налази се у дневнику Fridriha Augusta Estea (1794-1843), у ком је описао своје симптоме у виду смањења оштрине вида, дуплих слика и слабости у ногама (1). Прве клиничке и патоанатомске описе MS су дали британски професор Robert Carswell и француски професор патолошке анатомије Jean Cruveilhier 1835. године. Cruveilhier је у свом атласу „Патолошка анатомија људског тела“ описао болест која настаје због дегенерације путева у кичменој моздини, назвавши је параплегија а патолошки процес је описао као мрљасту склерозу. 1849.године, Frerich је описао болест, коју је назвао „спинална склероза“, која се карактерисала смењивањем фаза ремисије и егзарцелације, моторним слабостима и поремећајем функције кранијалних нерава. Менталне промене се први пут код оболелих од MS описују 1856.године (2).

Највећи допринос у описивању клиничке слике, сагледавању природе и прогресије MS дао је оснивач модерне неурологије, француски лекар Jean-Martin Charcot који је шездесетих година 19.века дефинисао Шаркоов тријас: скандиран говор, тремор и невољне очне покрете. 1868. године патохистолошком анализом танких исечака мозга пацијенткиње

коју је лечио, уочио је оштећења нервних влакана која је назвао „плаковима“, пролиферацију глијалних влакана и периваскуларну акумулацију фагоцита уз очување аксона. Болест је назвао „sclerose en plaques“ (2,3).

1873. године, енглески неуролог Walter Moxon по први пут издваја MS као засебан клинички ентитет. Француски научник Louis Ranvier је 1878. године открио и описао мијелински омотач, а 1879. немачки неуролог Fromann описује демиелинизацију као основну патохистолошку карактеристику MS (3).

Биотехнолошки развој током 20. века резултирао је интензивнијим истраживњима, детаљнијим описивањем и комплекснијим схватањем MS.

1.2. Епидемиологија и етиологија мултипле склерозе

Велики значај MS огледа се најпре у чињеници да се најчешће јавља код младих одраслих особа, а услед дугогодишњег трајања и прогресивног тока представља најчешће нетрауматско онеспособљавајуће неуролошко обољење у најпродуктивнијем животном добу што има значајне импликације на различите сегменте живота оболелих (4).

Данас се процењује да је број оболелих од MS у свету око 2,5 милиона, у Европи око 500.000, Америци 750.000 (5,6). Инциденца MS је ниска у детињству, расте после 18. године, пик достиже између 25. и 35. године након кога постепено опада, па се болест ретко јавља након 50. године живота (7,8,9). Према непубликованим подацима Регистра за MS Београда, преваленција MS на крају 2010. године износила је око 60/100.000. Резултати истраживања објављеног 2011. године показали су вредност преваленције од 64,9/100.000 у Шумадијском округу а у Златиборском округу према подацима из 2006. године 57,1/100.000 (10,11). Досадашње студије су показале да жене имају већи ризик обољевања од мушкараца (12,13).

Вишедеценијска истраживања о етиолошкоим факторима указују да је MS комплексна, мултифакторијална болест која настаје као последица интеракције генетских и фактора спољашње средине (вируси, ултравиолетно зрачење, пушење) (14,15). Генетску основу болести подржавају чињенице да је ризик обољевања већи код чланова породице оболелих од MS него у општој популацији, поједине расе и етичке групе имају мању склоност ка обољевању, већа стопа конкорданце код монозиготних близнаца (13,16,17).

Досадашња генетска истраживања су показала да предиспозиција за развој MS зависи од више независних полиморфних гена и њихове интеракције, при чему сваки од њих појединачно има мали или умерен ефекат (18). HLA-DR2 и HLA-DQ алели у оквиру друге класе HLA гена на 6. Хромозому су повезани са ризиком обољевања (19). Genome-wide association studies- GWAS студије које се баве испитивањем генских полиморфизама целог генома сугерише да преко 100 генских локуса ван HLA гена, који имају различите имунолошке функције и одговорни су за развој других аутоимуних болест могу имати значајну улогу у генетској основи MS (20,21).

Код генетски предиспонираних особа, утицај одређених фактора спољашње средине може довести до аутоимуне реакције, неуроинфламације и последичне демиелинизације (22).

Деструкција мијелина у MS је последица секундарне аутоимуне реакције организма у чијој основи је механизам молекуларне мимикрије који настаје услед структурне сличности између страних, егзогених антигена и протеина у организму, те активирани имуни систем доводи до деструкције сопственог организма (23). Као егзогени тригери до сада су највише испитивани вируси међу којима највећу пажњу привлачи Epstein-Barr virus (EBV) (24,25). Показано је да инфекција овим вирусом у одраслом животној добу представља кључни фактор ризика за настанак MS (6, 26). Недавна мета-анализа која је обухватила 18 клиничких студија је показала да релативни ризик за развој MS после прележане инфективне мононуклеозе износи 2,17 (27). Оболели од MS имају повећан титар IgG антитела која делују на специфичне пептидне регионе EBNA-1 протеина, а која укрштено реагују са мијелин базним протеином (28).

Епидемиолошке студије су указале да је преваленца болести већа у регионима који су удаљенији од екватора, што је повезано са смањеном експозицијом сунчевој светлости

(29). Претходна изложеност сунчевој светлости је инверзно повезана са ризиком од развоја MS (30). Такође излагање сунцу је значајан фактор у синтези витамина Д који има могућу протективну улогу у настанку болести (31). Смањена производња и мањи унос овог витамина су главни механизми који објашњавају повећан ризик обољевања међу људима који су мање изложени ултравиолетном зрачењу (30).

Последњих година, све већи број аутора разматра пушење као значајан фактор ризика за настанак MS (32, 33). Пушачи имају 1,5-2 пута виши ризик да оболе од MS у поређењу са непушачима, већи ризик од прогресије болести и већи степен мождане атрофије (34, 35, 36). Никотин има директни штетни ефекат на крвно мождану баријеру (Blood Brain Barrier- BBB), повећава нивое инфламаторних маркера, утиче на активност матриксних протеаза, доводи до пораста концентрације азот монооксида који узрокује оштећење аксона (33,37).

1.3. Патогенеза мултипле склерозе

1.3.1. Неуроинфламација и оксидативни стрес

Неуроинфламација и оксидативни стрес су веома важни елементи патогенезе MS. Сматра се да иницијални догађај у настанку болести представља деловање инфективног фактора из спољашње средине након чега на периферији долази до активације аутореактивних, циркулишућих CD4+T лимфоцита, који се потом диференцирају у помоћничке T ћелије (T helper- Th) - Th-1 и Th-17 ћелије, које имају кључну улогу у разликовању „страних тела“ од ћелија сопственог организма (38,39,40). Досадашња истраживања су показала, да су код оболелих од MS ове ћелије компромитоване и да лимфоцити „препознају“ протеине мијелинског омотача као стране што последично доводи до деструкције ћелија сопственог организма и демјелинизације (40, 41). Један од кључних, раних, патогенетских догађаја је поремећај пермеабилности BBB јер интактна BBB спречава улазак T лимфоцита у централни нервни систем (Central Nervous System –CNS) (42). Да би T ћелије прошле BBB неопходна је интеракција адхезивних молекула активираних лимфоцита и ендотелних ћелија крвних капилара баријере. Адхезивни молекули омогућавају приљубљивање лимфоцита који брзо пролазе крвном струјом, на ендотелне ћелије (43,44). За трансмиграцију лимфоцита у CNS важна је и експресија протеаза, нарочито матрикс-металопротеаза за које се сматра да имају важну улогу у пермеабилности BBB (45). Продукцијом хемокина, астроцити имају улогу у привлачењу T лимфоцита у CNS. Осим тога на овим ћелијама су експримирани адхезивни молекули

ICAM и VCAM што додатно омогућава миграцију лимфоцита у CNS (46). Након уласка активираних Т ћелија у CNS, локалне антиген презентујуће ћелије као што су макрофаги и микроглија презентују аутоантиген, протеине мијелина-мијелин базни протеин, мијелин олигодендроцит гликопротеин, при чему механизмом молекуларне мимикрије долази до реактивације Т лимфоцита (47,48). Т ћелије пролиферишу, Б ћелије сазревају у плазма ћелије које продукују антитела, док од моноцита постају активирани макрофаги. Реактивација Т ћелија у CNS узрокује продукцију проинфламаторних медијатора: интерлеукин-12 (IL-12), интерлеукин-23 (IL-23), интерферон гама (IFN-gama), фактор туморске некрозе алфа (TNF-alfa), антитела, протеазе, глутамат, азот оксид и друге проинфламаторне чиниоце који доприносе демиелинизацији и неуродегенерацији (49,50). Истовремено, у условима неуроинфламације, CD4+ лимфоцити се диференцирају у Th2 ћелије које пролиферишу и секретују антиинфламаторне, регулаторне цитокине интерлеукин-4 (IL4), интерлеукин-5 (IL5), интерлеукин-13 (IL13) и трансформишући фактор раста бета (TGF beta) са супресивним ефектом на покренути имунски одговор (51, 52, 53) . Пролиферација проинфламаторних CD4+ и цитотоксичних CD8+ Т ћелија доводи до имунски посредованог оштећења мијелина, олигодендроцита и аксона, цитокински посредованог оштећења глијалних ћелија, дигестије површинских мијелинских антигена путем макрофага и директног оштећења олигодендроцита CD4+ и CD8+ Т ћелијама (54,55). Досадашња истраживања су показала да је акутно оштећење аксона најзаступљеније у почетку болести и да се смањује током времена (56), иррегуларна оштећења аксона су најчешћа у пољима активне инфламације (57), као и да аксонално оштећење примарно одређује каснију онеспособљеност (58).

До недавно је преовладавало мишљење да је MS аутоимуна болест која је посредована искључиво Т лимфоцитима. Међутим, новија истраживања су недвосмислено показала да Б лимфоцити такође имају значајну улогу у патогенези болести и неуроинфламацији (59). Све већи број доказа иде у прилог чињници да Б лимфоцити доприносе запаљенском процесу у CNS кроз различите механизме: као извор аутоантитела на различите компоненте мијелина, аксона и неурона узрокујући демиелинизацију и оштећење аксона, као антиген презентујуће ћелије за аутореактивне Т лимфоците, као регулаторне ћелије које продукују цитокине и модулирају Т ћелијски одговор (60,61). У менингеама пацијената са MS се могу наћи лимфни агрегати који садрже Б лимфоците и фоликулске дендритске ћелије. Постојање ових структура је повезано са ранијим развојем болести и са тежом клиничком сликом (62).

Током неуроинфламације истовремено долази до повећаног стварања реактивних киселих (ROV) и реактивних азотних врста (RNV) и смањења антиоксидативног капацитета мозга што резултира стањем познатим као оксидативни/азотни „стрес“ (ROS/RNS) (63). У овим условима долази до продукције супероксид анјона, азотног оксида (Nitric Oxide-NO) и пероксинитрита (64). CNS продукује велике количине супероксида и веома је осетљив на оксидативно оштећење (65). Олигодендроцити имају низак ниво антиоксидативне одбране што их предодређује за оксидативно оштећење, а мијелин због високог односа протеина и липида може бити мета за оксидативно оштећење (66). NO се везује за ензиме укључене у митохондријални ланац транспорта електрона, циклус трикарбонских киселина и синтезу DNA (67). Синтезише се по активацији NMDA рецептора и у митохондријама инхибира респираторни ланац чиме онемогућава ћелијама да се боре против оксидативног стреса (68). Познато је да NO и његови деривати могу

блокирати проводљивост у централним и периферним аксонима, највероватније директним ефектима на јонске канале (69). Досадашње студије сугеришу да у MS постоји повећана продукција NO унутар MS лезија (70). Услед повећане продукције, NO брзо реагује са супероксидом и ствара пероксинитрит који је значајно реактивнији оксиданс од својих прекурсора (71). Пероксинитрит оштећује бројне биолошке молекуле и сматра се маркером оксидативног оштећења (72). Механизми његовог деловања су: оштећење DNA ланца, протеина, индукује пероксидацију липида, оксидацију ензима на базалној мембрани митохондрија узрокујући поремећај пермеабилитета митохондрија што доводи до смрти ћелија апоптозом (73, 74, 75). Такође, пероксинитрит узрокује ломљење појединачних DNA ланца унутар ћелија, а као ћелијски одговор на ово може доћи до оштећења енергетског метаболизма (73, 76). Оштећење митохондрија може довести до смрти ћелија и некрозом због прекида ћелијског метаболизма и оштећења интегритета мембране (77, 78). Заједно са другим слободним радикалима верује се да има улогу у инфламацији, демиелинизацији и оштећењу аксона који се догађају у MS (79). Реактивне оксидативне врсте такође индукују пролиферацију и активацију астроцита, микроглије и Т лимфоцита и узрокују аутоимунски посредовано оштећење ткива у MS (80, 81).

На основу досадашњих истраживања може се закључити да су неуроинфламација и оксидативни стрес два патогенетска процеса која се симулатано дешавају у MS при чему се међусобно индукују и представљају „*circulus vitiosus*“ (63). Присуство повишених вредности маркера оксидативног стреса снажно је повезано са повишеним нивоом Ц-реактивног протеина у серуму (C Reactive Protein -CRP) (82) који представља маркер неуроинфламације (83) и маркер прогресије болести код оболелих од MS (84, 85).

Као последица наведених процеса у мозгу се јављају поља фокалне демиелинизације која се називају плакови а у којима постоји различит степен запаљења, глиозе и оштећења аксона (86). У акутним плаковима су присутне инфламаторне ћелије, преодминантно Т лимфоцити и периваскуларни едем, постоји парцијална или комплетна деструкција мијелина, углавном очувани аксони и губитак олигодендроцита (87). У хроничним активним плаковима доминира централна глиоза и олигодендроцити који су распоређени периферно (88). Овакав распоред олигодендроцита иде у прилог ремиелинизацији. Новија истраживања су показала да мозак има способност неуропластичности тј. да нервне ћелије могу да се регенеришу и да се симултано са неуроинфламацијом и неуродегенерацијом одвија и процес ремиелинизације (89). Могућност репарације мијелинских ћелија (ремиелинизација) има врло важну улогу у природном току МС у периодима ремисије, али битна чињеница је да током времена аутодеструктивни механизми преовлађују над репаративним што последично доводи до ирверзибилних оштећења мозга (90). Хронични, неактивни плакови су јасно ограничени од околног ткива, у централном делу доминира астроглиоза, олигодендроцити нису присутни а постоји значајан губитак аксона (88).

Имунопатолошке студије активних демиелинизационих лезија указују на могуће постојање више типова ткивног оштећења и на вероватну патогенетску хетерогеност у њиховом настанку. Описана су четири типа демиелинизације на основу величине и топографије плакова, губитка протеина мијелина, пропадања олигодендроцита и

депоновања имуноглобулина и комплемената: Тип 1 је демиелинизација која је посредована Т лимфоцитима и макрофагима, тип 2 је посредована антителима, тип 3 карактерише дистална олигодендроглиопатија са апоптозом, као могућа последица исхемије или деловања токсина, тип 4 карактерише примарна дегенерација олигодендроцита у чијој основи су генетска предиспозиција или могућ метаболички дефект (91). Утврђено је да код једног болесника увек постоји само један тип демиелинизације (86).

Иако се лезије различите старости и различитог патолошког профила могу наћи у било ком делу CNS, оне су углавном локализоване у белој маси мозга и кичмене мождине, мада новија истраживања указују и на захваћеност сиве масе и кортекса мозга (92). Предилекциона места су перивентрикуларни простор, јукстакортикални простор, оптички нерв, хијазма, мождано стабло, церебелум, цервикална кичмена мождина (93).

Патофизиолошки, демиелинизација доводи до смањења брзине спровођења импулса кроз аксоне. Тежа оштећења мијелинског омотача су праћена сниженом проводљивошћу нервних импулса или кондукционим блоком што за последицу има губитак функционалне способности (94).

Почетак болести претежно карактерише запаљењски процес у CNS и настанак фокалних активних лезија док у каснијим фазама доминира неуродегенерација и присуство хроничних, инактивних лезија (95).

1.3.2. Улога мокраћне киселине у оксидативном стресу

Мокраћна киселина (Uric Acid –UA) је важан ендогени антиоксиданс и представља прву линију одбране од оштећења насталих деловањем реактивних оксигених врста, што су и *in vitro* и *in vivo* студије показале (96, 97, 98). UA је дериват пурина, настаје деаминацијом аденина и гуанина. У организму се деаминација одвија под дејством ензима а настали продукти се оксидују до UA. У људском организму дневно настаје 0.5-1g UA. Она је слаба двобазна киселина, слабо растворљива у води, добро растворљива у базној средини када гради соли, урате (99).

Нижи сисари поседују ензим урат оксидазу који катализује претварање UA у алантоин који нема антиоксидантна својства. Код људи је еволуцијом овај ензим изгубљен тако да UA представља крајњи оксидациони продукт метаболизма пурина. У нормалним условима UA не пролази BBB (100).

Пре две деценије је показано да је UA „чистач“ пероксинитрита и да поништава његове токсичне ефекте (98). Како су у MS неуроинфламација и оксидативни стрес битни чиниоци у патогенези болести, и с обзиром на чињеницу да акутној фази болести долази до повећане продукције пероксинитрита и оштећење BBB које омогућава улазак UA у CNS претпостављено је да је код оболелих од MS ниво UA у серуму снижен . У последњих десетак година не тако велики број истраживања се бавио евалуацијом нивоа

UA у серуму код оболелих од MS. Поједини аутори су опсервирани да код оболелих од MS постоји низак ниво UA у серуму као и да се њени нивои варијабилни у различитим клиничким формама болести (101, 102). Општећење BBB је у корелацији са нижим нивоом UA у серуму, а метилпреднисолон (Methylprednisolon –MP) повећава њен ниво (103, 104). Досадашња научна сазнања подржавају хипотезу да су MS и гихт (хиперурикемија) готово искључива обољења што би значило да повишене вредности UA штите од настанка MS (98).

1.4. Клинички фенотипови и клиничка слика мултипле склерозе

Ток MS је непредвидив и варијабилан. Са једне стране налазе се пацијенти са бенигним током болести који и после 15-20 година трајања болести немају значајну неуролошку онеспособљеност, док се са друге стране налазе пацијенти код којих се после само неколико месеци јавља брза прогресија болести, тешка онеспособљеност и смртни исход. Овакав ток се дефинише као малигна MS (105,106).

1.4.1. Клинички фоме мултипле склерозе

MS се презентује кроз четири клиничка фенотипа: релапсно-ремитентна (Relapse-Remitting – RR), секундарно-прогресивна (Secondary Progressive- SP), примарно-прогресивна (Primary-Progressive- PP) и прогресивно-релапсна (Progressive Relapsing- PR) (107) MS.

RRMS се јавља код 80-90% болесника са MS. Основна клиничка карактеристика ове форме болести је смењивање периода релапса или егзарцербација и периода делимичне или потпуне ремисије болести (периоди без тегоба). Релапс (егзарцербација или атак) се дефинише као појава нових, или погоршање већ постојећих неуролошких испада у

одсуству инфекције или повишене телесне температуре (псеудоатака), а који трају најмање 24 часа (108). Пароксизмални симптоми који трају краће од 24 часа се не могу сматрати атаком. Релапс обично траје од 7-30 дана, може трајати и дуже, а симптоми који се јављају унутар 30 дана од почетка атака су део истог релапса. Да би се два неуролошка догађаја сматрала одвојеним релапсима, између њих мора да прође најмање 30 дана (109). Клинички симптоми који се јављају током егзарцербација су последица актуелне, активне неуроинфламације и последичног акутног демиелинизационог оштећења. Регресијом инфламације, ремиелинизацијом и пластичном реорганизацијом настаје повлачење или мировање неуролошких симптома тј. ремисија. Просечна годишња стопа релапса је 1.1 а током трајања болести има тенденцију смањивања (110). У почетним фазама MS углавном долази до потпуног опоравка болесника након атака. Међутим током времена релапси су углавном учесталији при чему долази до делимичног опоравка болесника и акумулације неуролошког дефицита. Након 6-22 година трајања болести код 40-80% оболелих болест поприма прогресивни ток. Оваква форма болести се назива SPMS, клинички се карактерише одсуством периода ремисије и прогресивном акумулацијом неуролошке онеспособљености (111). Хронични инфламаторни процес у нервном систему временом доводи до израженије неуродегенерације тј. оштећења неурона и дифузног оштећења аксона које има кључну улогу у настанку прогресије болести и акумулацији неуролошке онеспособљености (112). Болесници код којих од самог почетка болести постоји прогресивна акумулација неуролошког дефицита током најмање годину дана имају PPMS. Ова форма се јавља у око 10-15 % случајева. Ако се на терену PPMS и SPMS јављају релапси говоримо о прогресивно-релапсној форми болести која се јавља у мање од 5% оболелих (107,112).

