

**UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ass. Dr Dejan S. Simeunovi**

**OKSIDATIVNI STRES I  
HEMODINAMSKI PARAMETRI KOD  
BOLESNIKA SA HRONI NOM  
SR ANOM INSUFICIJENCIJOM**

**doktorska disertacija**

**Beograd, 2015.**

**UNIVERSITY OF BELGRADE  
MEDICAL FACULTY**

**Ass. Dr Dejan S. Simeunovi**

**OXIDATIVE STRESS AND  
HEMODINAMIC PARAMETERS IN  
PATIENTS WITH CHRONIC HEART  
FAILURE**

**Doctoral Dissertation**

**Belgrade, 2015.**

**Mentor:**

**Akademik Prof. dr Petar M. Seferovi** , redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

**Komentor:**

**Prof. dr Milica Bajeti** , redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

**Članovi komisije:**

1. **Prof. dr Siniša Pavlovi** , redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.
2. **Prof. dr Arsen Risti** , vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.
3. **Prof. dr Jovan Perunić** , profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu u penziji.

**Datum odbrane:**

U Beogradu, 14.05.2015 godine.

## ZAHVALNOST

Najtoplije se zahvaljujem svojoj porodici, sinovima Filipu i Lazaru, supruzi Aleksandri i sestri Dijani na nesebi noj ljubavi i razumevanju zbog dugih odsustvovanja u toku izrade doktorske disertacije. Bez njih bi sav ovaj trud bio mnogo teži a iskušenja ve a. Posebno, mnogo hvala za pomo , brigu i veliki trud mojim roditeljima, majci Jeleni i ocu Slavku, koji su me nau ili da je preduslov svakog nau nog rada upornost, kriti nost, preciznost i sistemati nost i pokazali mi li nim primerom koliko je težak put do nau nog saznanja.

Prof. dr. Petru M. Seferovi u, na elniku Odeljenja za sr anu insuficijenciju Instituta za kardiovaskularne bolesti KCS, mom dugogodišnjem mentoru i u itelju, ogromno hvala za svu podršku, o insku brigu i veliki trud koji je uložio u moju edukaciju. Rad pod njegovim rukovodstvom pružio mi je dragoceno iskustvo u klini koj, invazivnoj i interventnoj kardiologiji i nau io me upornosti, kriti nosti, preciznosti i sistemati nosti. Svoju pripadnost njegovom timu i kardiološkoj školi iju dugogodišnju tradiciju nastavljamo, smatram izuzetnom životnom sre om.

Zahvaljujem se Prof. dr. Arsenu Risti u koji mi je pomogao da u em u svet bolesti miokarda i perikarda, da se zainteresujem za ove bolesnike i nau im osnove istraživa kog rada u kardiologiji. Hvala mu na mnogim vrednim savetima i pomo i u klini kom i nau noistraživa kom radu.

Zahvaljujem se Prof. dr. Milici Baj eti koja mi je pomogla u izradi rezultata za moje nau no istraživanje i dala mnogobrojne ideje u vezi na ina izrade doktorske disertacije.

Zahvalnost dugujem i Prof. dr. Milanu Gaji u koji je u estvovao u izboru i obradi statisti kih podataka iz doktorske teze.

Posebnu zahvalnost dugujem mojoj kolegini i saradnici dr. Ivani Živkovi na odvojenom vremenu i velikoj pomo i u izdati diskusije i zaklju aka doktorske teze.

Posebnu zahvalnost dugujem medicinskim sestrama sa odeljenja za sr anu slabost, Mirjani Pavlovi , Mirjani Stameni i Tatjani Djoki koje su aktivno u estvovale u prikupljanju laboratorijskih uzoraka za izradu doktorske disertacije.