Клинички изоловани синдром (Clinically Isolated Syndrome- CIS) представља иницијалну епизоду мултипле склерозе, коју карактеришу промене на магнетној резонанци (Magnetic Resonance –MR) које су специфичне за инфламаторно демиелинизационо обољење CNS . По дефиницији, CIS је монофазни догађај тј. изолован је у времену. Може почети монофокално (изолован у простору), или у 10-15% случајева може имати мултифокални почетак када је захваћено више функционалних система. CIS може дуго остати изолован у времену нарочито ако се презентује у виду идиопатског оптичког неуритиса или мијелитиса (113). Наредни релапс који сугерише клинички дефинитивну MS може се јавити за неколико месеци или након неколико година. У последњих 15 година, еволуција дијагностичких критеријума је знатно смањила време потребно да се постави дијагноза дефинитивне мултипле склерозе након CIS. Око 80% болесника са CIS, који на MR имају демиелинизациона оштећења у CNS развија MS. Вероватноћа конверзије CIS у MS износи око 60% (114). Идентификација ових болесника је од великог значаја обзиром да је од изузетне важности што пре започети лечење и спречити даљу прогресију болести. Примена терапије која модификује ток болести одлаже други клинички напад код CIS болесника и смањује ризик за развој MS, у периоду од 2-3 године (115).

1.4.2. Симптоми и знаци мултипле склерозе

Узимајући у обзир чињеницу да плакови демиелинизације могу бити локализовани у различитим деловима CNS и кичмене мождине јасно је да практично сваки неуролошки симптом може бити део клиничке слике MS. Почетак болести може бити монофокалан када је захваћен само један функционални систем или мултифокалан када је захваћено више функционалних система. Стога клиничку слику болести карактерише велика варијабилност као и дисеминованост у неуролошком налазу.

Најчешћи иницијални симптоми болести су поремећаји вида, сензитивни и моторни поремећаји. Оптички или ретробулбарни неуритис се јавља код око 20% пацијената. Испољава се субакутним, унилатералним смањењем оштрине или потпуним губитком вида у трајању од неколико сати до неколико дана (116). Пацијенти са епизодом оптичког неуритиса имају ризик од око 40% да развију MS (117). Код 43% пацијената сензитивни симптоми се јављају као почетни, док су у преко 90% пацијената присутни у некој фази болести. Пацијенти се најчешће жале на осећај утрнулости у пределу лица, прстима, екстремитетима или на осећај утрнулости читаве половине тела (118). Захваћеност кортикоспиналног пута у већини случајева доводи до асиметричне спастичности која је израженија на доњим него на горњим екстремитетима, појачаних мишићних рефlekса и позитивног знака Бабинског. Спастицитет се испољава осећајем укочености у ногама, боловима и отежаним ходом што у каснијој фази болести доводи до настанка контрактура

тј. немогућности покретања екстремитета у зглобовима. Најчешћи моторни симптоми су слабости екстремитета у виду трипарезе, парапарезе или хемипарезе (117, 119). Симптоми оштећења малог мозга су присутни у виду атаксије хода, трупа, екстремитета, интенционог тремора. Скандиран говор се јавља у каснијим фазама болести. Лезије локализоване у можданом стаблу доводе до поремећаја очних покрета, диплопија и нистагмуса, слабости мимичне мускулатуре, вртоглавице, дизартрије, дисфагије (117, 120).

У каснијим фазама болести код већине пацијената су присутни поремећај дефекације и мокрења који представљају најнеоспособљавајуће симптоме. Поремећаји сексуалних функција су такође чести (121). Поремећаји спавања у виду несанице, апнеје при спавању, синдрома немирних ногу, нарколепсија су често присутни. Когнитивни поремећаји у виду поремећаја памћења, пажње и концентрације се могу јавити у свим стадијумима болести, најчешћи су код SPMS, али су учестали и код RRMS, док се најређе јављају код PPMS (122, 123). У око 10% болесника се могу јавити пароксизмални симптоми у виду тоничних спазма, акинезије, дистоније, хемифацијалног спазма, миокимија, миоклонуса (117). Учесталост епилептичких напада је већа код оболелих од MS него у општој популацији. Најчешће се јављају парцијални епилептични напади који се секундарно генерализују. Показана је корелација између присуства кортико-субкортикалних лезија и епилептичких напада код оболелих од MS (124).

У групи симптома који нису везани за оштећење неке специфичне анатомске структуре CNS, најзначајније место заузима замор који се јавља код већине пацијената у некој фази болести и значајно ремети њихов квалитет живот (125). Такође ментални поремећаји се

чешће јављају у MS у поређењу са општом популацијом Досадашња истраживања указују да лечење менталних поремећаја побољшава исход лечење саме MS (126).

1.4.3. Замор и у мултиплој склерози

Замор као симптом је значајан проблем за преко 80% оболелих од MS и идентификован је као један од три најонеспособљавајућа симптома (127). За сада не постоји консензус о прецизној дефиницији замора. De Luca дефинише замор као смањење способности у вршењу радњи, услед продуженог или неуобичајеног напора, при чему замор може бити сензорни, моторни, когнитивни или субјективни (128). The Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines дефинише замор као субјективни недостатак физичке и / или менталне енергије у обављању уобичајених и жељених активности (129). UK Multiple Sclerosis Society замор дефинише као изражен осећај умора који се јавља без конкретног разлога. Kupp је описала замор као изражен осећај умора који превазилази границе „нормалног“ умора (130). Mills и Young су 2007. замор описали као „реверзибилно моторно и когнитивно погоршање са редукцијом мотивације, а које настаје спонтано или је провоцирано менталном или физичком активношћу, акутном инфекцијом (131). На основу свих предложених дефиниција, могло би се закључити, да замор повезан са MS, представља посебан осећај слабљења, довољно тешког да болесника спречава у обављању свакодневних животних активности. Замор може бити повезан са активношћу и смањује се или чак нестаје после одмора. Такође може бити и непредвидљив, без неког посебног утицаја вежбања или напора. Израженији је у поподневним сатима, док је код неких болесника замор стално присутан и не реагује на спавање или одмор (132).

Етиологија замора је комплексна и мултифакторијална, а патофизиологија недовољно јасна. Етиолошки, замор се дели на примарни и секундарни (133, 134). Претпостављени узроци примарног замора су многобројни. Досадашња истраживања указују да у неуроинфламаторним болестима, каква је MS, замор може бити последица оксидативног стреса и повећане продукције реактивних оксидативних врста (135). Најчешће истраживани узроци настанка секундарног замора су депресија и поремећаји спавања (134).

1.4.4. Депресија у мултиплој склерози

Поремећаји расположења су често присутни у MS. Депресија је најчесталији психијатријски коморбидитет код пацијената са MS чија преваленца износи око 50% (136). Претходна истраживања индикују да неуроинфламација и оксидативни стрес имају важну улогу у патофизиологији депресије (137). Такође, депресија која се као коморбидитет јавља код оболелих од MS је повезана са повишеним нивоима нитро-оксидативних и инфламторних маркера у серуму (138, 139).

Депресија у оквиру MS се може јавити и као одговор на проблеме које ова болест носи са собом (утицај на друштвени живот, емотивне везе, пословни статус, проблеми са самопоштовањем). Досадашња истраживања су показала да су предиктивни фактори за настајан депресије код оболелих од MS: женски пол, млађе животно доба, позитивна породична анамнеза велике депресије и стрес (140). Често је прате поремећаји спавања и анксиозност. Такође, поједине студије су показале да се симптоми депресије могу погоршати током терапије интерфероном бета (Interferon beta- IFN beta), али ова повезаност није прихваћена на основу резултата већине истраживања (141). Рано препознавање и адекватно лечење депресије у MS је од великог значаја узимајући у обзир чињенице да може имати негативан утицај на когницију и психосоцијално функционисање, да је она значајан предиктор морбидитета, морталитета и квалитета живота оболелих (142).

Иако је преваљенцаа депресије у MS висока, дијагноза се врло често не постави или пацијенти добијају неадекватну терапију (143). Депресивно расположење карактерише губитак мотивације, ахедонија, повлачење болесника у себе, пад виталних динамизама, песимизам, успорени мисаони ток, осећај безнађа, несаница, губитак апетита (144). Депресија се клинички може манифестовати и погрешно протумачити као замор што у клиничкој пракси отежава дистинкцију ова два ентитета, нарочито код хроничних болести као што је MS. Изузетно сложена повезаност депресије и замора код оболелих од MS индикује да можда исти неуробиолошки механизми леже у њиховој основи (142, 145).

1.5. Терапија мултипле склерозе

1.5.1. Терапија релапса

Циљ лечења релапса је опоравак од новонасталог функционалног неуролошког дефицита и спречавање акумулације оштећења заосталих после претходних релапса (спречавање таложења тегоба). Кортикостероиди (Corticosteroids- CS) представљају терапију избора у лечењу егзацербација болести због биолошких ефеката који имају: антиедематозни, антиинфламаторни, имуномодулаторни, потенцијални неуропротективни ефекат, као и утицај на опоравак функције крвно-мождане баријере (146, 147). Златни стандард за лечење погоршања болести представља интравенска (Intravenous- IV) примена високих доза МР (148). МР је синтетички CS који пролази кроз BBB, а приликом IV примене постиже високе концентрације унутар CNS. Примењује се у трајању од три до пет дана, 500–1.000 mg дневно, у IV инфузији (такозвана „пулсна терапија“). Код тежих релапса и споријег опоравка терапију треба наставити пероралним путем са постепеним смањењем дозе CS (tapering). Европска група експерата (Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group- MSTCG) дала је препоруку да се терапија изузетно високим дозама МР, од 2.000 mg дневно, у IV инфузији 100 ml физиолошког раствора, примењује током три до пет дана у случајевима веома тешких релапса када стандардна пулсна терапија није остварила очекивани ефекат. Иако током релапса може доћи до спонтаног повлачења тегоба, апсолутна је препорука да пулсну терапију треба применити што пре (али не раније од 24 сата након почетка тегоба) (148). Досадашња истраживања су показала да одложена

примена CS терапије може довести до слабијег ефекта и опоравка. Примена IVMP је углавном безбедна. Могући нежељени ефекти су: несаница и блага еуфорија, анксиозност, метални укус у устима, црвенило лица, повећан апетит, главобоља, болови у мишићима, а ретко се могу јавити депресија, еуфорија, улкус желуца, срчане аритмије и попуштања срца, тромбоемболије, инфекције. Апсолутне контраиндикације за примену ове терапије представљају активни гастритис и улкус на желуцу. Зато се код свих пацијената, заједно са CS терапијом, истовремено примењује и гастропротективна терапија (147). Такође, код болесника са хипертензијом, дијабетесом, срчаним сметњама треба пажљиво примењивати ову терапију, уз адекватни мониторинг и корекцију интернистичке терапије уколико постоји потреба. Досадашња истраживања су показала да примена високих доза IVMP доводи до значајне редукације онеспособљености (149).

1.5.2. Имуномодулаторна терапија-Интерферон бета 1a

Иако се MS клинички испољава појединачним епизодама, болест представља континуирани, субклинички, дегенеративни патолошки процес. Трајно оштећење (губитак аксона) је рани догађај прогресивног карактера и рани ток болести има значаја за предикцију дугорочног исхода. Истраживања су показала да рана примена терапије која модификује природни ток болести дугорочно мења њен ток. Ова терапија има за циљ да редукује учесталост и тежину релапса, смањи запремину и активност лезија мозга, и успори развој прогресије онеспособљености (147, 150).

Лекови прве терапијске линије који модификују природни ток MS су IFN beta 1a и 1b. Постоје три различита препарата IFN-beta: IFN-beta1b који се примењује у дози од 250 мцг

сваки други дан (Betaferon® у Европи или Betaseron® у САД), као и две формулације IFN-beta 1a: Avonex® који се примењује интрамускуларно у дози од 30 mcg једном недељно, Rebif® који се примењује у дози од 22 или 44 mcg супкутано, три пута недељно (146). Ове формулације се разликују по биолошкој активности и по имуногености. IFN-beta остварује своје ефекте инхибицијом Т-ћелијске активације и пролиферације, апоптозом аутореактивних Т-ћелија, инхибицијом миграције леукоцита преко BBB, индукцијом регулаторних Т-ћелија, модулацијом цитокина (151). Најчешћа нежељена дејства су: симптоми слични грипу, пролазни поремећаји лабораторијских налаза, менструални поремећаји и повећан спастицитет. Симптоми слични грипу (енг. flu-like), као што су повишена телесна температура, мијалгија, главобоља, замор, језа и мучнина се обично јављају непосредно након примене и могу трајати неколико сати. Они се обично повлаче после првих недеља терапије. Додатно се препоручује профилактичка терапија нестероидним аналгетцима као што су ибупрофен и ацетаминофен током првих недеља терапије (152, 153). Током примене IFN-beta неопходно је праћење комплетне крвне слике, укључујући леукоцитарну формулу и број тромбоцита, и биохемијске анализе крви, укључујући обавезно тестове за хепатичну функцију због могуће појаве лимфопеније, неутропеније, леукопеније и повишених вредности јетриних аминотрансфераза. Ови тестови се спроводе једном месечно током прва три месеца терапије, потом једном у три месеца до краја прве године, а потом једном у шест месеци током следеће године терапије и затим једном годишње (154). Остали нежељени ефекти који се могу јавити су: поремећај функције штитасте жлезде због чега је неопходно контролисати тиреоидни статус пацијената једном годишње, локалне реакције у виду еритема, на месту давања ињекције (153). У Србији IFN-beta је лек избора за лечење RRMS, а инклузиони критеријуми који су

дефинисани од стране Републичке комисије за MS су: пацијенти старији од 18 година живота са потврђеном дијагнозом RRMS према McDonald-овим критеријумима, који су имали најмање два документована клиничка релапса у претходне две године, способни су да самостално ходају и имају скор на проширеној скали функционалне онеспособљености (Expanded Disability Status Scale -EDSS) ≤ 3.5 , нема контраиндикација за примену терапије као што су трудноћа или дојење. Досадашња истраживања су показала да примена IFN-beta смањује број релапса за једну трећину, учесталост тешких атака се смањује на половину, а 20-огодишње праћење пацијената на овој терапији је показало смањење стопе морталитета (155).

2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Општи циљ истраживања је да се покаже могући утицај нивоа UA у серуму, као маркера оксидативног стреса и нивоа CRP, као инфламаторног маркера на замор и депресију код пацијената са дијагностикованом MS а у различитим фазама болести.

У складу са општим циљем поставили смо посебне циљеве:

- 1) Утврдити да ли пацијенти са MS имају ниже нивое UA у серуму у односу на контролну групу коју чине здрави добровољци.
- 2) Утврдити нивое UA код пацијената са MS у различитим фазама болести тј. у релапсу и ремисији и са различитим клиничким фенотиповима.
- 3) Утврдити да ли се нивои UA у серуму разликују пре и након примене пулсне, кортикостеодне терапије код пацијената у актуелном погоршању
- 4) Утврдити ниво CRP у серуму код пацијената у релапсу и ремисији.
- 5) Утврдити да ли се нивои CRP у серуму разликују пре и након примене пулсне, кортикостероидне терапије код пацијената у актуелном погоршању

- 6) Утврдити учесталост и степен тј.тежину неуролошке онеспособљености, замора и депресије код пацијената у релапсу и ремисији.
- 7) Утврдити да ли се степен неуролошке онеспособљености, замора и депресивне симптоматологије разликују пре и након примене пулсне, кортикостероидне терапије код пацијената у актуелном погоршању
- 8) Утврдити могућу корелацију нивоа UA у серуму са неуролошком онеспособљеношћу, замором и депресијом код пацијената са MS.
- 9) Утврдити могућу корелацију нивоа CRP у серуму са неуролошком онеспособљеношћу, замором и депресијом код пацијената са MS.
- 10) Испитати који социодемографски и клинички параметри могу имати могући утицај на појаву замора и депресије код оболелих од MS.
- 11) Испитати који социодемографски и клинички параметри могу бити могући предиктори степен замора и депресије.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Истраживање је спроведено на Клиници за неурологију, Клиничког центра Крагујевац, у периоду од фебруара 2016. године до јануара 2017. године.

Спровођење студије је одобрено од стране надлежног тела, Етичког одбора, Клиничког центра Крагујевац. Студија је одобрена као проспективна, неинтервентна и непрофитна клиничка студија која се спроводи у сврхе научног истраживања. Пре примене било које студијске процедуре, пацијенти су потписивали информисани пристанак за учешће у студији. Протокол је спроведен у складу са важећом регулативом Добре клиничке праксе (Good Clinical Practice-GCP).

3.1. Дијагноза мултипле склерозе

Дијагноза MS се поставља испуњавањем два основна критеријума: дисеминације у времену и дисеминације у простору, при чему се мора искључити друго објашњење за настанак тегоба. Под дисеминацијом у времену се подразумева постојање различитих неуролошких симптома у различитим временским интервалима, при чему време од појаве првих до појаве нових симптома мора бити дуже од 30 дана. Под дисеминацијом у простору се подразумева потврда постојања просторно раздвојених, мултифокалних лезија унутар централног нервног система. Да би се задовољила ова два кључна критеријума за дијагнозу неопходно је праћење одређених дијагностичких алгоритама који у себи интегришу клиничке и параклиничке параметре (156).

Интернационална комисија за дијагнозу MS је 2001. године дефинисала најшире прихваћене McDonald-ове критеријуме који су у наредним годинама више пута ревидирани (157,105,156). Ови критеријуми се углавном заснивају на клиничким карактеристика MS, али је у циљу потврде дисеминације у времену и простору велики значај дат MR у детекцији лезија у CNS и кичменој мождини. Типичан налаз за MS је присуство мултиплих зона повишеног интензитета сигнала (хиперинтензивне зоне) на T2-weighted (T2W) секвенци и proton density (Proton Density-PD) секвенци, типичне локализације: оптички нерв, перивентрикуларна бела маса, корпус калозум, јукстакортикални региони, дубока бела маса и инфратенторијални региони као што су мождано стабло и церебелум, кичмена мождина (158). Недавне студије су показале да кортекс мозга такође представља једно од предилекционих места за настанак MS лезија (92). Ове промене су најмањег пречника 3мм, ирегуларног кружног или елипсастог облика, и асиметричног распореда. У случају оштећења BBB, након апликације контраста долази до пребојавања контрастом на T1 –weighted (T1W) секвенци активних промена, хомогено или рубно. Промене које се приказују као хипоинтензне на T1W а не пребојавају се контрастом означавају се као „црне рупе” (black holes) и сматра се да представљају промене са већим степеном деструкције ткива (158). Промене на кичменој мождини се приказују као хипердензне промене на T2W или PD секвенци, не прелазе 2 вертебрална сегмента и обухватају мање од половине попречног пресека кичмене мождине, предилекционо су локализоване у латералним и постериорним колумнама цервикалне, ређе торакалне кичме (156). MR има велику сензитивност (90-95%) али ниску специфичност јер сличне промене могу бити последица и инфламације, едема, глиозе,

исхемије и губитка аксона, који се виђају не само у MS већ и код других болести CNS (159).

Према McDonald-овим критеријумима дијагноза MS се поставља на основу: 1. Клиничке слике која је карактеристична за MS. Постојање неуролошког испада који је типичан за MS мора бити доказан клиничким и неуролошким прегледом у тренутку настанка симптома. Ранији неуролошки испади који потенцијално могу одговарати симптомима MS могу се прихватити али морају бити документовани од стране лекара, верификовани неуролошким прегледом, лезије оптичког нерва морају бити верификоване визуелним евоцираним потенцијалима или се лезије морају потврдити неурорадиолошким прегледом (160); 2. Доказивању дисеминације у времену и простору је омогућено налазима MR мозга и кичмене мождине. Преглед ликвора је задржан као један од кључних елемената у диференцијалној дијагнози MS; 3. Не сме постојати друго, боље објашњење за клиничку слику; 4. Неопходно је искључити све болести које диференцијално дијагностички долазе у обзир да би се поставила дијагноза MS (156).

Овом ревизијом да би се задовољио концепт дисеминације у простору неопходно је постојање најмање једне хиперинтензне промене у две од следеће четири локализације: 1. кичмена мождина 2. инфратенторијална 3. јукстакортикална 4. перивентрикуларна. Симптоматске лезије можданог стабла или кичмене мождине се не узимају у обзир, односно не рачунају се у две од четири локализације (161). Критеријуми за доказивање дисеминације у времену помоћу MR су: 1. појава нове T2 промене и/или промене која се пребојава контрастом без обзира на то када је урађен референтни снимак; или 2. истовремено присуство асимптоматске T2 промене која се не пребојава контрастом и

симптоматске промене која се пребојава контрастом било када од почетка првог атака (довољан један MR снимак) (162).