# **Oksidativni stres i hemodinamski parametri kod bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom**

**Dejan S. Simeunovi**

## **SAŽETAK**

**Uvod:** U ovom radu je detaljno i jasno istaknut značaj srčane insuficijencije (SI) kod bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom, kao i činjenica da je ovaj sindrom osnovni element u postavljanju dijagnoze ovog oboljenja. Ukazano je na moguće faktore rizika za nastanak SI, uticaj genetske predispozicije, kao i uloga oksidativnog stresa kao jednog od potencijalnih uzroka ove bolesti. Prikazane su epidemiološke karakteristike SI i posebno je naznačeno da je incidencija u stalnom porastu. Opisana je simptomatologija ove bolesti, kao i moderna klasifikacija i dijagnostika koja podrazumeva korišćenje savremenih dijagnostičkih metoda kao što su elektrokardiografija, radiografija, ehokardiografija, ergospirometrija i kateterizacija srca. Poseban osvrt je dat na ulogu oksidativnog stresa u patogenezi hronične srčane insuficijencije (HSI) i u progresiji ove bolesti. Takođe, pokazano je da kod bolesnika sa HSI tokom testa fizičkog opterećenja dolazi do promena enzimskih i neenzimskih parametara antioksidacione zaštite i nivoa kateholamina. Istovremeno, pokazano je da tokom fizičkog opterećenja, dolazi i do značajnih promena u vrednostima hemodinamskih parametara, kao što su plućni kapilarni pritisak, pritisak u plućnoj arteriji, desnoj pretkomori i komori. Istaknuto je da ovakve promene parametara oksidativne zaštite, nivoa kateholamina i hemodinamskih parametara, pre i nakon testa fizičkog opterećenja, su klinički veoma važni jer mogu da odrede težinu oboljenja i dugotrajnu prognozu bolesnika sa HSI.

**Ciljevi istraživanja:** Glavni ciljevi ovog istraživanja obuhvatali su utvrđivanje promena u aktivnosti enzimskih i neenzimskih parametara antioksidativne zaštite kod bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom pre i nakon testa fizičkog opterećenja. Sledeći cilj je bio da se utvrde promena u aktivnosti kateholamina u plazmi bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom pre i nakon testa fizičkog opterećenja.

Takođe, cilj rada je bio da se ustanovi korelacija između pomenutih promena u aktivnosti parametara antioksidacione zaštite i nivoa kateholamina kod bolesnika sa dilatativnom

kardiomiopatijom pre i nakon testa fizi kim optere enjem. Na kraju, kao cilj je postavljeno da se utvrdi korelacija izmedju klini kih, elektrokardiografskih, ehokardiografskih, hemodinamskih parametara i aktivnosti parametara antioksidativne zaštite bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom.

**Metodologija ispitivanja:** Klini ka studija je uklju ila 82 bolesnika sa primarnom dilatativnom kardiomiopatijom i kontrolnu grupu koju je inilo 45 zdravih ispitanika. Bolesnici su regrutovani uzastopno, tokom ambulantnih pregleda na Odeljenju za sr anu slabost Klinike za kardiologiju Klini kog Centra Srbije. Svim bolesnicima uklju enim u studiju prethodno je postavljena dijagnoza primarne dilatativne kardiomiopatije na osnovu klini ke slike, ehokardiografskog nalaza i nalaza normalnog angiograma na koronarografiji. U Poliklinici KCS bolesnicima je radjena dvodimenzionalna doppler ehokardiografija kojom su izmereni end-sistolni i end-dijastolni dijometri leve komore i njena ejekciona frakcija. Takodje, svim bolesnicima je pre uklju enja u studiju u Poliklinici KCS u sali za kateterizacije srca uradjena selektivna koronarografija sa levom i desnom kateterizacijom srca, a hemodinamski parametri mereni su standardnom metodom pomo u Swan-Ganz katetera. Pošto je utvrđeno da ispunjavaju kriterijume za uklju ivanje u studiju, bolesnicima je u Poliklinici KCS, u kabinetu za ergospirometriju, radjen test fizi kim optere enjem na ergobiciklu po standardnom protokolu za bolesnike sa DCM. Uzorci iz krvi uzimani su bolesnicima u leže em položaju, pre po etka i nakon maksimalnog kardiopulmonalog testa. Iz izdvojenih opranih eritrocita odre ivane su enzimske komponente: superoksid dismutaza, katalaza, glutathion reduktaza i glutathion peroksidaza. U izdvojenoj plazmi odre ivane su i neenzimske komponente: vitamin C i mokra na kiselina. Rezultati parametara oksidativnog stresa su obradjeni u laboratoriji Instituta za farmakologiju, klini ku farmakologiju i toksikologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu.

**Rezultati istraživanja:** Ovo istraživanje je pokazalo da su vrednosti slede ih enzimskih parametara oksidativnog stresa: **superoksid dismutaza, glutathion reduktaza, glutathion peroksidaza** bile statisti ki zna ajno ve e kod bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom u odnosu na ispitivanu kontrolnu grupu zdravih kako pre tako i nakon testa fizi kim optere enjem. Jedino su vrednosti **katalaze** više porasle nakon testa fizi kim optere enjem u grupi zdravih nego u grupi bolesnika sa dilatativnom

kardiomiopatijom. Takođe, dobijena je visoko statistički značajna razlika u vrednostima neenzimskog parametra oksidativnog stresa **vitamina C** izmeđ u ispitivanih grupa pre i posle testa fizičkog opterećenjem. Prosečne vrednosti vitamina C su bile niže u grupi bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom nego u grupi zdravih ispitanika pre i nakon testa fizičkog opterećenjem, ali nema veće ih promena prosečnih vrednosti vitamina C nakon testa fizičkog opterećenjem ni u jednoj od ispitivanih grupa. Prosečne vrednosti **adrenalina** pre testa su bile slične u grupi bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom i u grupi zdravih. Dobijena je visoko statistički značajna razlika u vrednostima adrenalina posle testa i u grupi bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom i u grupi zdravih ispitanika. Vrednosti **noradrenalina** pre merenja su bile slične u grupi bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom i u grupi zdravih. Nakon testa izmerene su veće vrednosti noradrenalina u obe ispitivane grupe. Takođe, dobijena je visoko statistički značajna razlika u vrednostima **dopamina** pre i posle testa i u grupi bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom i u grupi zdravih.

Od kliničkih parametara koji su poredjeni sa parametrima oksidativnog stresa studentovim t-testom dobijena je visoko statistički značajna razlika u vrednostima superoksid dismutaze koja je bila veća u grupi bolesnika koji su imali **komorske ekstrasistole** u odnosu na bolesnike koji nisu imali komorske ekstrasistole. Kod bolesnika koji su imali **dispneju** nadjene su niže vrednosti superoksid dismutaze i glutation peroksidaze, a povišene vrednosti katalaze u odnosu na bolesnike koji nisu imali pomenute tegobe. Takođe, kod bolesnika sa **preležanim miokarditisom** nadjene su niže vrednosti katalaze i povišene vrednosti adrenalina u odnosu na bolesnike koji nisu preležali miokarditis. Kod bolesnika koji su imali **ascites** nadjene su niže vrednosti noradrenalina u odnosu na bolesnike koji nisu imali ascites. Bolesnici sa patološkim nalazom **glikemije u krvi** imali su niže vrednosti dopamina u odnosu na bolesnike koji su imali normalnu glikemiju u krvi. Takođe, bolesnici sa **uvećanom dimenzijom leve pretkomore** imali su veće vrednosti adrenalina u odnosu na bolesnike sa normalnom dimenzijom leve pretkomore. Bolesnici koji su imali **ejekcionu frakciju leve komore** manju od 30% imali su povišene vrednosti glutation reduktaze u odnosu na bolesnike sa ejectionom frakcijom leve komore većom od 40%. Što se tiče hemodinamskih parametara koji su poredjeni sa enzimskim i neenzimskim parametrima oksidativnog stresa kao i sa vrednostima kateholamina, jednofaktorskom analizom varijanse nije dobijena statistički značajna razlika ni u jednom od ispitivanih obeležja.

**Zaključak:** Rezultati naše studije pokazuju koliko su kompleksni neurohumoralni mehanizmi i fiziološke alteracije u srčanom popuštanju kod pacijenata sa dilatativnom kardiomiopatijom. Stoga, neophodna su dalja istraživanja istih biomarkera na većem uzorku kao i drugih biomarkera u cilju boljeg razumevanja etiopatogeneze dilatativne kardiomiopatije i njene progresije. Navedeni rezultati mogu biti od kliničkog značaja u smislu korišćenja navedenih parametara oksidativnog stresa i kateholamina u proceni težine oboljenja i dugotrajne prognoze bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom.