Крајњи исход овог дијагностичког алгоритма може бити следећи:

1. Уколико су у потпуности испуњени критеријуми за дисеминацију у времену и простору, и ако су у потпуности искључене алтернативне дијагнозе, поставља се дијагноза MS.
2. Уколико један од наведена два услова није испуњен или нису искључене друге болести које диференцијално дијагностички долазе у обзир, закључује се да је реч о могућој MS.
3. Уколико ниједан од критеријума није испуњен, закључује се да се не ради се о MS.

McDonald-ови критеријуми за дијагнозу RRMS из 2010. године

КЛИНИЧКА СЛИКА	Додатни подаци потребни за постављање дијагнозе MS
≥2 клиничка напада; Објективни клинички знаци две или више лезија	НИКАКВИ*
≥2 клиничка напада; Објективни клинички знаци једне лезије	Потврда дисеминације у простору Један од два наведена услова: MR дисеминација ИЛИ сачекати други атак болести
1 атак (CIS); Објективни клинички знаци две или више лезија (мултифокални клинички изоловани синдром који указује на MS)	Потврда дисеминације у времену Један од два наведена услова: MR дисеминација ИЛИ сачекати други атак болести
1 атак (CIS); Објективни клинички знаци једне лезије (монофокални клинички изоловани синдром који указује на MS).	Потврда дисеминације у простору и Потврда дисеминације у времену
<p>Критеријуми за промене на MR које говоре у прилог дисеминацији у простору у мултиплој склерози. Постојање најмање једне хиперинтензне промене у две од следеће четири локализације: 1. кичмена мождина; 2. Инфратенторијална; 3. Јукстакортикална; 4. перивентрикуларна</p> <p>Напомена: Ако клиничка слика одговара лезији можданог стабла или кичмене мождине, онда се ове симптоматске промене не узимају у обзир, односно не рачунају се у две од четири локализације!</p>	
<p>Критеријуми за потврђивање дисеминације у времену помоћу магнетне резонанце. Постоје два начина да се докаже дисеминација у времену помоћу MR:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. појава нове T2 промене и/или промене која се пребојава контрастом без обзира на то када је урађен референтни снимак; 2. истовремено присуство асимptomатске T2 промене која се не пребојава контрастом и асимptomатске промене која се пребојава контрастом било када од почетка првог напада (довољан један MR снимак). 	

MR-Магнетна резонанца; MS-М склерозаултипла; CNS-Централни нервни систем, CIS-Клинички изоловани синдром * Нису неопходна додатна дијагностичка испитивања, али се препоручују (MR и/или анализа ликвора) у циљу искључивања других болести CNS које диференцијално дијагностички долазе у обзир.

У дијагностици MS, анализа ликвора има значај у искључивању обољења која когу имати сличну клинички и радиолошку презентацију. Најзначајнији ликворски параметар за дијагнозу MS је детекција интратекалне синтезе имуноглобулина G (Immunoglobuline G-IgG) која се верификује присуством олигоклоналних трака, методом изоелектричног фокусирања ликвора и серума са имунофиксацијом (163). Налаз који подржава дијагнозу MS је присуство олигоклоналних IgG трака у ликвору, али не и у серуму (164). Интратекална синтеза IgG је присутна у најранијој фази болести, а олигоклоналне траке су присутне код 90-95% болесника од MS (165). Сензитивност методе је 95% али специфичност није висока јер овај налаз је присутан и код других демиелинизационих болести CNS – Акутног дисеминованог енцефаломијелитиса, Девикове болести, инфективних обољења CNS као и код имунски посредованих системских болести које захватају CNS. Међутим код ових стања детекција олигоклоналног IgG у ликвору може бити транзиторни феномен што се у MS не догађа (166).

Визуелни евоцирани потенцијали су задржали значај у објективизацији анамнестички добијеног податка о могућем претходном оптичком неуритису који није документован на било који други начин (156). Овај модалитет евоцираних потенцијала омогућава откривање лезија предњих оптичких путева. Електродама које се позиционирају на задњу страну поглавине региструју се потенцијали који се добијају након видне стимулације. Добијени одговор се региструје великим позитивним таласом чија латенца нормално износи 11-110 милисекунди. Патолошки налаз подразумева продужену латенцу П100 таласа уз очувану амплитуду. У различитим студијама учесталост патолошких налаза се креће од 22% до 78% код пацијената у раној фази болести (167).

3.2. Испитивани узорак

Студијску популацију је чинило 98 пацијената са постављеном дијагнозом MS према ревидираним McDonald критеријумима (156) који су хоспитално лечени на Клиници за неурологију услед актуелног погоршања болести, или су се пацијенти јављали амбулантно на редовни контролни неуролошки преглед. Пацијенти су класификовани у две групе: MS група у релапсу и MS група у ремисији. Релапсну групу су чинили пацијенти са различитим клиничким фенотиповима болести: CIS тј. првом клиничком манифестацијом болести која би могла да укаже на MS (пацијенти су укључени након верификације демиелинизационих промена MR прегледом ендокранијума), пацијенти са RRMS и SPMS, укупно 48 пацијената. Релапс се дефинише као појава нових или погоршање већ постојећих неуролошких испада у одсуству инфекције или повишене телесне температуре (псеудоатака), а који трају најмање 24 часа (108). MS групу у ремисији су чинили RRMS пацијенти који су у стабилној фази болести и на имуномодулаторној терапији IFN-beta 1a (примењен субкутано, три пута недељно) који су се јављали на редовни контролни преглед неурологу, укупно 50 пацијената. Контролну групу је чинило 35 здравих добровољаца, који су добровољно донирали крв у Служби за трансфузију, Клиничког центра Крагујевац. Сви испитници су по процени неуролога испунили укључујуће критеријуме: пацијенти са доказаном дијагнозом MS према актуелним дијагностичким критеријумима; старији од 18 година и ниједан искључујући критеријум. Дефинисани искључујући критеријуми су коморбидитети: мождани удар, инфаркт миокарда, бубрежна и хепатична дисфункција, дијабетес, деменција, Паркинсонова болест и други

неуродегенеративни поремећаји; пацијенти са инфекцијама и хируршким интервенцијама; пацијенти који су злоупотребљавали алкохол у последња 3 месеца; све имунски посредоване болести: фибромијалгија, генерализовани анксиозни поремећај, психозе, биполарни поремећај (биполарна депресија); пацијенти чија терапија би могла утицати на повећање нивоа мокраћне киселине у серуму: аскорбинска киселина, цисплатин, диуретици, епинефрин, леводопа, метилдопа, етамбутол, фенотиазини и теофилини или на смањење: веће дозе аспирина, азатиоприн, кортикостероиди, естрогени, раствори глукозе, манитола, пробенецид и варфарин; пацијенти на имуномодулаторној и имunosупресивној терапији у претходна 3 месеца.

3.3. Истраживачки поступак

Код пацијената у акутном погоршању су дан након пријема у Клинику за неурологију реализоване следеће процедуре:

- физикални преглед,
- мерење виталних параметара (пулс, артеријска тензија, телесна температура)
- мерење телесне тежине (Body Mass Index-BMI),
- узимање узорака крви на таште за обављање рутинских лабораторијских анализа (крвна слика са леукоцитарном формулом, липидни статус, ниво гликемије, параметри функције бубрега и јетре, електролитни статус, CRP, UA),
- попуњавање упитника од стране истраживача о демографским карактеристикама пацијената,
- клиничко-неуролошка експлорација.

Након ових процедура, пацијентима је ординирана пулсна, кортикостероидна терапија у складу са важећим смерницама, у трајању од 5 дана. Све време третмана пацијенти су били хоспитализовани. Пацијенти у фази ремисије и на имуномодулаторној терапији су подвргнути истим процедурама приликом редовног, контролног неуролошког прегледа.

3.3.1.Одређивање серумске концентрације UA и CRP

Нивои UA и CRP у серуму су мерени на анализатору Beckman Coulter AU 680, по одговарајућем фабричком протоколу (Beckman Coulter Inc., USA). За UA коришћена је модификована Fossati метода. Ензим уриказа разлаже UA на алантоин и водоник пероксид. Водоник пероксид реагује са 4-аминоантипурином (4-AAP) у присуству N,N-бис (4-сулфобутил)-3,5-диметиланилином, солима дисодиума (MADB) при чему настаје хромофор који се бихроматично чита на 600/800 nm. Количина формиране боје је пропорционална нивоу UA у узорку. Узорци од 5ml узимани су ујутро, пре доручка.

Uricase Uric Acid + O₂ + H₂O Allantoin + CO₂ + H₂O₂

Peroxidase 2 H₂O₂ + 4-AAP + MADB 3 H₂O + Blue Dye + OH

Референтне вредности за UA су од 154-428 mmol/L. Вредности CRP веће или једнаке од 5mg/L су сматране повишеним.

Мерење UA и CRP извођено је у Централној лабораторији КЦ Крагујевац.

3.3.2. Инструменти клиничко-неуролошке процене

Са пацијентима је најпре обављен интервју (ауто и хетероanamнеза) да би се добили подаци као што су генералије, главне тегобе, садашња болест, лична и породична анамнеза и неуролошки статус. Затим су пацијенти попуњавали општи упитник који се састојао из два дела. Први део је садржао питања која су се односила на демографске карактеристике оболелих: пол, узраст, место становања, степен образовања, занимање, радни и брачни статус. Други део упитника је садржао питања о клиничким карактеристикама пацијената: узраст на почетку болести, дужина трајања болести, број релапса у претходних годину дана, терапија коју пацијент узима, присуство инфекција у претходних месец дана, дужина трајања терапије.

Скала за процену степена онеспособљености

Код сваког пацијента је процењен степен функционалне онеспособљености коришћењем EDSS скале (168). Овом скалом се квантификује неуролошки дефицит оболелих од мултипле склерозе и сваком пацијенту се додељује EDSS скор. Комплетан неуролошки преглед испитаника, као и одређивање EDSS скорa вршио је специјалиста неурологије. Скала се састоји од осам функционалих домена: визуелни систем, možдано стабло, пирамидни систем, церебеларни систем, сензорни систем, функције сфиктера, церебрални систем и способност хода, односно дужина пута коју болесник може да пређе по равном без одмора. За сваки функционални домен се добија засебан скор, а потом се укупан EDSS скор одређује на основу скорова свих функционалних домена. Укупан скор може имати

вредности у интервалу од 0 (нормалан неуролошки налаз без обзира на симптоме) до 10 (смрт као последица MS).

Скала за процену замора

За процену степена замора коришћена је Скала за процену тежине замора (Fatigue Severity Scale -FSS) (169). Ова скала садржи 9 тврдњи које испитаник треба да оцени од 1 (уопште се не слажем) до 7 (у потпуности се слажем), тако да укупан скор може има вредности од 9 до 63. Збирна вредност се затим дели са 9 и на тај начин се добија средња оцена замора. Укупни FSS скор може имати вредности од 1 (потпуно одсуство замора) до 7 (изражено присуство патолошког замора). Скор преко 3 указује на присуство благог замора, а скор преко 4.5 онеспособљавајући замор.

Скала за процену депресије-Бекова скала депресије

За процену степена депресивности коришћена је Бекова скала депресивности (Beck's Depression Inventory - BDI). По препорукама Америчке академије неуролога BDI је скала избора за скрининг депресивних симптома код пацијената са MS (170). Састоји се од 21 ајтема а даље су за сваки ајтем дате 4 тврдње које су по тежини градиране од 0 до 3. Скала испитује депресивност, вегетативне и соматске жалбе, односно органске манифестације депресије, што је чини погодном код болесника који немају увид у свој афективни статус. Скалом се процењује депресивна симптоматологије у претходне две недеље. Као мера депресивности узима се укупан скор који максимално може износити 63. Градација

тежине депресије према BDI скору је извршена на следећи начин: скор мањи од 10 се узима као нормалан, скор између 11-16 представља благ поремећај расположења, скор између 17-20 означава граничну клиничку депресију, скор између 21-30 указује на умерену депресију, скор између 31-40 указује на тешку и скор преко 40 на озбиљно тешку депресију.

3. 4. Статистичка анализа података

Статистичка анализа прикупљених података извршена је помоћу програма SPSS 20.0.

Коришћена је дескриптивна статистика-аритметичке средине (Mean), стандардне девијације (Standard Deviation- SD), стандардне грешке (Standard Error-SE), интервали поверења (Confidence Interval- CI), медијане (Mediana), перцентили (Percentiles), минимум, максимум и проценти. За поређење аритметичких средина једног обележја две популације коришћен је независни Т-тест или Ман Витнијев тест. За поређење аритметичких средина једног или више обележја више популација (UA и CRP) коришћен је генерални линеарни модел (General Linear Model- GLM). Имајући у виду утицај пола и BMI, као потенцијалних конфаундинг фактора, приликом ове анализе, вршена је контрола конфаундинга у односу на зависне варијабле. Исти модел је коришћен да се покаже утицај ових параметара на зависне променљиве. Корелација два нумеричка обележја испитивана је помоћу Пирсоновог и Спирмановог коефицијента корелације. Утицај више обележја на једно бинарно обележје испитивано је помоћу бинарне логистичке регресије. Предиктивна вредност социодемографских и клиничких обележја на вредности скорова замора и депресије процењивана је мултиплом регресионом анализом.

Резултати су представљени табеларно и фигурама.

5. РЕЗУЛТАТИ

5.1. Демографске и клиничке карактеристике испитаника

У студију је укључено 98 пацијената са дијагнозом MS. Просечан узраст испитаника је био $39,75 \pm 8,63$, при чему је најмлађи болесник имао 21, а најстарији 62 године. Од укупног броја испитаника, 33 (33,7%) су били мушкарци, а 65 (66,3%) жене.

MS групу у релапсу је чинило 48 пацијената (48,9%), док је у MS групу у ремисији било укључено 50 пацијената (51,1%). Демографске карактеристике испитаника и клинички параметри обе групе пацијената су сумирани у Табели 1.

Табела 1. Клиничке карактеристике групе пацијената у релапсу и ремисији

Варијабла	MS група у релапсу n=48	MS група у ремисији n=50	<i>p</i> *
Године старости (године, mean±SD)	41.7±9.13	38,6±7.88	<i>p</i> =0.18
Пол (жене/мушкарци)	30/18	35/15	<i>p</i> =0.08
Трајање болести (године, mean±SD)	6,19 (1-34)	8,64 (2-18)	<i>p</i>=0.01
Стопа релапса (mean, rang)	2,42 (0-5)	1,24 (0-6)	<i>p</i>=0.05
БМИ (кг/м ²)	22,98±3,67	22,50±1,78	<i>p</i> =0.40

MS- Мултипла склероза

* Ман-Витнијев тест, статистички значајност $p < 0,05$

Није показана статистички значајна разлика у полној дистрибуцији и узрасту између група. У MS групи у релапсу било је 30 жена и 18 мушкараца, док је у групи у ремисији било 35 жена и 15 мушкараца. Субјекти су били приближне старости: средња вредност година старости у MS групи у релапсу је износила $41,7 \pm 9,13$, док је у групи у ремисији била $38,6 \pm 7,88$. Средња вредност дужине трајања болести у кохорти пацијената у ремисији била је статистички значајно дужа него у кохорти у релапсу ($6,19 \pm 7,11$ vs. $8,64 \pm 4,46$; $p=0.01$). Минимална дужина трајања болести у релапсној групи је била једна година, а максимална 38 година, док је у групи у ремисији минимална дужина трајања болести била 2 године, а максимална 18 година. Стопа релапса је била виша у групи пацијената који су тренутно били у релапсу ($2,42 \pm 1,22$ vs. $1,24 \pm 1,39$; $p=0.05$). Индекс телесне масе се није статистички значајно разликовао између ове две кохорте пацијената.

Табела 2. Заступљеност различитих форми болести по групама

Форма болести	MS група у релапсу	MS група у ремисији
CIS	20 (41,7%)	/
RRMS	17 (35,4%)	50
SPMS	11 (22,9%)	/

MS-Мултипла склероза, CIS-Клинички изоловани синдром, RRMS-Релапсно ремитентна мултипла склероза, SPMS-Секундарно прогресивна мултипла склероза

У релапсној групи пацијената заступљеност различитих форми болести је била следећа: 20 пацијената (41,7%) је имало CIS, 17 пацијената (35,4%) је имало RRMS и 11 пацијената (22,9%) је имало SPMS. У ремитентној групи, сви пацијенти су имали RRMS. Просечна дужина трајања примене терапије у овој групи је била $4,42 \pm 3,64$ године (ранг 1-12).

Анализа дистрибуције испитаника у односу на место становања је показала да је 86 испитаника (87,8%) имало стално место боравка у градској средини, док је 12 испитаника (12,2%) живело на селу.

Табела 3. Узраст, пол, место становања, степен образовања и запосленост MS болесника

Варијабла	Број	%
Узраст (године живота)	39,75±8.63	
Пол		
-мушкарци	33	33,7
-жене	65	66,3
Место становања		
-град	86	87,8
-село	12	12,2
Степен образовања		
-основна школа	4	4,1
-средња школа	67	68,4
-виша школа	5	5,1
-висока школа	22	22,4
Запосленост		
-запослен	50	51
-незапослен	28	28,6
-пензионер	20	20,4

Испитивањем степена образовања, добијени су следећи подаци: 4 испитаника је завршило основну школу (4,1%), средњу школску спрему је имало 67 испитаника (68,4%), вишу школску спрему је имало 5 испитаника (5,1%), док је 22 испитаника стекло високу стручну спрему (22,4%). Испитивањем радног статуса учесника у студији, утврђено је да је 50 испитаника (51%) била у радном односу, при чему је 28 испитаника (28,6 %) била незапослена, док је 20 (20,4%) било пензионисано.

5.2. Серумски нивои UA код MS испитаника

Испитали смо и поредили нивое UA у серуму MS пацијената у релапсу и ремисији са здравим контролама.

Табела 4. Ниво UA у серуму код MS групе у релапсу и контролне групе

Варијабла	MS група у релапсу ($\mu\text{mol/L}$, mean \pm SE)	Здрави ($\mu\text{mol/L}$, mean \pm SE)	p^*
UA	236,97 \pm 9,25	314,82 \pm 11,02	0,000

MS-Мултипла склероза

* GLM –Генерални линеарни модел (анализа коваријанси), $p < 0,05$

Измерене су статистички значајно ниже вредности UA у серуму код пацијената у релапсу у односу на контролну групу (236,97 \pm 9,25 vs. 314,82 \pm 11,02 $\mu\text{mol/L}$, $F=14,339$, $df = 2/128$, $p=0,000$).

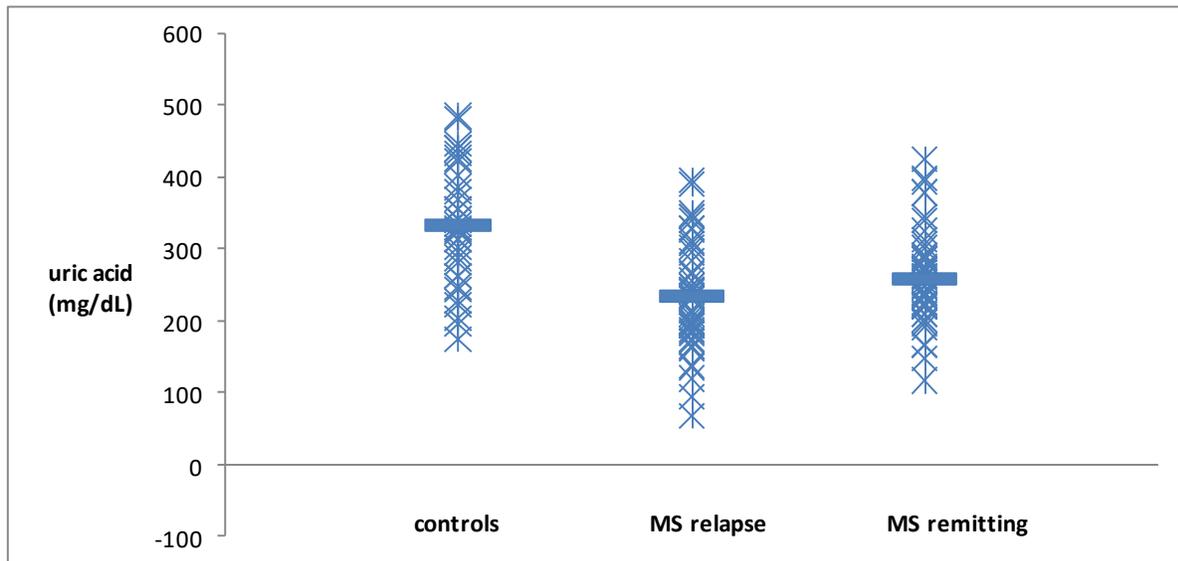
Табела 5. Ниво UA у серуму код MS групе у ремисији и контролне групе

Варијабла	MS група у ремисији ($\mu\text{mol/L}$, mean \pm SE)	Здрави ($\mu\text{mol/L}$, mean \pm SE)	p^*
UA	268,27 \pm 0,09	314,82 \pm 11,02	0,000

MS-Мултипла склероза, UA-мокраћна киселина

* GLM –Генерални линеарни модел (анализа коваријанси), $p < 0,05$

Такође су регистроване статистички значајно ниже серумске вредности UA код пацијената који су били у ремисији у поређењу са здравим добровољцима (268,27 \pm 0,09 $\mu\text{mol/L}$ vs. 314,82 \pm 11,02 $\mu\text{mol/L}$, $F=14,339$, $df=2/128$, $p=0,000$).



Фигура 1. Серумски нивои UA код здравих субјеката (n=35), MS групе у релапсу (n=48) и MS групе у ремисији (n=50) одређивани су Beckman Coulter аутоаналајзером. Резултати су представљени као средње вредности и стандардне грешке (mean±SE). Статистичка значајност је тестирана GLM моделом ($p < 0.05$). Статистички значајно ниже вредности су измерене у групи пацијената са релапсом, у односу на контролну групу ($236,97 \pm 9,25 \mu\text{mol/L}$ vs. $314,82 \pm 11,02 \mu\text{mol/L}$; $p = 0,000$). Такође су регистроване значајно ниже вредности UA и у групи MS пацијената у ремисији у поређењу са контролном групом ($268,27 \pm 0,09$ vs. $314,82 \pm 11,02$; $p = 0,000$).

Затим смо упоредили ниво UA у серуму код MS пацијената у релапсу и MS пацијената у ремисији. Резултати из табеле 6 указују да постоји статистички значајна разлика у нивоу UA код пацијената у релапсу и пацијената у ремисији (230,27±8,88 $\mu\text{mol/L}$ vs. 262,26±8,70 $\mu\text{mol/L}$, $F=6,578$, $df=1/94$, $p=0.010$).

Табела 6. Ниво UA у серуму код MS група у релапсу и ремисији

Варијабла	MS релапс ($\mu\text{mol/L}$, mean±SE)	MS ремисија ($\mu\text{mol/L}$, mean±SE)	p^*
UA	230,27±8,88	262,26±8,70	0.010

MS-Мултипла склероза, UA-мокраћна киселина

* GLM –Генерални линеарни модел (анализа коваријанси), $p<0,05$

MS групу у релапсу смо затим поделили према форми болести на CIS, RRMS, SPMS и међусобно смо их упоредили како би утврдили да ли постоје разлике у нивоу UA у различитим клиничким фенотиповима болести. Нисмо нашли статистички значајну разлику у нивоу UA између CIS, RRMS и SPMS (216,22±16,27 $\mu\text{mol/L}$ vs. 240,64±13,48 $\mu\text{mol/L}$ vs. 254,77±18,82 $\mu\text{mol/L}$, $F=1.300$, $df=2/43$, $p=0.283$).

Табела 7. Нивои UA у серуму код различитих клиничких форми болести

Варијабла	CIS ($\mu\text{mol/L}$, mean \pm SE)	RRMS ($\mu\text{mol/L}$, mean \pm SE)	SPMS ($\mu\text{mol/L}$, mean \pm SE)	<i>p</i> *
UA	216,22 \pm 16,27	240,64 \pm 13,48	254,77 \pm 18,82	0.283

CIS-Клинички изоловани синдром, RRMS-Релапсно ремитентна мултипла склероза,

SPMS-Секундарно прогресивна мултипла склероза,UA-мокраћна киселина

* GLM –Генерални линеарни модел (анализа коваријанси), $p < 0,05$

Пацијенти у ремисији имају статистички значајно више вредности UA у серуму од пацијената са CIS (216,36 \pm 19,25 $\mu\text{mol/L}$ vs. 260,86 \pm 8,74 $\mu\text{mol/L}$, $F=4,318$, $df=1/57$, $p=0,042$).

Није утврђена статистички значајна разлика у нивоу UA у серуму између пацијената са RRMS у релапсу и RRMS у ремисији (231,74 \pm 13,10 $\mu\text{mol/L}$ vs. 256,21 \pm 8,69 $\mu\text{mol/L}$, $F=2,419$, $df=1/68$, $p=0,124$), као ни између SPMS и пацијената у ремисији (250,06 \pm 18,27 $\mu\text{mol/L}$ vs. 258,38 \pm 8,46 $\mu\text{mol/L}$, $F=0,169$, $df=1/57$, $p=0,683$).

Табела 8. Нивои UA код пацијената у ремисији и различитих клиничких форми болести у релапсу

Групе испитаника	UA ($\mu\text{mol/L}$, mean \pm SE)	<i>p</i> *
CIS vs. RRMS ремисија	216,36 \pm 19,25 vs. 260,86 \pm 8,74	0,042
RRMS релапс vs. RRMS ремисија	231,74 \pm 13,10 vs. 256,21 \pm 8,69	0,124
SPMS vs. RRMS ремисија	250,06 \pm 18,27 vs. 258,38 \pm 8,46	0,683

CIS-Клинички изоловани синдром, RRMS-Релапсно ремитентна мултипла склероза, SPMS-Секундарно прогресивна мултипла склероза,UA-мокраћна киселина

* GLM –Генерални линеарни модел (анализа коваријанси), $p < 0,05$

У групи MS пацијената у релапсу, код 20 пацијената смо измерили вредности UA у серуму пре примене пулсне, кортикостероидне терапије. Потом смо 3 месеца од примене пулсне кортикостероидне терапије, код ових пацијената поновили мерења. Средња вредност нивоа UA у серуму пре примене терапије је била $225,05 \pm 14,89 \mu\text{mol/L}$, док је 3 месеца након терапије износила $371,96 \pm 114,51 \mu\text{mol/L}$.

Табела 10. Нивои UA код MS пацијената у релапсу пре и након примене пулсне терапије

	Пре терапије ($\mu\text{mol/L}$, mean \pm SE) (mg/L, mean \pm SE)	После терапије ($\mu\text{mol/L}$, mean \pm SE) (mg/L, mean \pm SE)	<i>p</i> *
UA	225,05 \pm 14,89	371,96 \pm 114,51	0,222

UA- Мокраћна киселина

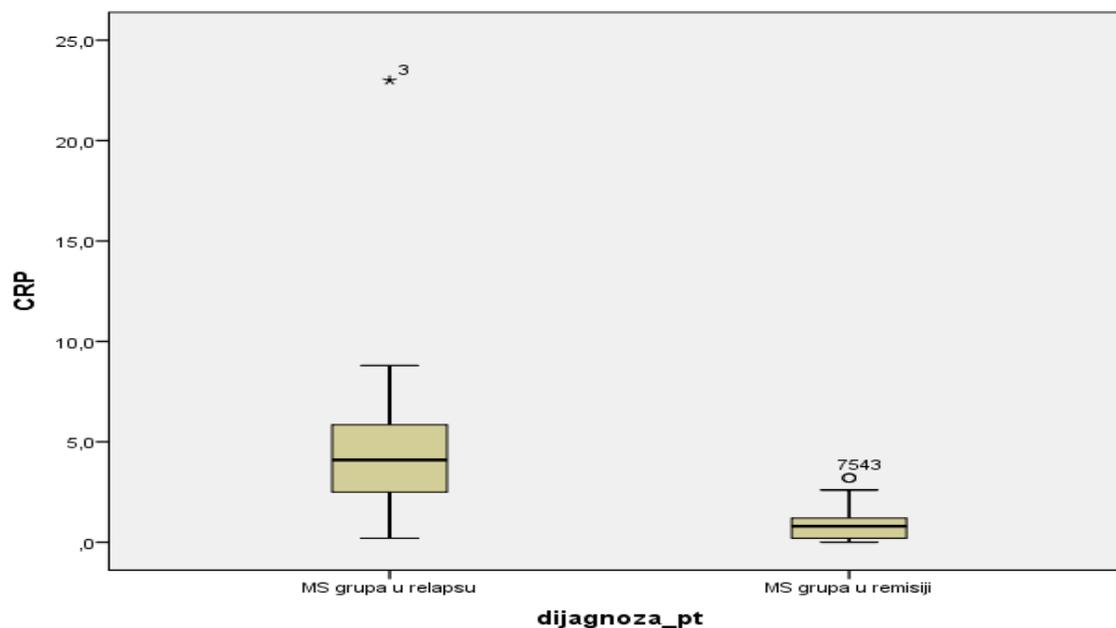
*Упарени Т тест, $p < 0,05$

Није нађена статистички значајна разлика у нивоу UA у серуму пре и након 3 месеца од примењене пулсне кортикостероидне терапије ($t=1,261$, $df=19$, $p=0,222$).

У овој студији испитивање нивоа UA код MS и здравих субјеката вршено је уз контролу пола и BMI као кофаундинг фактора тј. фактора за које се зна да могу имати утицај на серумски ниво UA. Наши резултати указују да пол ($F=14,360$, $df=1/86$, $p=0,000$, partial eta squared=0,142) и BMI ($F=4,515$, $df=1/86$, $p=0,036$, partial eta squared=0,050) имају статистички значајан утицај на ниво UA у серуму.

5.3. Серумски нивои CRP код MS испитаника

Обављање рутинских лабораторијских анализа обухватило је и мерење серумског нивоа CRP као неуроинфламаторног маркера. Обзиром да су прву групу чинили испитаници у акутном релапсу, са актуелном неуроинфламацијом а да су другу групу чинили испитаници у стабилној фази болести, испитали смо да ли постоји статистички значајна разлика у серумском нивоу CRP међу групама. Установљена је статистички значајна разлика CRP између пацијената у акутном релапсу и ремисији ($4,46 \pm 0,40 \text{mg/L}$ vs. $1,01 \pm 0,38 \text{mg/L}$; $F=15,906$, $df= 1/86$, $p=0,000$).



Фигура 2. Серумски нивои CRP код MS групе у релапсу (n=48) и MS групе у ремисији (n=50) одређивани су Beckman Coulter аутоаналајзером. Резултати су представљени као средње вредности и стандардне грешке (mean±SE). Статистичка значајност је тестирана GLM моделом ($p < 0.05$). Установљена је статистички значајна разлика CRP између пацијената у акутном релапсу и ремисији ($4,46 \pm 0,40 \text{ mg/L}$ vs. $1,01 \pm 0,38 \text{ mg/L}$; $F=15,906$, $df= 1/86$, $p=0,000$).

Код 20 MS пацијената у релапсу смо измерили вредности CRP у серуму пре примене пулсне, кортикостероидне терапије. Потом смо 3 месеца од примене пулсне кортикостероидне терапије, код ових пацијената поновили мерење. Средња вредност CRP код ових пацијената пре терапије је била $5,87 \pm 1,00$ mg/L, док је 3 месеца након примењене терапије износила $2,83 \pm 0,76$ mg/L.

Табела 10. Нивои CRP код MS пацијената у релапсу пре и након примене пулсне терапије

	Пре терапије ($\mu\text{mol/L}$, mean \pm SE) (mg/L, mean \pm SE)	После терапије ($\mu\text{mol/L}$, mean \pm SE) (mg/L, mean \pm SE)	<i>p</i>*
CRP	5,87 \pm 1,00	2,83 \pm 0,76	0,024

CRP-Ц реактивни протеин

*Упарени Т тест, $p < 0,05$

Ниво CRP у серуму је статистички значајно нижи 3 месеца након примене пулсне, кортикостероидне терапије у поређењу са нивоом пре примене терапије ($t=2,452$, $df=19$, $p=0,024$). И у случају мерења серумског нивоа CRP вршена је контрола пола и BMI као коваријата и добијени резултати су показали да утицај пола ($F=2,044$, $df=1/86$, $p=0,156$, $\text{partial eta squared}=0,023$) и BMI ($F=1,908$, $df=1/86$, $p=0,171$, $\text{partial eta squared}=0,025$) на вредности CRP није био статистички значајан.

5.4. Скорови клиничких скала процене код MS испитаника

Испитали смо учесталост замора и депресије у обе групе испитаника на основу FSS и BDI скорова. У MS групи у релапсу замор је био присутан код 32 испитаника (66.7%), док је депресивна симптоматологија детектована код 21 испитаника (43.7%). У MS групи пацијената у ремисији замор је опсервиран код 28 пацијената (56%) док је депресивна симптоматологија била присутна код 12 испитаника (24%). Затим смо одредили средње вредности скорова на EDSS, FSS и BDI скали, и упоредили да ли постоји статистички значајна разлика у средњим вредностима скорова међу групама.

Табела 9. Средње вредности FSS, BDI и EDSS скорова код MS пацијената у релапсу и ремисији

Варијабле	MS група у релапсу	MS група у ремисији	<i>p</i> *
EDSS скор	4,02±1,92	2,07±1,17	0,000
FSS скор	4,91±1,18	4,80±1,06	0,711
BDI скор	15,68±16,62	8,36±7,10	0,045

MS-Мултипла склероза, EDSS-Проширена скала функционалне онеспособљености, FSS-Скала тежине замора, BDI-Бекова скала депресивности

*Ман-Витнијев тест, $p < 0,05$

Група пацијената у релапсу имала је статистички значајно виши EDSS скор (4.02 ± 1.92 vs. 2.07 ± 1.17 ; $p=0.000$) и BDI скор (15.68 ± 16.62 vs. 8.36 ± 7.10 ; $p=0.045$). Није уочена значајна разлика у FSS скору код пацијената у релапсу и ремисији.

Код 20 пацијената у релапсу смо измерили EDSS, FSS и BDI скор пре примене пулсне, кортикостероидне терапије. Потом смо 3 месеца након примењене терапије, тј. у фази ремисије спровели ретестирање. Средња вредност EDSS скора пре терапије је била $4,24 \pm 3,99$, док је средња вредност EDSS скора 3 месеца после примењене терапије износила $3,72 \pm 0,44$. Средња вредност FSS скора пре терапије је била $4,54 \pm 0,34$, док је 3 месеца после примењене терапија била $3,15 \pm 0,41$. Средња вредност BDI скора пре терапије је износила $21,68 \pm 4,54$, док је 3 месеца после примењене терапије износила $12,80 \pm 2,75$.

Табела 11. Средње вредности EDSS, FSS и BDI скорова код MS пацијената у релапсу, пре и након пулсне терапије

	Пре терапије	После терапије	p^*
EDSS скор	$4,24 \pm 3,99$	$3,72 \pm 0,44$	0,005
FSS скор	$4,54 \pm 0,34$	$3,15 \pm 0,41$	0,002
BDI скор	$21,68 \pm 4,54$	$12,80 \pm 2,75$	0,060

EDSS-Проширена скала функционалне онеспособљености, FSS-Скала тежине замора, BDI-Бекова скала депресивности

*Упарени Т тест, $p < 0,05$

Резултати из табеле 11 показују да је степен неуролошке онеспособљености -EDSS скор статистички значајно мањи 3 месеца након примене терапије тј. у ремисији у поређењу са скором пре примене терапије тј. у релапсу ($t=3,199$, $df=19$, $p=0,005$). Такође, степен замора (FSS скор) је статистички значајно мањи 3 месеца након примењене терапије, тј. у ремисији у поређењу са скором замора пре терапије тј. у релапсу ($t=3,656$, $df=19$, $p=0,002$). Није показана статистички значајна разлика у скоровима на BDI скали пре и након примене терапије ($t=1,999$, $df=19$, $p=0,060$).

5.6. Корелације UA са клиничким скалама процене

Испитали смо да ли постоји корелација нивоа UA у серуму са клиничким скалама које смо користили за детекцију неуролошке онеспособљености, замора и депресије.

Табела 12. Корелације нивоа UA у серуму и скорова скала клиничке процене

Инструменти	Пирсонов коефицијент корелације (r)	p^*
EDSS скор	-0,13	0,117
FSS скор	-0,17	0,081
BDI скор	-0,11	0,259

EDSS-Проширена скала функционалне онеспособљености, FSS-Скала тежине замора, BDI-Бекова скала депресивности

*Пирсонова корелација, $p < 0,05$

Није утврђена статистички значајна корелација нивоа UA у серуму са EDSS скором ($p=0.117$), FSS скором ($p=0,081$) и укупним BDI скором ($p=0.259$).

Даље смо испитали да ли ниво UA у серуму корелира са појединачним ајтемима на EDSS, FSS и BDI скалама. Није нађена статистички значајна корелација нивоа UA у серуму са поддоменима на EDSS скали. Постоји статистички значајна, негативна корелација са FSS ајтемом који се односи на утицај замора на активности свакодневног живота ($p=0.03$, $r=-0.21$). Такође, постоји статистички значајна, негативна корелација нивоа UA у серуму са BDI ајтемом који указује на присуство симптома туге ($p=0.008$, $r=-0.30$).

5.6. Корелације CRP са клиничким скалама процене

Испитали смо да ли постоји корелација нивоа CRP у серуму са скоровима на EDSS, FSS и BDI скалама.

Табела 13. Корелације нивоа CRP у серуму и скорова скала клиничке процене

Инструменти	Пирсонов коефицијент корелације (r)	p*
EDSS скор	0,57	0,000
FSS скор	0,40	0,030
BDI скор	0,40	0,000

EDSS-Проширена скала функционалне онеспособљености, FSS-Скала тежине замора, BDI-Бекова скала депресивности

*Пирсонова корелација, $p < 0,05$

Утврђена је статистички значајна, позитивна корелација нивоа CRP у серуму са EDSS скором ($p=0.000$, $r=0.57$), FSS скором ($p=0.03$, $r=0.40$) и BDI скором ($p=0.000$, $r=0.40$).

Даље смо испитали да ли ниво CRP у серуму корелира са појединачним ајтемима на EDSS, FSS и BDI скалама.

Табела 15. Корелације нивоа CRP у серуму са функционалним системима на EDSS скали

Функционални системи	Пирсонов коефицијент корелације (r)	p*
Визуелни	0,30	0,003
Мождано стабло	0,21	0,036
Пирамидн	0,20	0,049
Церебеларни	0,24	0,014
Сензорни	0,41	0,000
Сфинктери	0,22	0,028
Ход	0,30	0,004
Церебрални	0,07	0,478

*Пирсонова корелација, $p < 0,05$

Постоји статистички значајна, позитивна корелација нивоа CRP у серуму са следећим функционалним поддоменима на EDSS скали: визуелним ($p=0,003$, $r=0,30$), можданим стаблом ($p=0,036$, $r=0,21$), пирамидним ($p=0,049$, $r=0,20$), церебеларним ($p=0,014$, $r=0,24$), сензорним ($p=0,000$, $r=0,41$), сфинктерима ($p=0,028$, $r=0,22$), ходом ($p=0,004$, $r=0,30$) али не и церебралним ($p=0,478$, $r=0,07$).

Утврђена је статистички значајна, позитивна корелација нивоа CRP у серуму са ајтемом на FSS скали који означава утицај замора на активности свакодневног живота ($p=0,05$, $r=0,40$).

Табела 14. Корелације нивоа CRP у серуму са статистички значајним појединачним ајтемима на BDI скали

Ајтеми	Пирсонов коефицијент корелације (r)	<i>p</i>*
Туга	0,30	0,003
Осећај промашености	0,32	0,001
Незадовољство собом	0,23	0,019
Неодлучност	0,20	0,050
Неспособност за рад	0,30	0,003
Несаница	0,21	0,034
Замор	0,30	0,012
Губитак апетита	0,34	0,001
Преокупација телесним тегобама	0,40	0,000

*Пирсонова корелација, $p < 0,05$

На BDI скали, ниво CRP у серуму је корелирао са следећим ајтемима: ајтем 1-присуство туге ($p=0,003$, $r=0,30$), ајтем 3-осећај промашености ($p=0,001$, $r=0,32$), ајтем 7 - незадовољство собом ($p=0,019$, $r=0,23$), ајтем 13-неодлучност ($p=0,050$, $r=0,20$), ајтем 15-неспособност за рад ($p=0,003$, $r=0,30$), ајтем 16-несаница ($p=0,034$, $r=0,21$), ајтем 17-замор ($p=0,012$, $r=0,30$), ајтем 18-губитак апетита ($p=0,001$, $r=0,34$) и ајтем 20-преокупација телесним тегобама ($p=0,000$, $r=0,40$).

Уочена је статистички значајна, позитивна корелација између FSS и EDSS скорa ($p=0,000$, $r=0,40$), FSS и BDI скорa ($p=0,000$, $r=0,45$), и BDI и EDSS скорa ($p=0,000$, $r=0,45$).

5.7. Утицај социодемографских и клиничких параметара на MS, замор и депресију

Да би смо испитали који социодемографски и клинички параметри утичу на појаву болести, урадили смо бинарну логистичку регресиону анализу. Имајући у виду утицај пола и BMI, као потенцијалних конфаундинг фактора, приликом ове анализе, вршена је контрола конфаундинга у односу на зависну варијаблу.

Табела 16. Утицај нивоа UA у серуму на почетак болести

Зависна варијабла	Независна варијабла	Wald	Број степени слободе	Количник вероватноће	95% интервал поверења	<i>p</i> *
Почетак болести	UA	21,902	1	0,986	0,97-0,99	0,000

UA- Мокраћна киселина

*Бинарна логистичка регресија, $p < 0,05$

Ниво UA у серуму има статистички значајан утицај на појаву болести ($\chi^2=28.933$, $df=1$, $p=0.000$; Nagelkerke=0.289; 77.4 % свих случајева је коректно класификовано са 92.9 % сензитивности и 34.3 % специфичности).

У циљу процене утицаја социодемографских и клиничких параметара (пол, године живота, ниво образовања, дужина трајања болести, EDSS и FSS скор) на појаву депресије код оболелих од MS такође је урађена бинарна логистичка регресија. Пацијенте са MS се најпре поделили у 2 групе: они који имају и оне које немају депресивну симптоматологију. Присуство ових симптома је мерено BDI скалом. Код пацијената са MS, скор > 13 на BDI скали се користи као доња гранична вредност која означава присуство симптома депресије, уз сензитивност од 71% и специфичност од 79% [27].

Табела 17. Утицај демографских и клиничких карактеристика на појаву депресије

Зависна варијабла	Независна варијабла	Wald	Број степени слободе	Количник вероватноће	95% интервал поверења	p*
Депресија	Пол	0,001	1	0,984	0,39-2,48	0,973
	Године живота	2,138	1	0,960	0,90-1,01	0,144
	Образовање	0,022	1	1,038	0,63-1,70	0,883
	Дужина болести	0,037	1	0,992	0,91-1,07	0,848
	EDSS скор	10,970	1	0,636	0,48-0,83	0,001
	FSS скор	13,540	1	0,587	0,44-0,77	0,000

EDSS-Проширена скала функционалне онеспособљености, FSS-Скала тежине замора

*Бинарна логистичка регресија $p < 0,05$

Наши резултати указују да EDSS и FSS скор имају утицај на појаву депресије ($\chi^2=15.214$, $df=5$, $p=0.009$; Nagelkerke=0.199; 75.5% свих случајева је коректно класификовано са 62.4% сензитивности и 92.3% специфичности).

Бинарном логистичком регресијом смо испитали утицај пола, година живота, нивоа образовања, дужине трајања болести, EDSS и BDI скор на појаву замора код оболелих од MS. Присутност замора је мерено FSS скалом на којој скор > 4 означава присуство замора. Према овој доњој граничној вредности смо узорак поделили на две групе: група оболелих од MS који имају замор и групу оболелих од MS који немају замор.

Табела 18. Утицај демографских и клиничких карактеристика на појаву замора

Зависна варијабла	Независна варијабла	Wald	Број степени слободе	Количник вероватноће	95% интервал поверења	p^*
Замор	Пол	0,5003	1	1,403	0,55-3,58	0,4778
	Године живота	7,783	1	0,917	0,86-0,97	0,005
	Образовање	2,347	1	0,672	0,40-1,11	0,126
	Дужина болести	0,453	1	0,973	0,89-1,05	0,501
	EDSS скор	5,472	1	0,727	0,55-0,95	0,019
	BDI скор	8,810	1	0,916	0,86-0,97	0,003

EDSS-Проширена скала функционалне онеспособљености, BDI-Бекова скала депривности

*Бинарна логистичка регресија $p<0,05$

Добијени резултати показују да године живота као и вредности EDSS и BDI оора статистички значајно утичу на појаву замора ($\chi^2=20.059$, $df=5$, $p=0.001$; Nagelkerke=0.247; 71.4% свих случајева је коректно класификовано са 63.0% сензитивности и 78.8% специфичности).

5.8. Предиктори замора и депресије

Применом мултипле регресионе анализе испитали смо предиктивни значај социодемографских и клиничких параметара на FSS и BDI скор.

Табела 19. Предиктивне вредности демографских и клиничких параметара на FSS скор

Зависна варијабла	Предиктор	B	SE	β	T	p^*
FSS скор	Године живота	0,060	0,020	0,291	2,627	0,004
	Форма болести	1,141	0,307	0,355	3,715	0,000
	EDSS скор	0,364	0,091	0,380	4,030	0,000

EDSS- Проширена скала функционалне онеспособљености, FSS-Скала тежине замора

*Мултипла регресиона анализа, $p < 0,05$

На основу резултата приказани на табели 19, закључује се да године живота, клиничка форма болести ($F(1/95) = 4.339$, $p = 0.040$, $R^2 = 0.164$, Adjusted $R = 0.146$) и EDSS скор ($F(1/96) = 16.243$, $p = 0.000$, $R^2 = 0.145$, Adjusted $R = 0.136$) имају статистички значајну предиктивну вредност на FSS скор.

Табела 20. Предиктивне вредности демографских и клиничких параметара на BDI скор

Зависна варијабла	Предиктор	B	SE	β	T	p
BDI скор	Форма болести	8,293	2,197	0,352	3,775	0,000
	Имуномодулаторна терапија	-8,289	2,439	-0,339	-3,411	0,001
	CRP	0,850	0,419	0,200	2,032	0,040
	EDSS скор	2,383	0,696	0,337	3,424	0,001

BDI-Бекова скала депресивности, CRP-Ц реактивни протеин, EDSS- Проширена скала функционалне онеспособљености

*Мултипла регресиона анализа $p < 0,05$

Статистички значајни предиктори вредности скорa на BDI скали су: клиничка форма болести, примена имуномодулаторне терапије (IFN-beta1a) ($F(1/95) = 13.236$, $p = 0.000$, $R^2 = 0.198$, Adjusted $R = 0.182$), вредности CRP и EDSS скорa ($F(1/95) = 4.128$, $p = 0.04$, $R^2 = 0.203$, Adjusted $R = 0.187$).

5. ДИСКУСИЈА

Главни циљ нашег истраживања је био да се испитају нивои UA у серуму као маркера оксидативног стреса, и нивои CRP у серуму као маркера неуроинфламације, код пацијената са MS у различитим фазама и клиничким формама болести, као и њихов утицај на степен неуролошке онеспособљености, замора и депресивне симптоматологије код ових пацијената.

Показали смо да су нивои UA у серуму код оболелих од MS нижи у свим фазама болести у поређењу са здравим, контролим субјектима, као и да је ниво CRP у серуму виши код MS у релапсу него у ремисији. Наши резултати индикују да серумски ниво UA може имати утицаја на појаву болести. Такође смо показали да примена пулсне, кортикостероидне терапије у фази релапса утиче на повећање нивоа UA у серуму и смањење серумског нивоа CRP. Већи степен неуролошке онеспособљености и депресивне симптоматологије су уочени код пацијената у релапсу у поређењу са пацијентима који су били у стабилној фази болести. Након примене терапије региструју се мањи степен неуролошке онеспособљености (EDSS скор), замора (FSS скор), као и снижење BDI скорa. Ниво UA у серуму корелира са присуством туге и отежаним активностима свакодневног живота, док ниво CRP у серуму корелира са EDSS, FSS и BDI скоровима. Уочена је позитивна корелација између степена неуролошке онеспособљености и замора, депресивне симптоматологије и замора, као и степена неуролошке онеспособљености и депресивне симптоматологије. Показали смо да на појаву замора утичу године живота, степен неуролошке онеспособљености, а да на појаву депресије утичу такође степен неуролошке онеспособљености и степен замора. Ниво CRP у серуму је значајан предиктор BDI скорa, а степен неуролошке онеспособљености је значајан предиктор FSS и BDI скорa.

5.1.UA-маркер оксидативни стреса у MS

Неуроинфламација и неуродегенерација су патогенетски механизми који су присутни у раним фазама MS (171, 172). Претходна запажања потврђују чињеницу да је оксидативни стрес значајан фактор који суделује у овим процесима и настанку демиелинизације (173,174). У условима неуроинфламације, долази до стварања велике количине NO помоћу ензима који учествује у његовој синтези, индуктивне азот оксид синтазе (iNOS). Активност овог ензима у ћелијама индукују продукти инфекције, егзотоксини као и медијатори запаљења-citoкини (175). Активирани микроглијалне ћелије и астроцити такође продукују веће количине реактивних оксиданаса који даљом интеракцијом формирају још снажнији оксиданс пероксинитрит узрокујући оштећење неурона и последичну неуродегенерацију (77, 80). На анималном моделу MS, експерименталном аутоимуном енцефалитису је показано да инхибиција iNOS и инхибиција стварања пероксинитрита супримирају настанак болести, као и да је UA ефикасни „чистач“ пероксинитрита (98).

У последње две деценије је показано да глутатион, алфа токоферол, аскорбинска киселина и UA имају улогу у антиоксидативној одбрани организма и да смањују штетне ефекте слободних радикала (176). Чињеница која подржава ову тезу је налаз снижених вредности глутатиона, алфа токоферола и UA у демиелинизационим плаковима (177). Мерење антиоксидативног капацитета организма може се вршити мерењем серумских нивоа наведених антиоксиданаса, између осталих и мерењем серумског нивоа UA (178).

Из претходно наведених чињеница је јасно да су се многе студије до сада бавиле испитивањем нивоа UA у серуму код оболелих од MS, али су резултати неконзистентни. Поједини аутори су показали да су код MS пацијената нивои UA у серуму снижени, у појединим студијама нису опсервиране разлике у нивоу UA код оболелих од MS у поређењу са здравим контролним субјектима (101, 102, 179). Наши резултати су показали да оболели од MS имају ниже нивое UA у серуму. Овај налаз је конзистентан са недавно објављеном мета анализом која је показала да MS пацијенти имају значајно ниже вредности мокраћне киселине у серуму у поређењу са здравом, контролним субјектима (102).

Различитост резултата је тешко објаснити али је до сада указано на неколико чињеница: мали испитивани узорак, изостанак контроле кофаундинг фактора који утичу на ниво UA, погрешан избор испитаника који чине контролну групу (180). Неколико студија је истраживало разлике у серумским нивоима UA у серуму код оболелих од MS и контролних субјеката које су чинили пацијенти оболели од других неуролошких болести (181). Данас је сасвим јасно да нивои UA у серуму могу бити варијабилни и код неких других неуролошких поремећаја, какви су на пример Паркинсонова болест или мијастенија гравис што индикује да субјекти контроле групе морају бити бирани пажљиво (182, 183).

При одређивању серумске концентрације UA је неопходно узети у обзир могући утицај бројних фактора, између којих су пол и BMI, те смо испитали њихов утицај на ову зависну променљиву. Наши резултати су показали да пол и BMI значајно детерминишу ниво UA у серуму код оболелих од MS. Раније су презентовани резултати да жене имају значајно ниже вредности UA у серуму у поређењу са мушкарцима. Могуће објашњење

овог феномена је смањена антиоксидативна активност и већа инциденца MS међу женама (184). Такође, низак BMI (малнутриција) доводи до смањења нивоа овог параметра у серуму (185). И наш налаз указује да се утицај ових фактора на ниво UA не може искључити.

Даље смо евалуирали серумске нивое UA у различитим фазама и клиничким формама MS. Наши налази показују да MS пацијенти у ремисији тј. стабилној фази болести и на имуномодулаторној терапији имају значајно више вредности UA у серуму у поређењу са MS пацијентима у актуелном погоршању болести који нису на терапији. Овај резултат се са једне стране може објаснити чињеницом да је у периоду акутног погоршања интензитет неуроинфламације већи услед чега се ниво UA у серуму смањује због њеног проласка кроз оштећењу BBB и уласка у CNS где испољава своје антиоксидативно дејство као „чистач“ пероксинитрита . Са друге стране MS група у ремисији је била на терапији IFN-beta који својим антиинфламаторним механизмом дејства утиче на природни ток болести тако што смањује учесталост и тежину релапса, редукује број активних промен на MR и последично повећава серумске нивое UA (186).

Испитивањем MS пацијената дошло се до сазнања да пацијенти у раној, инфламаторној фази болести (CIS и RRMS) имају ниже нивое UA у серуму у поређењу са пацијентима у каснијим фазама (SPMS) болести што се објашњава налазом да у раној, инфламаторној фази MS, доминирају неуроинфламација и оксидативни стрес, док је неуродегенерација доминантан процес у прогресивним стадијумима MS (187). Наши резултати су показали да пацијенти са SPMS имају више нивое UA у серуму од испитаника са RRMS и CIS, што говори у прилог претходно наведеном запажању, међутим разлике између наведених група у нашем случају нису биле статистички значајне. Код пацијената у релапсу уочени

су виши нивои UA у серуму 3 месеца након примене пулсне, кортикостероидне терапије у поређењу са нивоима пре примене терапије што је у складу са сазнањем да МР редукује интензитет запаљенског процеса смањењем стварања антитела и многих медијаторских ћелија инфламације као и сазнањем да овим механизмом дејства индиректно повећава ниво UA у серуму (104).

До данас још увек није у потпуности разјашњено да ли ниво UA у серуму има утицаја на патогенетске механизме болести и њен настанак, или је низак ниво UA у серуму последица прогресије болести (188). С обзиром на ове чињенице, и у нашем истраживању процењиван је утицај UA на појаву болести. Резултати сугеришу да низак ниво UA у серуму повећава ризик за појаву болести и да се може размотрити као потенцијални „trait „ marker у MS.

5.2. CRP-маркер неуроинфламације у MS

MS је хронична инфламаторна болест CNS коју карактерише имунски посредовано оштећење сиве и беле масе мозга (189). На анималном моделу MS је показано да се болест може индуковати код експерименталних животиња активно, имунизацијом или пасивно преносом лимфоцита имунизоване животиње у здраве сингене примаоце, или у виду Т ћелијских клонова специфичних за неки од енцефалитогених протеина CNS (190). Иако је неуроинфламација у MS динамичан процес који је присутан у свим стадијумима болести сматра се централним догађајем у њеним раним стадијумима. У раном току болести доминира релапсно ремитентни образац код кога је примећено да поред

демијелинизације која настаје активацијом Т и В лимфоцита у CNS, значајну улогу има и лимфоцитна и моноклеарна периваскуларна инфилтрација и последично оштећење аксона (191). Опсервирано је да постоји корелација између релапса и периваскуларне инфламаторне инфилтрације и појаве нових, активних плакова, што даље импликује да сваки нови инфламаторни догађај у CNS резултује акутним погоршањем болести. Segal је указао да је иницијални догађај у настанку релапса аутоимуни одговор на антигене протеина мијелина (192).

Инфламаторни процес у CNS се може верификовати анализом ликвора у ком се региструју интратекална синтеза Ig, као и повишене вредности одређених инфламаторних маркера у ликвору али и у серуму. CRP је протеин акутне фазе који се синтетише у хепатоцитима као одговор на синтезу проинфламаторних цитокина IL-6 и-IL-1 β те се користи као маркер системске инфламације (193). У различитим аутоимуним стањима је примећена варијабилност нивоа CRP, па се на пример овим биомаркером верификује активност болести код реуматоидног артритиса (194). Такође је показано да је CRP користан инфламаторни маркер код неких кардиоваскуларних болести које се карактеришу хроничном инфламацијом у ендотелу и његовом последичном дисфункцијом (195). Како се показало да је CRP изузетно користан маркер периферне инфламације многи истраживачи су покушали да покажу да ли се овај параметар може користити у исте сврхе и код запаљенског процеса у CNS. Досадашња сазнања указују да запаљенски процес на периферији преко инфламаторних медијатора може индуковати и неуроинфламацију (196). CRP повећава пермеабилност BBB везивањем за Fc γ рецептор што доводи до активације микроглије у мозгу (197,198). Giovannoni и сарадници су показали да се CRP може користити као маркер релапса и неуроинфламаторног процеса

у MS (84). Један од циљева ове студије је био да се утврди да ли се нивои серумског CRP разликују код MS испитаника у релапсу тј. акутном погоршању и MS испитаника који су у стабилној фази болести. Резултати нашег истраживања указују да испитаници у релапсу имају значајно више вредности CRP у серуму у поређењу са испитаницима у ремисији. Овај резултат је конзистентан са резултатима Hanninen и сарадника који су показали да пацијенти током релапса тј. током актуелног неуроинфламаторног одговора имају значајно више вредности CRP у серуму него током ремисије (85). Са друге стране, морамо у обзир узети и чињеницу да су наши испитаници у релапсу били на терапији INF-beta 1a и да овај лек има антиинфламаторно дејство. Sadowska-Bartosz и сардници су показали да пацијенти који примају имуномодулаторну терапију имају значајно ниже нивое CRP у серуму у поређењу са пацијентима који нису на имуномодулацији (199). Такође смо опсервирани да се код пацијената у релапсу, 3 месеца након примене пулсне кортикостероидне терапије региструју значајно нижи нивои CRP у серуму што је такође у сагласности са сазнањем да CS терапија која се примењује у MS за лечење акутног релапса утиче на смањење интензитета неуроинфламације (200).

5.3. Замор и депресија у мултиплој склерози

У клиничкој пракси замор је један од симптома на који се оболели од MS највише жале док је најчешћи поремећај расположења депресија. Досадашња истраживања су истакла да преваленца замора у MS износи између 53% и 80% а депресије до 50% (127,136). Испитали смо њихову учесталост у нашој студијској популацији и дошли смо до података да је 61.2% испитаника потврдило постојање симптома замора, док је депресивна симптоматологија била присутна код 44.9% испитаника. Код MS групе у релапсу 66.7% је потврдило присуство осећаја замора док је депресивно расположење је забележено код 43.7%. У MS групи у ремисији замор је регистрован код 56% а депресивно расположење код 24% испитаника. Наши резултати су показали да се код MS пацијената у релапсу и ремисији средње вредности FSS скорa и учесталост замора значајно не разликују. Могуће објашњење овог налаза можда лежи у чињеници да су пацијенти у стабилној фази болести били на терапији IFN-beta 1a чије нежељено дејство може бити присуство осећаја замора (201). Даљим испитивањем смо установили да MS испитаници у акутном погоршању болести имају већи BDI скор и већу учесталост депресивне симптоматологије у поређењу са пацијентима у стабилној фази болести. Досадашња истраживања су показала да пацијенти у акутног погоршању имају већи степен неуролошке онеспособљености (202). Према бихејвиоралној теорији коју су 1985. године поставили Lewinsohn и сарадници, депресија код хроничних болести настаје само уколико болест значајно ремети физичко и психосоцијално функционисање оболелих (203). Испитали смо да ли се степен неуролошке онеспособљености разликује код пацијената у релапсу и ремисији и добијени

резултат је показао да пацијенти у акутном погоршању болести имају већи EDSS скор од пацијената у стабилној фази болести. Бинарна логистичка регресија је показала да степен неуролошке онеспособљености значајно утиче на развој депресије али и на настанак замора код оболелих од MS. Повезаност између степена неуролошке онеспособљености, депресије и замора је до сада потврђена у многим студијама (204, 205, 206).

Наши резултати су такође показали да средња вредност FSS скорa има утицаја на развој депресије, али и да средња вредност скорa на BDI скали утиче на настанак замора. Вишегодишња истраживања су показала да је веза између замора и депресије у MS веома комплексна и бидирекциона. Ова два ентитета имају сличности у клиничкој манифестацији, сматра се да исти фактори могу утицати на настанак замора и депресије, а могуће је и да исти патогенетски механизми леже у њиховој основи.

Прва симиларност која је опсервирана између ова два стања је слична клиничка презентација. Замор се може јавити самостално, може бити продромални симптом велике депресивне епизоде али и део већ развијене клиничке слике депресије (207). Замор се у најширем смислу дефинише као губитак енергије који се може одразити на физичко, ментално или когнитивно функционисање. Физички замор је дефинисан као осећај телесне слабости који је удружен са смањеним физичким функционисањем. Емоционални и когнитивни замор се манифестују губитком мотивације, апатијом, смањеном концентрацијом и пажњом (208, 209, 210). Наведени елементи су битне карактеристике и депресивног поремећаја расположења па је из ових разлога понекад у пракси веома тешко раздвојити да ли се ради само о замору или је присуство овог симптома клиничка манифестација депресивног поремећаја расположења.

Досадашња сазнања упућују да у основи замора и депресије код МС леже исти патогенетски механизми тј, структурне и функционалне промене које су карактеристика саме болести. Функционалне неуроимицинг студије су показале да атрофија мозга, посебно фронталног, паријеталног и темпоралног режња има утицаја на развој замора и депресије код МС (211, 212). Од значаја су и оштећење сиве масе мозга, активација одређених неуронских кругова, аксонално оштећење (58, 213). Поремећаји у неуротрансмитерским системима су такође проучавани као могући узрочници замора и депресије и досадашња истраживања су показала да од значаја за оба поремећаја могу бити допаминергичка, норадренергичка и ацетилхолинергичка дисрегулација (214, 215). Дисфункција осовине хипоталамус-хипофиза-надбубрег и повећани нивои адреностероидног хормона и кортизола су регистровани код МС пацијената са замором и депресијом (216, 217). Поремећаји спавања су често присутни код оболелих од МС и често се доводе у везу са замором и депресијом (218,219). Последњих година у фокусу истраживања су утицај неуроинфламације и оксидативног стреса на настанак замора и депресије. Утицај оба патогенетска механизма је потврђен у синдрому хроничног замора и код менталних поремећаја каква је велика депресија (135, 220).

5.4. Утицај оксидативног стреса и неуроинфламације на замор и депресију

Наша студија је обухватила испитивање степена замора, депресије и неуролошке онеспособљености као параметра који има утицаја на испитивану психопатологију, код пацијената у релапсу и ремисији. Установили смо да већи степен неуролошке онеспособљености као и израженија депресивна симптоматологија постоје код пацијената у актуелном погоршању болести у поређењу са пацијентима који су у стабилној фази болести. Нисмо утврдили значајну разлику у тежини замора између ове две групе испитаника. Пацијенти у релапсу су 3 месеца након примене пуслне кортикостероидне терапије имали значајно нижи степен неуролошке онеспособљености (EDSS скор) и замора (FSS скор). Степен депресивне симптоматологије (BDI скор) је био нижи али без статистичке значајности. Ови налази су указали да би интензивнији степен неуроинфламације и оксидативног стреса у фази релапса могли имати утицаја на онеспособљеност, замор и депресију у МС.

Стога је један од истраживачких циљева био да се установи да ли постоји корелација између нивоа UA као маркера оксидативног стреса и CRP у серуму као неуроинфламаторног маркера са неуролошком онеспособљеношћу (EDSS скор), замором (FSS) и депресивном симптоматологијом (BDI скор).

Веза између нивоа UA у серуму и степена неуролошке онеспособљеност (EDSS скор) у неким студијама је потврђена, а у неким није (221). Наши налази нису потврдили постојање корелације између серумског нивоа UA и скор на EDSS скали. Моссиа и сарадници сугеришу да се код пацијената који су ограничено покретни (EDSS скор ≥ 5)

региструју нижи нивои UA у серуму у поређењу са пацијентима који су покретни без ограничења ($EDSS \leq 4.5$) (188). Претпостављамо да у нашем случају ова корелација није опсервирана јер је већина наших пацијената имала EDSS скор ≤ 4.5 .

Досадашња истраживања су показала да у неким неуролошким болестима ниво UA корелира са замором (FSS скор) (222). У нашем случају није показана значајна корелиција између нивоа UA у серуму и укупног FSS скорa. Резултати показују да постоји статистички значајна негативна корелација серумског нивоа UA са поремећајем активности свакодневног живота. Kawase и сарадници су у својој студији указали да код пацијената са исхемијским можданим ударом на поремећај активности свакодневног живота утиче нижи ниво UA. Предложено је да би UA могла бити потенцијални предиктивни маркер поремећаја свакодневних животних активности (223). Могуће је да се исти приступ може применити и на пацијенте са MS.

У нашој студији није опсервирана значајна корелација између нивоа UA у серуму и укупног BDI скорa, али је регистрована значајна негативна корелација између нивоа UA у серуму и присуства туге. Слично нашим резултатима, Oliveira и сарадници у својој студији нису показали да постоји разлика у нивоу UA код MS пацијената са и без кормобидитета депресије (221). Досадашња истраживања су показала да смањење UA у серуму може да наруши антиоксидативни капацитет неурона (224). Данас је познато да је оксидативни стрес укључен у патогенетске механизме депресивних поремећаја (225) и да има значајну улогу у патофизиологији депресије (226,227). Неколико студија је указало на поремећај метаболизма пурина у депресији и смањење UA у серуму код ових пацијената (225, 228). Пурини, као што су аденозин и аденозин-три-фосфат играју кључну улогу у

неуротрансмисији и неуромодулацији (229). Повећана активност и смањен транспорт аденозина у CNS доводи до смањивања нивоа UA што последично узрокује депресивно понашање (230, 231). У недавној мета анализи Bartoli и сарадника је показано да пацијенти са депресивним поремећајем имају ниже нивое UA у серуму од здравих контролних субјеката као и да антидепресивна терапија има утицаја на повећање њеног нивоа и антиоксидативних капацитета неурона (224). Maes и сарадници сугеришу да су у генерализованом анксиозном поремећају нивои UA виши у поређењу са депресивним поремећајем. Запажено је да механизми оксидативног стреса узрокују пероксидацију липида, али да је оксидација протеина мање изражена него код депресије што повећава антиоксидативни капацитет мозга (232). Закључено је да повећани ниво UA представља компензаторни механизам у одговору на оксидативни стрес јер инхибише формирање пероксинитрита због чега је смањена оксидација протеина. Може се рећи да је виши ниво UA у серуму повезан са мањим ризиком од настанка депресије (233).

У овој студији опсервирана је позитивна корелација између нивоа CRP у сеуму и степена неуролошке онеспособљености (EDSS скор). Показана је и значајна корелација са скоро свим функционалним подсистемима на EDSS скали: визуелним,можданим стаблом, пирамидни, церебеларним, сензорним, сфинктерима, ходом. Ови налази су у сагласности са студијом Guzel-а и сарадника која је показала да пацијенти са вишим нивоом CRP у серуму имају и већи степен неуролошке онеспособљеностиет (234). Неуроинфламација је један од кључних патогенетских механизма који доводи до аксоналног оштећења , прогресије болести и озбиљне неуролошке онеспособљености (202).

Узимајући у обзир чињенице да у основи MS лежи запаљенски процес у CNS, многи маркери неуроинфламације су испитивани и као могући узрочници замора. Серумски нивои проинфламаторних цитокина, као и замор, су повећани у MS, нарочито у фази релапса (235, 236). Претходна истраживања су показала да деловањем на одређене структуре у мозгу, проинфламаторни цитокини узрокују бихејвиоралне промене у понашању (237). Једна од предложених теорија је да, замор представља варијанту „инфламацијом индукованог болесног понашања“ које представља адаптивни механизам на инфекцију (238). Главни симптоми оваквог инфламацијом индукованог понашања су: замор, депресија, анхедонија, анорексија и повећана осетљивост на бол (239, 240). Weisdorf и сарадници су показали да егзогена администрација IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ и TNF- α изазива замор и поспаност код здравих појединаца (241). Flachenecker и сарадници су такође показали да оболели од мултипле склерозе са повећаним замором имају већу експресију TNF- α mRNA у периферној крви (242). У овом истраживању смо као маркер неуроинфламације мерили вредности CRP у серуму и показали да постоји значајна корелација између серумског нивоа CRP и замора. Овај налаз је у складности са налазима Cho и сарадника који су истакли да ниво CRP има утицај на настанак замора (243).

Последњих година све већи број истраживача истиче да неуроинфламација има значајну улогу и у патогенези депресивних поремећаја расположења (244, 245). Детекција повећаних нивоа проинфламаторних цитокина какви су IL-1, IL-6, IL-12, IL-18, IFN γ , TNF α подржавају ову тезу (246, 247, 248). Такође је показано да проинфламаторни цитокини доводе до повећане продукције протеина акутне фазе запаљења као што су хаптоглобулин, церулоплазмин и CRP (249, 250). Један од циљева ове студије је био да се покаже да ли ниво CRP у серуму има утицаја на присуство депресивне симптоматологије.

Показано је да постоји позитивна корелација између серумског нивоа CRP и укупног BDI скорa код MS пацијената. Наши резултати такође показују да је CRP сигнификантни предиктор BDI скорa. Повећан ниво CRP доводи до промена у мозгу које се манифестују изменом у функционисању одређених неуронских кругова, базалних ганглија као и повећањем нивоа глутамата. Ове промене корелирају са анхедонијом (251, 252). У клиничким студијама је раније указано да ниво серумског CRP може бити од значаја у прогнози одговора на терапију антидепресивима (253). Наши резултати су указали да је IFN-beta 1a значајан предиктор BDI скорa. Каррос и сарадници су показали да пацијенти који су на терапији овим препаратом имају мањи степен онеспособљености, мању стопу релапса и прогресије болести (254). На основу наших резултата и досадашњих научних сазнања може се рећи да својим антиинфламаторним механизмом дејства IFN-beta 1a смањује интензитет неуроинфламације, прогресију болести, степен неуролошке онеспособљености а самим тим и степен депресивне симптоматологије.

У закључку, можемо рећи да хронична неуроинфламација и оксидативни стрес имају утицаја на замор и депресију код MS. Ниже вредности UA у серуму могу преципитирати настанак осећаја туге и утицати на способност обављања свакодневних животних активности, а свако повећање серумског нивоа CRP током релапса, на овом терену може даље преципитирати настанак депресије. Због могућности да замор представља продромални симптом депресивног поремећаја расположења, веома је важна његова рана детекција и примена адекватних терапијских мера, могуће чак и антидепресива.

6. ЗАКЉУЧЦИ

На основу добијених резултата и њихове интерпретације су изведени следећи закључци:

- 1) Код MS пацијената су установљене ниже вредности UA у серуму у односу на здраве.
- 2) У групи MS пацијената у релапсу су регистроване ниже серумске вредности UA у односу на MS групу у ремисији.
- 3) Пацијенти са RRMS у фази ремисије и на имуномодулаторној терапији имају више нивое UA у односу на пацијенте са CIS .
- 4) Није утврђена значајна разлика у нивоу UA у серуму између пацијената са CIS, RRMS и SPMS, иако су код SPMS забележене највише вредности UA у серуму.
- 5) У групи MS пацијената у релапсу су утврђени виши нивои UA у серуму 3 месеца након примене пулсне, кортикостероидне терапије у односу на нивое пре примене терапије.
- 6) Ниво серумског CRP је значајно виши у групи MS пацијената који су у релапсу у односу на пацијенте у ремисији.
- 7) Код MS пацијената у релапсу су 3 месеца након примене пулсне, кортикостероидне терапије забележене ниже вредности CRP у серуму у односу на нивое у акутном погоршању и пре примене терапије.

- 8) Степен неуролошке онеспособљености и депресивне симптоматологије је већи код MS пацијената у релапсу у односу на пацијенте у ремисији, али не и степен замора.
- 9) Код пацијената у релапсу је 3 месеца након примене пулсне, кортикостероидне терапије установљен мањи степен неуролошке онеспособљености и замора у поређењу са налазом пре терапије. Степен депресивне симптоматологије се не разликује значајно пре и након примене терапије.
- 10) Степен неуролошке онеспособљености значајно утиче на појаву замора и депресије и може бити значајан предиктор FSS скорa као и BDI скорa код оболелих од MS.
- 11) Није утврђена корелација између серумског нивоа UA и степена неуролошке онеспособљености. Утврђена је негативна корелација између нивоа UA у серуму и ајтема на FSS скали који се односи на смањену способност обављања свакодневних животних активности. Утврђена је негативна корелација између серумског нивоа UA и ајтема на BDI скали који означава присуство осећаја туге.
- 12) Ниво CRP у серуму позитивно корелира са степеном неуролошке онеспособљености, ајтемом на FSS скали који се односи на смањену способност обављања свакодневних животних активности. Утврђена је позитивна корелација између степена депресивне симптоматологије и нивоа CRP у серуму.
- 13) Ниво CRP у серуму и имуномодулаторна терапија су значајни предиктори вредности укупног BDI скорa код MS пацијената.

7. ЛІТЕРАТУРА

1. Pearce JM. Historical descriptions of multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2005; 54(1): 49-53.
2. Mc Donald WI. The history of multiple sclerosis. In: *Handbook of multiple sclerosis*. Cook SD. John Wiley and Sons, Ney York, 2001; 1-15.
3. Fred L. History of modern multiple sclerosis therapz. *J Neurol* 2005; 252: III/3-III9.
4. Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71: 129-135.
5. Douglas I, Kesselring J, Rompani P, Singhal BS, Thompson A. Multiple sclerosis. In: *Neurological disorders: a public health approach*. Xth ed. Geneva: World Health Organization, 2006; 85-94.
6. Ascherio A, Munger K. Enviromental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Ann Neurol* 2007; 61: 288-291.
7. Koch-Henriksen N, Hyllested K. Epidemiology of multiple sclerosis: incidence and prevalence rates in Denmark 1948-64 based on the Danish Multiple Sclerosis Registry. *Acta Neurol Scand* 1988; 78: 369-380.
8. Koch-Henriksen N. The Danish Multiple Sclerosis Registry: a 50-year follow up. *Mult Scler* 1999; 5: 293-296.
9. Mayr WT, Pittock SJ, McClelland RL, Jorgensen NW, Noseworthy JH, Rodrigez M. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985-2000. *Neurology* 2003; 61: 1373-1377.
10. Toncev G, Miletic-Drakulic S, Knezevic Z, Boskovic-Matic T, Gavrilovic A, Toncev S, Drulovic J, Pekmezovic T. Prevalence of multiple sclerosis in the Serbian district Šumadija. *Neuroepidemiology* 2011; 37(2): 102-106.
11. Gavric-Kezic M, Rakic D, Pekmezovic T, Drulovic J. Prevalence of multiple sclerosis in the Zlatibor district, Serbia. *Mult Scler* 2007; 13(2): 102.
12. Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A. Geographic variation of MS incidence in two prospective studies of US women. *Neurology* 1999; 53: 1711-1718.
13. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, Ebers GC. Canadian Collaborative Study Group. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 932-936.
14. Sadovnick AD. Genetic background of multiple sclerosis. *Autoimmunity Rev* 2012; 11: 163-166.
15. Kakalacheva K, Lunemann JD. Environmental triggers of multiple sclerosis. *FEBS Lett* 2011; 585: 3724-3729.

16. Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2004; 3 (92): 104—110.
17. Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 12877-12882.
18. Dvish E, Guimond CG, Sadovnick AD. Reproductive counselling for multiple sclerosis: rationale. *Int MS J* 2003; 10: 52-59.
19. Pravica V. Genetika multiple skleroze. U: *Multipla skleroza*. Beograd: Medicinski fakultet, 2013:21-31.
20. Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, Davis MF, Kempainen A, et al. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC). Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet* 2013;45:1353-60.
21. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CG, et al. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium 2. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011; 476: 214-219.
22. Gildden DH. Infectious causes of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005; 4: 195-202.
23. Munz C, Lunemann JD, Getts MT, Miller SD. Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity? *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 246-258.
24. Lang HL, Jacobsen H, Ikemizu S, Andersson C, Hrlos 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: 940-943.
25. Ufret-Vincenty RL, Quigley L, Tresser N, Pak SH, Gado A, Hausmann S, Wucherpfennig KW, Brocke S. In vivo survival of viral antigen-specific T cells that induce experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med* 1998; 188: 1725-1738.
26. Thavker EL, Mirzaei F, Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Ann Neurol* 2006; 59: 499-503.
27. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JP, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. 2015; 14(3): 263-273.
28. Lucas RM, Hughes AM, Lay ML, Ponsonby AL, Dwyer DE, Taylor B, et al. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 1142-1148.
29. Kurtzke JF: MS epidemiology world wide. One view of current status. *Acta Neurol Scand* 1995; 161: 23-33.

30. Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes and potential causal pathways. *Lancet Neurol* 2010; 9: 727-739.
31. Ascherio A, Munger K, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 599-612.
32. Riise T, Norddvet MW, Ascherio A. Smoking as a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61: 1122-1124.
33. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and multiple sclerosis: an update meta-analysis. *Plos One* 2011; 6(1): e16149.
34. Di Pauli F, Reindl M, Ehling R, Schautzer F, Gneiss C, Lutterotti A, et al. Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 1026-1030.
35. Healy BC, Ali E, Guttmann CRG, Chitnis T, Glanz BI, Buckle G, et al. Smoking and disease progression in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 858-864.
36. Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Hashmi K, Abdelrahman N, Stosic M, Dwyer M, et al. Smoking is associated with increased lesion volumes and brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73: 504-510.
37. Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A. Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol* 2003; 61: 1122-1124.
38. Steinman L. A rush to judgment on Th17. *J Exp Med* 2008; 205: 1517-1522.
39. Korn T. Pathophysiology of multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255: 2-6.
40. Fransson ME, Liljenfeldt LS, Fagius J, Totterman TH, Loskog AS. The T-cell pool is anergized in patients with multiple sclerosis in remission. *Immunology* 2009; 126: 92-101.
41. Ratts RB, Karandikar NJ, Hussain RY, Choy J, Northrop SC, Lovett-Racke AE, Racke MK. Phenotypic characterization of autoreactive T cell in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2006; 178: 100-110.
42. Ransohoff RM, Kivisakk P, Kidd G. Three or more routes for leukocyte migration into central nervous system. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 569-581.
43. Nair A, Frederick TJ, Miller SD. Astrocytes in multiple sclerosis: a product of their environment. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 2702-2720.
44. Wilson EH, Weninger W, Hunter CA. Trafficking of immune cells in the central nervous system. *J Clin Invest* 2010; 120: 1368-1379.
45. Losy J. Is MS an inflammatory or primary degenerative disease? *J Neural Transm* 2013; 120: 1459-1462.

46. Gimenez MA, Sim JE, Russell JH. TNFR1-dependent VCAM-1 expression by astrocytes exposes the CNS to destructive inflammation. *J Neuroimmunol* 2004; 151: 116-125.
47. Ota K, Matsui M, Milford EL, Mackin GA, Weiner HL, Hafler DA. T-cell recognition of an immunodominant myelin basic protein epitope in multiple sclerosis. *Nature*. 1990; 346: 183–187.
48. Sun JB, Olsson T, Wang WZ, Xiao BG, Kostulas V, Fredrikson S, Ekre HP, Link H. Autoreactive T and B cells responding to myelin proteolipid protein in multiple sclerosis and controls. *Eur J Immunol*. 1991; 21: 1461–1468.
49. Mostarica Stojković M. Imunopatogeneza multiple skleroze. U: *Multipla skleroza*. Beograd: Medicinski fakultet, 2013:49-73.
50. Grigoriadis N, van Pesch V; ParadigMS Group. A basic overview of multiple sclerosis immunopathology. *Eur J Neurol* 2015; 2: 3-13.
51. Mirshafiey A, Mohsenzadegan M. TGF-beta as a promising option in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropharmacology* 2009; 56(6-7): 929-36.
52. Zhang Z, Wang L, Sun X, Zhang L, Lu L. Association of IL4 and IL4R polymorphisms with multiple sclerosis susceptibility in Caucasian population: A meta-analysis. *J Neurol Sci* 2016; 363: 107-13.
53. Increased IL-13 but not IL-5 production by CD4-positive T cells and CD8-positive T cells in multiple sclerosis during relapse phase. *J Neurol Sci*. 2002; 201(1-2): 45-51.
54. Saxena A, Martin-Blondel G, Mars LT, Liblau RS. Role of CD8 T cell subsets in the pathogenesis of multiple sclerosis. *FEBS Lett* 2011; 585: 3758-3763.
55. Zamvil SS, Steinman I. The T lymphocyte in experimental allergic encephalomyelitis. *Annu Rev Immunol* 1990; 8: 579-621.
56. Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Brück W. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain*. 2002; 125(10): 2202-2212.
57. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998; 338(5): 278-85.
58. De Stefano N, Narayanan S, Francis GS, Arnautelis R, Tartaglia MC, Antel JP, Matthews PM, Arnold DL. Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol*. 2001; 58(1): 65-70.
59. Colombo M, Dono M, Gazzola P, Roncella S, Valetto A, Chiorazzi N, Mancardi GL, Ferrarini M. Accumulation of clonally related B lymphocytes in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Immunol*. 2000; 64(5): 2782-2789.

60. Bar-Or A, Fawaz L, Fan B, Darlington PJ, Rieger A, Ghorayeb C, Calabresi PA, Waubant E, Hauser SL, Zhang J, Smith CH. Abnormal B-cell cytokine responses a trigger of T-cell-mediated disease in MS? *Ann Neurol*. 2010; 67(4): 452-61.
61. Lisak RP1, Benjamins JA, Nedelkoska L, Barger JL, Ragheb S, Fan B, Ouamara N, Johnson TA, Rajasekharan S, Bar-Or A . Secretory products of multiple sclerosis B cells are cytotoxic to oligodendroglia in vitro. *J Neuroimmunol*. 2012; 246(1-2): 85-95.
62. Uccelli A, Aloisi F, Pistoia V. Unveiling the enigma of the CNS as a B-cell fostering environment. *Trends Immunol*. 2005; 26(5): 254-9.
63. Mossakowski AA, Pohlen J, Bremer D, et al. Tracking CNS and systemic sources of oxidative stress during the course of chronic neuroinflammation. *Acta Neuropathologica*. 2015; 130(6): 799–814.
64. Genestra M. Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cellular Signalling*. 2007; 19(9): 1807–1819.
65. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine* 3rd Edition, Oxford Univerity Press: Oxford 1998.
66. Bongarzone ER, Pasquini JM, Soto EF. Oxidative damage to proteins and lipids of CNS myelin produced by in vitro generated reactive oxygen species. *J Neurosci Res* 1995; 41: 213-221.
67. Hibbs JB Jr, Taintor RR, Vavrin Z, Rachlin EM. Nitric oxide: a cytotoxic activated macrophage effector molecule. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 157: 87-94.
68. Lundberg JM. Pharmacology of contransmission in the autonomic nervous system: Integrative aspects of amines, neuropeptides, adenosine triphosphate, amino acids and nitric oxide. *Pharmacol Rew* 1996; 48: 113-178.
69. Chiamvimonvat N, O'Rourke B, Kamp TJ, Kallen RG, Hofman F, Flockerzi V, Marbane E. Functional consequences of sulfhydryl modification in the poreforming subunits of cardiovascular Ca²⁺ and Na⁺ channels.
70. Shrager P, Custer AW, Kazarinova K, Rasband MN, Mattson D. Nerve conduction block by nitric oxide that is mediated by axonal environment. *J Neurophysiol* 1998; 79: 529-536.
71. Blough NV, Zafiriou OC. Reaction of superoxide with nitric oxide to form peroxynitrite in alkaline aqueous solution. *Inorg Chem* 1985; 24: 3502-3504.
72. Pryor WA, Squadrito GL. The chemistry of peroxynitrite: a product from the reaction of nitric oxide with superoxide. *Am J Physiol* 1995; 268: 699-722.
73. Salgo MG, Stone K, Squadrito GL, Battista JR, Pryor WA. Perpxynitrite causes DNA nicks in plasmid pBR322. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 210: 1025-1030.

74. Radi R, Beckman JS, Bush KM, Freeman B. Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation. *Arch Biochem Biophys* 1991; 288: 481-487.
75. Petit PX, Susin SA, Zamzani N, Mignote B, Kroemer G. Mitochondria and programmed cell death. *FEBS Lett* 1996; 396: 7-13.
76. Cassina A, Radi R. Differential inhibitory action of nitric oxide and peroxynitrite on mitochondrial electron transport. *Arch Biochem Biophys* 1996; 328: 309-316.
77. Scarlet JL, Packer MA, Porteous CM, Murphy MP. Alterations to glutathione and nicotinamide nucleotides during the mitochondrial permeability transition induced by peroxynitrite. *Biochem Pharmacol* 1996; 52: 1047-1055.
78. Bonfocoe E, Krained D, Ankarcona M, Nicotera P, Lipton SA. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced, respectively, by mild and intense insult with N-methyl-D-aspartate or nitric oxide/ superoxide in cortical cell cultures. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 7162-7166.
79. Moore GR: Current concepts in the neuropathology and pathogenesis of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 2010; 2: 5-15.
80. Pawate S, Shen Q, Fan F, Bhat NR. Redox regulation of glial inflammatory response to lipopolysaccharide and interferon gamma. *J Neurosci Res* 2004; 7 (4): 540–551.
81. Solleiro-Villavicencio H and Rivas-Arancibia S. Effect of chronic oxidative stress on neuroinflammatory response mediated by CD4+T cells in neurodegenerative diseases. *Front Cell Neurosci* 2018; 12: 114. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00114>.
82. Park S, Kim M, Paik JK, Jang YJ, Lee SH, Lee JH. Oxidative stress is associated with C-reactive protein in non-diabetic postmenopausal women, independent of obesity and insulin resistance. *Clin Endocrinol* 2013; 79(1): 65-70.
83. Lindqvist D, Hall S, Surova Y, Nielsen HM, Janelidze S, Brundin L, Hansson O. Cerebrospinal fluid inflammatory markers in Parkinson's disease-Associations with depression, fatigue and cognitive impairment. *Brain Behav Immun* 2013; 33: 183-189.
84. Giovannoni G, Miller DH, Losseff NA, Sailer M, Lewellyn-Smith N, Thompson AJ, Thompson EJ. Serum inflammatory markers and clinical/MRI markers of disease progression in multiple sclerosis. *J Neurol* 2011; 248(6): 487-495.
85. Soilu-Hänninen M, Koskinen JO, Laksonen M, Hänninen A, Lilius EM, Waris M. High sensitivity measurement of CRP and disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65(1): 153-155.
86. Popescu BF, Lucchinetti CF. Pathology of demyelinating diseases. *Annu Rev Pathol* 2012; 7: 185-217.
87. Nikic I, Merkler D, Sorbara C, Brinkoetter M, Kreutzfeldt M, Bareyre FM, et al. A reversible form of axon damage in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis *Nat Med* 2011; 17: 495-499.

88. Kipp M, Van der Valk P, Amor S. Pathology of multiple sclerosis. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2012; 11: 506-517.
89. Hauser SL. Multiple lessons for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1838-1841.
90. Pascual AM, Martinez-Bisbal MC, Bosca I. Axonal loss is progressive and partly dissociated from lesion load in early multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69: 63-67.
91. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47: 707-717.
92. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 2007; 17: 210-218.
93. Filippi M, Rocca MA, Arnold DL, Bakshi R, Barkhof F, DeStefano N, et al. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2006; 13: 313-325.
94. Smith KJ, McDonald WI. The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354:1649-1673.
95. Miller DH, Thompson AJ, Filippi M. Magnetic resonance studies of abnormalities in the normal appearing white matter and grey matter in multiple sclerosis. *J Neurol* 2003; 250: 1407-1419.
96. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P: Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant-and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*.1988; 78: 6858-6862.
97. Beal MF: Mitochondria take center stage in aging and neurodegeneration. *Ann Neurol*.2005; 58: 495-505.
98. Hooper DC, Spitsin S, Kean RB, Champion JM, Dickson GM, Chaudhry I, Koprowski H: Uric acid, a natural scavenger of peroxynitrite, in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*.1998; 95(2): 675-80.
99. Becker BF. Towards the physiological function of uric acid. *Free Radical Biol Med* 1993; 14: 615-631.
100. Wu X, Lee CC, Muzny DM, Caskey. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominid evolution. *J Mol Evol* 1992; 34: 78-84.
101. Dujmovic I, Pekmezovic T, Obrenovic R, Nikolić A, Spasic M, Mostarica Stojkovic M, Drulovic J. Cerebrospinal fluid and serum uric acid levels in patients with multiple sclerosis. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47(7): 848-853.

102. Wang L, Hu W, Wang J, Qian W, Xiao H. Low serum uric acid levels in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optical: An updated meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 9: 17-22.
103. Toncev G, Milicic B, Toncev S, Samardzic G. Serum uric acid levels in multiple sclerosis patients correlate with activity of disease and blood-brain barrier dysfunction. *Eur J Neurol*. 2002; 9(3): 221-226.
104. Toncev G, Milicic B, Toncev S, Samardzic G. High-dose methylprednisolone therapy in multiple sclerosis increases serum uric acid levels. *Clin Chem Lab Med*. 2002; 40(5): 505-508.
105. Hawkins SA, McDonnell GV. Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up and assessment of prognostic factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 148-152.
106. Clark VA, Detels R, Visscher BR, Valdiviezo NL, Malmgren RM, Dudley JP. Factors associated with a malignant or benign course of multiple sclerosis *JAMA* 1982; 248: 856-860.
107. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; 46: 907-911.
108. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the „McDonald Criteria“. *Ann Neurol* 2005; 58: 840-846.
109. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359: 1221-1231.
110. Patyol U, Pocklington RP. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. *Acta Neurol Scand* 1982; 65: 248-266.
111. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 1039-1043.
112. Rice CM, Cottrell D, Wilkins A, Scolding NJ. Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1100-1106.
113. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 2012; 11: 157-69.
114. D'Alessandro R, Vignatelli L, Lugesesi A, Baldin E, Granella F, Tola MR. Risk of multiple sclerosis following clinically isolated syndrome: a 4-year prospective study. *J Neurol* 2013; 260: 1583-1593.
115. Brownlee WJ, Miller DH. Clinically isolated syndromes and the relationship to multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2014; 21: 2065-2071.

116. McAlpine D. Symptoms and signs, In: A Reappraisal. Baltimore: Williams and Wilkins 1972; 132-196.
117. Arnold AC. Evolving management of optic neuritis and multiple sclerosis. *Am J Ophtha Imol* 2005; 139: 101-108.
118. Rae-Grant AD, Eckert NJ, Bartz S, Reed JF: Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity. *Mult Scler* 1999; 5: 179-183.
119. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Multiple sclerosis in clinical practice. London: Martin Dunitz, 2003: 103-129.
120. Swingler RJ, Compston DAS. The clinical features of multiple sclerosis in south east Wales. *Q J Med* 1992; 83: 325-337.
121. DasGupta R, Fowler CJ. Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Drugs* 2003; 63: 153-166.
122. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: IR, frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685-691.
123. Clark CM, Fleming JA, Li D, Oger J, Klonoff H, Paty D. Sleep disturbance, depression and lesion site in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992; 49: 641-643.
124. SokicDV, Stojisavljevic N, Drulovic J, Dujmovic I, Mesaros S, Ercegovac M, et al. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia* 2001; 42: 72-79.
125. Shapiro RT. Symptom managment in multiple sclerosis. *J Nerol Neurosurg* 2001; 1994; 36:123-129.
126. Murphy R, O'Donoghue S, Counihan T, McDonald C, Calabresi PA, Ahmed MA, Kaplin A, Hallahan B. Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88(8): 697-708.
127. Schwid SR, Covington M, Segal BM, Goodman AD. Fatigue in multiple sclerosis: current understanding and future directions. *J Rehabil Res Dev* 2002; 39(2): 211-24.
128. DeLuca J. Fatigue: its definition, its study, and its future. In *Fatigue as a window to the brain*. Edited by DeLuca J. Cambrige, MA: The MIT Press 2005.
129. Guidelines, Multiple Sclerosis Clinical Practice. Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Washington, DC: Paralyzed Veterans of America. 1998.
130. Krupp LB. The most common complaints: fatigue. Philadelphia: Butterworth Heinemann-Elsevier Science; 2003.

131. Mills RJ, Young CA. A medical definition of fatigue in multiple sclerosis. *QJM* 2008; 101: 49-60.
132. Drulovic J. Multipla skleroza. *Acta Clinica, Klinički Centar Srbije* 2011: 67.
133. Van Kessel K, Moss-Morris R. Understanding multiple sclerosis fatigue: a synthesis of biological and psychological factors. *Journal of Psychosomatic Research* 2006; 5(61): 583-585.
134. Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'hooghe MB, Ilsbrouckx S. Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature. *Neurorehabil and Neural Repair* 2008; 1 (22): 91-100.
135. Gerwyn Morris and Michael Maes . Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and encephalomyelitis disseminate/multiple sclerosis show remarkable levels of similarity in phenomenology and neuroimmune characteristics. *BMC Med* 2013; 11: 205. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-205>.
136. Wood B, Van der Mei IA, Ponsoby AL, Pittas F, Quinn S, Dwyer T, Lucas RM, Taylor BV. Prevalence and concurrence of anxiety, depression and fatigue over time in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19(2): 217-224.
137. Wen S, Cheng M, Wang H, Yue J, Wang H, Li G, Zheng L, Zhong Z, Peng F. Serum uric acid levels and the clinical characteristics of depression. *Clin Biochem* 2012; 45(1–2): 49-53.
138. Kallaur AP, Lopes J, Oliveira SR, Simão AN, Reiche EM, de Almeida ER, Morimoto HK, de Pereira WL, Alfieri DF, Borelli SD, Kaimen-Maciel DR, Maes M. Immune-inflammatory and oxidative and nitrosative stress biomarkers of depression symptoms in subjects with multiple sclerosis: Increased peripheral inflammation but less acute neuroinflammation. *Mol Neurobiol* 2016; 53(8): 5191-5202.
139. Brenner P, Granqvist M, Königsson J, Al Nimer F, Piehl F, Jokinen J. Depression and fatigue in multiple sclerosis: Relation to exposure to violence and cerebrospinal fluid immunomarkers. *Psychoneuroendocrinology* 2018; 89: 53-58.
140. Patten SB, Metz LM, Reimer MA. Biopsychosocial correlates of lifetime major depression in a multiple sclerosis population. *Mult Scler* 2000; 6: 115–20.
141. Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler* 2011; 17: 1276-181.
142. Sa MJ. Psychological aspects of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110: 868–77.

143. Cetin K, Johnson KL, Ehde DM, Kuehn CM, Amtmann D, Kraft GH. Antidepressant use in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *Mult Scler* 2007; 13: 1046–1053.
144. Olsen LR, Jensen DV, Noerholm V, Martiny K, Bech P. The internal and external validity of the Major Depression Inventory in measuring severity of depressive states. *Psychological medicine*.2002; 33(2): 351-356.
145. Figved N, Klevan G, Myhr KM, Glad S, Nyland H, Larsen JP, Harboe E, Omdal R, Aarsland D. Neuropsychiatric symptoms in patient with multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 112(6): 463-468.
146. Fox RJ, Kinkel RP. High dose methylprednisolon in the treatment of multiple sclerosis. In: Cohen JA, Rudick RA, eds. *Multiple sclerosis therapeutics*, London: Informa Helthcare, 3rd Edition, 2007; 515-533.
147. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations. *J Neurol* 2008; 255: 1449-1463.
148. Sellebjerg F, Barnes D, Filippi G, Midgard R, Montalban X, Rieckmann P, et al. EFNS guidelines on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005; 12: 939-946.
149. Cohen JA. The future of multiple sclerosis treatment. *J Neurol Sci* 2009; 277: 55-61.
150. Rieckmann P. Concepts of induction and escalation therapy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009; 277: 42-45.
151. Dhib-Jalbut S, Marks S. Interferon-beta mechanisms of action in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74: 17-24.
152. Noseworthy J, Miller D, Compston A. Disease modifying treatments in multiple sclerosis. In: Compston A et al, eds. *McAlpine's Multiple sclerosis* 4th ed. Churchill Livingstone Elsevier 2006; 729-892.
153. Rio J, Nos C, Bonaventura I, Arraño R, Genis D, Sureda B, et al. Corticosteroids, ibuprofen and acetaminophen for IFN-beta 1a flu symptoms in MS: randomized trial. *Neurology* 2004; 63: 525-528.
154. Francis GS, Grumser Y, Alteri E, Micaleff A, O'Brien F, Alsop J, et al. Hepatic reactions during treatment of multiple sclerosis with interferon-beta 1a: incidence and clinical significance. *Drug Saf* 2003; 26: 815-827.
155. Kieseier BC, Wiendl H, Leussink VI, Stuve O. Immunomodulatory treatment strategies in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255: 15-21.
156. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinschenker B, Wolinsky JS.

Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 292-302.

157. McDonald WI, Compson A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-127.
158. Filippi M, Rocca MA, Arnold DL, Bakshi R, Barkhof F, DeStefano N, et al. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2006; 13: 313-325.
159. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horne S, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 1822-1825.
160. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Choen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008; 14: 1157-1174.
161. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhoff F, Filippi M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome: a multicenter retrospective study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 677-686.
162. Rovira A, Swanton J, Tintore M, Huerga E, Barkhof F, Filippi M, et al. A single, early magnetic resonance imaging study in the diagnosis of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 5: 287-292.
163. McLean BN, Luxton RW, Thompson EJ. A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the Log IgG-index. *Brain* 1990; 113: 1269-1289.
164. Walsh MJ, Tourtellotte WW. Temporal invariance and clonal uniformity of brain and cerebrospinal IgG, IgA and IgM in multiple sclerosis. *J Exp Med* 1986; 106: 809-816.
165. Moulin D, Paty DW, Ebres GC. The predictive value of CSF electrophoresis in possible MS. *Brain* 1983; 106: 809-816.
166. Franciotta D, Columba-Cabezas S, Andreoni L, Raavaglia S, Jarius S, Romagnolo S, et al. IgG band patterns in inflammatory demyelinating human and mouse diseases. *J Neuroimmunol* 2008; 200: 125-128.
167. Fischer C, Andre-Obadia N, Mauguiere F. Diagnostic criteria of multiple sclerosis: electrophysiological criteria. *Rev Neurol* 2001; 157: 974-980.
168. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11): 1444-1452.
169. Krupp LB, La Rocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scales. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46(10): 1121-1123.

170. Minden SL, Feinstein A, Kalb RC, Miller D, Mohr DC, Patten SB, Bever C Jr, Schiffer RB, Gronseth GS, Narayanaswami P. Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014; 82(2): 174-181.
171. Trapp BD, Nave KA. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci* 2008; 31: 247-269.
172. Nakahara J, Maeda M, Aiso S, Suzuki N. Current concepts in multiple sclerosis: autoimmunity versus oligodendroglial pathology. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021; 42: 26-34.
173. Gonsette R. E. Neurodegeneration in multiple sclerosis: the role of oxidative stress and excitotoxicity. *Journal of the Neurological Sciences*. 2008; 274(1-2): 48–53.
174. Miller E., Walczak A., Saluk J., Ponczek M. B., Majsterek I. Oxidative modification of patient's plasma proteins and its role in pathogenesis of multiple sclerosis. *Clinical Biochemistry*. 2012; 45(1-2): 26–30.
175. Vallance P, Moncada S. Role of endogenous nitric oxide in septic shock. *New Horizons* 1993; 41: 77-87.
176. Mirshafiey A, Mohsenzadegan M. Antioxidant therapy in multiple sclerosis. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2009; 31(1): 13–29.
177. Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Offen D. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy. *J Neurol*. 2004; 251(3): 261–268.
178. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, Gopinathan V, Milner A. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clin Sci*. 1993; 84(4): 407–412.
179. Becker BF, Kastenbauer S, Kodel U, Kiesel D, Pfister HW: Urate oxidation in CSF and blood of patients with inflammatory disorders of nervous system. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2004; 23: 1201-1204.
180. Koch M, De Kezser J. Uric acid in multiple sclerosis. *Neurol Res* 2006; 28: 316-319.
181. Sotgiu S, Pugliatti M, Sanna A et al. Serum uric acid and multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2002; 23:183-188.
182. Moccia M, Picillo M, Erro R et al. Is serum uric acid related to non-motor symptoms in de-novo Parkinson's disease patients? *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20:772-775.
183. Zand D, Weng Z, Liu H et al. Serum uric acid levels in patients with myasthenia gravis are inverse correlated with disability. *Neuroreport* 2016; 27 (5): 301-305.

184. Toncevic G, Milicic B, Toncevic S, Samardzic G (2002). Serum uric acid levels in multiple sclerosis patients correlate with activity of disease and blood-brain barrier dysfunction. *Eur J Neurol* 2002; 9(3): 221-226.
185. Tanaka K, Ogata S, Tanaka H, Omura K, Honda C; Osaka Twin Research Group, Hayakawa K (2015) The relationship between body mass index and uric acid: a study on Japanese adult twins. *Environ Health Prev Med* 2015; 20(5): 347-353.
186. Guerrero A.L, Martin-Polo J, Laherran E, Gutierrez F, Iglisias F, Tejero M.A, Rodriguez-Gallego M, and Alcazar C. (2008) Variation of serum uric acid levels in multiple sclerosis during relapses and immunomodulatory treatment. *Eur J Neurol* 15 (4): 394-397.
187. Zoccolella S, Tortorella C, Iaffaldano P, Drenzo V, D'Onghia M, Luciannatelli E, Paolicelli D, Livrea P, Trojano M. Low serum urate levels are associated to female gender in multiple sclerosis patients. *Plos One* 2012; 7(7): e40608. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040608>.
188. Moccia M, Lanzillo R, Palladino R, Russo C, Carotenuto A, Massarelli M, Vacca G, Vacchiano V, Nardone A, Triassi M, Morra VB. Uric acid: a potential biomarker of multiple sclerosis and of its disability. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53 (5): 753-759.
189. Filippi M, Rocca M. A, Barkhof F, et al. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2012; 11(4): 349–360.
190. Constantinescu CS, Farooqi N, O'Brien K, Gran B. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS). *Br J Pharmacol* 2011; 164: 1079-1106.
191. Frischer J. M., Bramow S., Dal-Bianco A., et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 2009; 132(5): 1175–1189.
192. Segal BM. Stage-specific immune dysregulation in multiple sclerosis. *J Interferon Cytokine Res*. 2014; 34(8): 633-640.
193. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983; 34: 141–212.
194. Poole CD, Conway P, Reynolds A, Currie CJ. The association between C-reactive protein and the likelihood of progression to joint replacement in people with rheumatoid arthritis: a retrospective observational study. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 146.
195. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973–979.
196. Anthony DC, Couch Y, Losey P, Evans MC. The systemic response to brain injury and disease. *Brain Behav Immun* 2012; 26: 534–540.

197. Kuhlmann CR, Librizzi L, Closhen D, Pflanzner T, Lessmann V, Pietrzik CU, de Curtis M, Luhmann HJ. Mechanisms of C-reactive protein-induced blood-brain barrier disruption. *Stroke*. 2009; 40(4): 1458-1466.
198. Hsueh H, Kastin AJ, Pan W. Blood-Borne Metabolic Factors in Obesity Exacerbate Injury-Induced Gliosis. *J Mol Neurosci*. 2012; 47: 267–27.
199. Sadowska-Bartosz I, Adamczyk-Sowa M, Galiniak S, Mucha S, Pierzchala K, Bartosz G. Oxidative modification of serum proteins in multiple sclerosis. *Neurochemistry International*. 2013; 63(5): 507–516.
200. Schweingruber N, Fischer HJ, Fischer L, van den Brandt J, Karabinskaya A, Labi V, Villunger A, Kretschmar B, Huppke P, Simons M, Tuckermann JP, Flügel A, Lühder F, Reichardt HM. Chemokine-mediated redirection of T cells constitutes a critical mechanism of glucocorticoid therapy in autoimmune CNS responses. *Acta Neuropathol*. 2014; 127(5): 713-29.
201. Walther EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology* 1999; 53(8): 1622-1627.
202. Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, Miszkiel KA, Thompson AJ, Plant GT et al. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77 (2006): 830-833.
203. Lewinsohn PM, Hoberman HM, Teri L, Hautzinger M. An integrative theory of depression. In S. Reiss and R.R. Bootzin (Eds.), *Theoretical issues in behavior therapy* 1985: 331-359.
204. Türkbay TG, Yıldırım Y, Özakbaş S. Multiple sklerozlu hastalarda yorgunluk ve yorgunluğun etkisinin değerlendirilmesi. *Arch Neuropsychiatr* 2004; 10:515–520.
205. Flachenecker P, Kumpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, Trenkwalder C, Toyka KV. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler* 2002; 8: 523–526.
206. Solaro C, Trabucco E, Signori A, Martinelli V, Radaelli M, Centonze D, Rossi S, Grasso MG, Clemenzi A, Bonavita S, D'Ambrosio A, Patti F, D'Amico E, Cruccu G, Truini A. Depressive Symptoms Correlate with Disability and Disease Course in Multiple Sclerosis Patients: An Italian Multi-Center Study Using the Beck Depression Inventory. *PLoS One* 2016; 11(9): e0160261. doi: 10.1371/journal.pone.0160261.
207. Addington AM, Gallo JJ, Ford DE, Eaton WW. Epidemiology of unexplained fatigue and major depression in the community: the Baltimore ECA follow-up, 1981–1994. *Psychol Med* 2001; 31:1037–1044.
208. Ferentinos P, Kontaxakis V, Havaki-Kontaxaki B, Paparrigopoulos T, Dikeos D, Ktonas P, et al. Sleep disturbances in relation to fatigue in major depression. *J Psychosom Res*. 2009; 66: 37–42.

209. Burschka JM, Keune PM, Oy UH, Oschmann P, Kuhn P. Mindfulness-based interventions in multiple sclerosis: beneficial effects of Tai Chi on balance, coordination, fatigue and depression. *BMC Neurol.* 2014; 14:165.
210. Fava M. Symptoms of fatigue and cognitive/executive dysfunction in major depressive disorder before and after antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 2003; 6(14): 30–34.
211. Yaldizli O, Glassl S, Sturm D et al. Fatigue and progression of corpus callosum atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol* 2011; 2011: 2199-205.
212. Colasanti A, Guo Q, Giannetti P, Wall MB, Newbould RD, Bishop C, Onega M, Nicholas R, Ciccarelli O, Muraro PA, Malik O, Owen DR, Zoung AH, Gunn RN, Piccini P, Matthews PM, Rabiner EA. Hippocampal neuroinflammation, functional connectivity and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Biol Psychiatry* 2016; 80(1): 62-72.
213. Leocani L, Colombo B, Magnani G et al. Fatigue in multiple sclerosis is associated with abnormal cortical activation to voluntary movement-EEG evidence. *Neuroimage* 2001; 13: 1186-92.
214. Stahl SM. The psychopharmacology of energy and fatigue. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 7–8.
215. Soliman A, Udemgba C, Fan I, Xu X, Miler L, Rusjan P, Houle S, Wilson AA, Pruessner J, Ou XM, Meyer JH. Convergent effects of acute stress and glucocorticoid exposure upon MAO-A in humans. *J Neurosci* 2012; 32(48): 17120–17127.
216. Holsen LM, Lancaster K, Klibanski A, Whitfield-Gabrieli S, Cherkerzian S, Buka S, et al. HPA-axis hormone modulation of stress response circuitry activity in women with remitted major depression. *Neuroscience* 2013; 250: 732–742.
217. Maes M, Mihalyova I, De Ruyter M. Decreased dehydroepiandrosterone sulphate but normal insulin like growth factor in chronic fatigue syndrome: relevance for the inflammatory response in CFS. *Neuro Endocrinol Lett* 2005; 26: 487-92.
218. Attarian HP, Brown KM, Duntley SP, Carter JD, Cross AH. The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004; 61: 525-528.
219. Krystal AD. Psychiatric disorders and sleep. *Neurol Clin* 2012; 30(4): 1389-1413.
220. Anderson G, Berk M, Dean O, Moylan S, Maes M. Role of immune inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways in the etiology of depression: therapeutic implications. *CND Drugs* 2014; 28(1): 1-10.
221. Oliveira SR, Kallaur AP, Lopes J, Colado Simão AN, Reiche EM, de Almeida ERD, Morimoto HK, de Carvalho Jennings de Pereira WL, Alfieri DF, Flauzino T, de Meleck Proença C, Gomes AM, Kaimen-Maciel DR, Maes M. Insulin resistance, atherogenicity, and iron metabolism in multiple sclerosis with and without depression: Associations with inflammatory and oxidative stress biomarkers and uric acid. *Psychiatry Res* 2107; 250: 113-120.

222. Wu D, Wang L, Teng W, Huang K, Shang X. Correlation of fatigue during the acute stage of stroke with serum uric acid and glucose levels, depression, and disability. *Eur Neurol* 2014; 72(3-4): 223-227.
223. Kawase S, Kowa H, Suto Y, Fukuda H, Kusumi M, Nakayasu H, Nakashima K. Association between serum uric acid level and activity of daily living in Japanese patients with ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2017; 26 (9): 1960-1965.
224. Bartoli F, Trotta G, Crocamo C, Malerba MR, Clerici M, Carra G. Antioxidant uric acid in treated and untreated subjects with major depressive disorders: a meta-analysis and meta-regression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2017; 268(2): 119-127.
225. Wen S, Cheng M, Wang H, Yue J, Wang H, Li G, Zheng L, Zhong Z, Peng F. Serum uric acid levels and the clinical characteristics of depression. *Clin Biochem* 2012; 45(1-2): 49-53.
226. Black CN, Bot M, Scheffer PG, Cuijpers P, Penninx BW. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 51:164-175.
227. Palta P, Samuel LJ, Miller ER 3rd, Szanton SL. Depression and oxidative stress: results from a meta-analysis of observational studies. *Psychosom Med* 2014; 76(1):12-19.
228. Ali-Sisto T, Tolmunen T, Toffol E, Viinamäki H, Mäntyselkä P, Valkonen-Korhonen M, Honkalampi K, Ruusunen A, Velagapudi V, Lehto SM. Purine metabolism is dysregulated in patients with major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 70: 25-32.
229. Burnstock G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. *Physiol Rev* 2007; 87(2): 659-797.
230. El-Yacoubi M, Costentin J, Vaugeois JM. Adenosine A2A receptors and depression. *Neurology* 2003; 61(11 Suppl 6): S82-S87.
231. Yamada K, Kobayashi M, Kanda T. Involvement of adenosine A2A receptors in depression and anxiety. *Int Rev Neurobiol* 2014; 119:373-393.
232. Maes M, Bonifacio KL, Morelli NR, Vargas HO, Moreira EG, St Stoyanov D, Barbosa DS, Carvalho AF, Nunes SOV. Generalized anxiety disorder (GAD) and comorbid major depression with GAD are characterized by enhanced nitro-oxidative stress, increased lipid peroxidation, and lowered lipid-associated antioxidant defenses. *Neurotoxicity Research* 2018; <https://doi.org/10.1007/s12640-018-9906-2>.
233. Wium-Anderson MK, Kobylecki CJ, Afzal S, Nordestgaard BG. Association between the antioxidant uric acid and depression and antidepressant medication use in 96 989 individuals. *Acta Psychiatr Scand* 2017; 136(4): 424-433.

234. Guzel I, Mungan S, Oztekin ZN, AK F. Is there an association between the Expanded Disability Status Scale and inflammatory markers in multiple sclerosis? *J Chin Med Assoc* 2016; 79(2): 54-57.
235. Crayton H.J, Rossman H.S. Managing the symptoms of multiple sclerosis: a multimodal approach. *Clinical Therapeutics* 2006; 28(4): 445-460.
236. Van Kessel K, Moss-Morris R. Understanding multiple sclerosis fatigue: a synthesis of biological and psychological factors. *Journal of Psychosomatic Research* 2006; 5 (61): 583-585.
237. Dantzer R, Heijnen CJ, Kavelaars A, Laye S, Capuron L. The neuroimmune basis of fatigue. *Trends Neurosci* 2014; 37: 39-46.
238. Hanken K, Eling P and Hildebrandt H. The representation of inflammatory signals in the brain-a model for subjective fatigue in multiple sclerosis. *Frontiers in neurology* 2014; 5: 1- 10.
239. Bluthé RM, Walter V, Parnet P et al. Lipopolysaccharide induced sickness behaviour in rats by a vagal mediated mechanism. *Compt Rend l'Acad Sci III* 1994; 317: 499-503.
240. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelly KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 46-56.
241. Weisdorf D, Katsanis E, Verfaillie C, Ramsay NK, Haake R, Garrison L et al. Interleukin-1 alpha administered after autologous transplantation: a phase I/II clinical trial. *Blood* 1994; 84: 2044-2049.
242. Flachenecker P, Bihler I, Weber F, Gottschalk M, Toyka KV, Rieckmann P. Cytokine mRNA expression in patients with multiple sclerosis and fatigue. *Mult Scler* 2004; 10(2): 165-169.
243. Cho HJ, Kivimäki M, Bower JE, Irwin MR. Association of C-reactive protein and interleukin-6 with new onset fatigue in the Whitehall II prospective cohort study. *Psychol Med* 2013; 43 (8): 1773-1783.
244. Brites D, Fernandes A. Neuroinflammation and Depression: Microglia Activation, Extracellular Microvesicles and microRNA Dysregulation. *Front Cell Neurosci* 2015; 9: 476.
245. Furtado M, Katzman MA. Examining the role of neuroinflammation in major depression. *Psychiatry Res.* 2015; 229(1-2): 27-36.
246. Song C, Halbreich U, Han C, et al. Imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines, and between Th1 and Th2 cytokines in depressed patients: the effect of electroacupuncture or fluoxetine treatment. *Pharmacopsychiatry* 2009; 42(5):182–188.

247. Shelton RC, Claiborne J, Sidoryk-Wegrzynowicz M, et al. Altered expression of genes involved in inflammation and apoptosis in frontal cortex in major depression. *Mol Psychiatry* 2011; 16(7): 751–762.
248. Dean B, Tawadros N, Scarr E, et al. Regionally-specific changes in levels of tumour necrosis factor in the dorsolateral prefrontal cortex obtained postmortem from subjects with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2010; 120(1–3): 245–248.
249. Maes M. A review on the acute phase response in major depression. *Rev Neurosci.* 1993; 4(4): 407–16.
250. Song C, Dinan T, Leonard BE. Changes in immunoglobulin, complement and acute phase protein levels in the depressed patients and normal controls. *J Affect Disord* 1994; 30(4): 283–288.
251. Felger JC, Li Z, Haroon E, et al. Inflammation is associated with decreased functional connectivity within corticostriatal reward circuitry in depression. *Mol Psychiatry* 2016; 21(10): 1358–1365.
252. Haroon E, Fleischer CC, Felger JC et al. Conceptual convergence: increased inflammation is associated with increased basal ganglia glutamate in patients with major depression. *Mol. Psychiatry* 2016; 21(10): 1351–1357.
253. Jha MK, Minhajuddin A, Gadad BS, et al. Can C-reactive protein inform antidepressant medication selection in depressed outpatients? Findings from the COMED trial. *Psychoneuroendocrinology* 2017; 78: 105–113.
254. Kappos L, Freedman M, Polman C, Edan G, Hartung H, Miller D et al. BENEFIT Study Group. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007; 370: 389–397.

7. Да ли болујете од следећих болести:

- | | | |
|-----------------|---------------------------|-------------------------|
| а) мождани удар | б) поремећај рада бубрега | в) поремећај рада јетре |
| г) деменција | д) Парконсонова болест | ђ) шећерна болест |

8. Да ли сте у последња три месеца имали неку инфекцију: 1-да 2-не

9. Да ли конзумирате алкохол и колико често: _____

10. Да ли узимате или сте у последња три месеца узимали неки од наведених лекова:

- | | | | |
|---------------|--------------|---------------------|----------------|
| а) витамин Ц | б) диуретике | в) цисплатин | г) епинефрин |
| д) леводопа | ђ) метилдопа | е) етамбутол | ж) фенотиазини |
| з) теофилин | и) аспирин | ј) азатиоприн | к) естроген |
| л) пробенецид | љ) варфарин | м) раствори глукозе | н) манитол |

КРУПОВА СКАЛА ЗАМОРА (Fatigue Severity Scale-FSS)

За сваку од понуђених тврдњи дајте оцену од 1 до 7. Ово се односи на ваш уобичајени начин живота у последњих недељу дана.

1-Уопште се не слажем са тврдњом

7-У потпуности се слажем са тврдњом

Питање	1-7
1. Умор ми смањује мотивацију.	1...2...3...4...5...6...7
2. Замарам се након физичке активности.	1...2...3...4...5...6...7
3. Лако се замарам.	1...2...3...4...5...6...7
4. Замор лако утиче на моју физичку активност.	1...2...3...4...5...6...7
5. Замор ми често представља проблем.	1...2...3...4...5...6...7
6. Замор ми омета сталну физичку активност.	1...2...3...4...5...6...7
7. Замор ми утиче на обављање дневних активности.	1...2...3...4...5...6...7
8. Замор ми представља један од три главна онеспособљавајућа симптома.	1...2...3...4...5...6...7
9. Замор ми ремети рад, породични живот и социјалне активности.	1...2...3...4...5...6...7

УКУПАН СКОР: _____

БЕКОВА СКАЛА ДЕПРЕСИВНОСТИ (Beck Depression Inventory-BDI)

У овом упитнику дате су групе различитих питања. Пажљиво прочитајте сваку. Затим изаберите једно стање из сваке групе које најбоље описује како сте се осећали у протекле две недеље, укључујући и данас. Заокружите број поред стања које сте изабрали. Уколико Вам у некој групи подједнако одговара неколико стања, заокружите свако од њих, али претходно обавезно прочитајте свако стање из сваке групе пре него што се одлучите.

1. 0 Нисам тужан
1 Тужан сам
2 Тужан сам све време и не могу да се отресем тога
3 Толико сам тужан или несрећан да то не могу да поднесем

2. 0 Нисам посебно обесхрабрен у односу на будућност
1 Обесхрабрен сам у односу на будућност
2 Осећам да немам чему да се надам
3 Осећам да ми је будућност безнадежна и да ствари не могу да се поправе

3. 0 Не осећам се промашено
1 Осећам да сам промашио више него просечан човек
2 Кад размишљам о свом животу, све што видим је мноштво промашаја
3 Осећам да сам потпуно промашен човек

4. 0 Осећам задовољство у свему као и раније
1 Не уживам више у стварима као раније
2 Више немам правога задовољства ни у чему
3 Осећам незадовољство и досаду у свему

5. 0 Не осећам неку посебну кривицу
1 Осећам кривицу доста често
2 Углавном се осећам кривим
3 Осећам кривицу стално

6. 0 Не осећам да сам кажњен
1 Осећам да ћу можда бити кажњен
2 Очекујем да будем кажњен
3 Осећам да сам кажњен
7. 0 Не осећам да сам разочаран самим собом
1 Разочаран сам самим собом
2 Згађен сам над собом
3 Мрзим самог себе
8. 0 Не осећам се горим од других
1 Критичан сам у односу на своје слабости и грешке
2 Стално кривим себе због својих грешака
3 Кривим себе због свега лошег што се догоди
9. 0 Не размишљам да се убијем
1 Размишљам о самоубиству, али то не бих учинио
2 Волео бих да се убијем
3 Убио бих се да имам прилике да то учиним
10. 0 Не плачем чешће него обично
1 Плачем више него раније
2 Стално плачем
3 Раније сам могао да плачем, али сада више не могу иако осећам потребу
11. 0 Не осећам да сам раздражљивији него обично
1 Раздражљив сам и узнемирим се лакше него пре
2 Непрекидно сам раздражен
3 Више ме уопште не иритирају ствари које би ме раније иритирале
12. 0 Нисам изгубио интересовање за друге људе
1 Мање се интересујем за друге људе него раније
2 Углавном сам изгубио интересовање за друге људе
3 Потпуно сам изгубио интересовање за друге људе

13. 0 У стању сам да доносим одлуке као и раније
1 Одлажем доношење одлука чешће него раније
2 Имам већих потешкоћа у доношењу одлука него раније
3 Уопште нисам у стању да доносим одлуке
14. 0 Не осећам да изгледам лошије него раније
1 Забринут(а) сам да изгледам старо и непривлачно
2 Осећам сталне промене у свом спољашњем изгледу које ме чине непривлачно(о)м
3 Верујем да сам ружан/ружна
15. 0 Могу да радим добро као и раније
1 Морам да уложим посебан напор да бих нешто започео
2 Морам да улажем веома много напора да бих било шта урадио
3 Уопште нисам у стању да радим
16. 0 Спавам добро као и обично
1 Не спавам више тако добро
2 Будим се сат-два раније него обично и тешко ми је да поново заспим
3 Будим се неколико сати раније него обично и више нисам у стању да заспим
17. 0 Не замарам се више него обично
1 Лакше се замарам него раније
2 Замара ме готово све што радим
3 Сувише сам уморан да бих било шта радио
18. 0 Апетит ми није слабији него обично
1 Апетит ми више није тако добар као пре
2 Имам врло слаб апетит
3 Уопште више немам апетит
19. 0 У последње време нисам изгубио много на тежини
1 Изгубио сам више од 2.5 кг
2 Изгубио сам више од 5 кг
3 Изгубио сам више од 7.5 кг

20. 0 Не бринем о свом здрављу више него обично
1 Забрињавају ме телесни симптоми као што су разни болови, лоше варење, затвор
2 Веома ме брине моје физичко стање, тако да ми је тешко да мислим о другим стварима
3 Toliko me brine moje fizičko stanje da ni o čemu drugom ne razmišljam
21. 0 Нисам приметио да се у последње време мање интересујем за секс
1 Мање сам заинтересован за секс него пре
2 Много мање се интересујем за секс
3 Потпуно сам изгубио интересовање за секс

УКУПАН СКОР: _____