**Cljučne reči:** hronična srčana insuficijencija, oksidativni stres, kateholamini, vitamin C, dilatativna kardiomiopatija, kardiopulmonalni test fizičkog opterećenjem

**Naučna oblast:** Kardiologija



## **Oxidative stress and hemodynamic parameters in patients with chronic heart failure**

**Dejan S. Simeunovic**

### **ABSTRACT**

**Background:** This paper thoroughly and clearly emphasizes the significance of heart failure (HF) in patients with dilated cardiomyopathy, as well as the fact that this syndrome is the basic element in establishing the diagnosis of this disease. We point towards the possible HF risk factors, the influence of genetic predisposition, as well as the role of oxidative stress as one of the potential causes of the disease. Epidemiological characteristics of HF are shown, indicating the continuous rise in disease incidence. We describe the symptoms of the disease, along with a modern classification and diagnostic tools consisting of contemporary diagnostic methods such as electrocardiography, radiography, echocardiography, cardiopulmonary exercise testing and cardiac catheterization. Special attention was paid to the role of oxidative stress in the pathogenesis and progression of chronic heart failure (CHF). Moreover, we demonstrated that during exercise testing in CHF patients, there are changes in enzymatic and non-enzymatic parameters of antioxidant protection and changes in catecholamine levels. In addition, we showed that during physical exercise there are significant changes in hemodynamic parameters, such as pulmonary capillary pressure, pulmonary artery pressure, right atrium and right ventricle pressures. Such changes in parameters of oxidative protection, catecholamine levels and hemodynamic parameters before and after physical exercise bear clinical significance because they can determine the severity of disease and long-term prognosis in CHF patients.

**Objective:** The main aims of this research were to determine the changes in activity of enzymatic and non-enzymatic parameters of antioxidant protection in patients with dilated cardiomyopathy before and after exercise testing. Furthermore, we aimed to determine the changes in catecholamine levels in plasma of patients with dilated cardiomyopathy before and

after exercise testing. We also aimed to determine the correlation between the aforementioned changes in parameters of antioxidant protection and catecholamine levels in patients with dilated cardiomyopathy before and after exercise testing. Finally, the aim was to determine the correlation between clinical, electrocardiographic, echocardiographic, hemodynamic and antioxidant protection parameters in patients with dilated cardiomyopathy.

**Methods:** A total of 82 patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and 45 healthy control subjects were included in the clinical study. Patients were recruited during ambulatory visits to the Department of Heart Failure, Cardiology Clinic, Clinical Center of Serbia. All patients had a previously established diagnosis of idiopathic dilated cardiomyopathy based on clinical presentation, echocardiography and normal coronary angiogram. A two-dimensional Doppler echocardiography was used to assess end-systolic and end-diastolic diameters of the left ventricle and its ejection fraction. In addition, prior to inclusion in the study all patients underwent a selective coronary angiography with left and right cardiac catheterization, while hemodynamic parameters were recorded using a standard Swan-Ganz catheter method. Having met all the inclusion criteria, the patients underwent exercise testing on a bicycle using a standard protocol for DCM patients. Blood samples were drawn in supine position, before and after exercise testing. Enzymatic components: superoxide dismutase, catalase, glutathione reductase and glutathione peroxidase were measured in washed red blood cells. Plasma was separated from whole blood and used to determine non-enzymatic components: vitamin C and uric acid levels. Oxidative stress parameter results were processed in the laboratory of the Institute of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, University of Belgrade.

**Results:** This research demonstrated that the values of the following enzymatic parameters of oxidative stress: superoxide dismutase, glutathione reductase and glutathione peroxidase were significantly higher in patients with dilated cardiomyopathy compared to the control group of healthy volunteers both before and after exercise testing. Only catalase values showed a greater increase before and after exercise testing in healthy individuals than in patients with dilated cardiomyopathy. Additionally, there was a statistically highly significant difference in a non-enzymatic parameter-vitamin C-between the two groups, before and after exercise

testing. Average levels of vitamin C were lower in patients with dilated cardiomyopathy than controls before and after exercise testing, but no major changes in average vitamin C levels after exercise testing were recorded in either of the groups. Average adrenaline levels before the exercise test were similar among patients with dilated cardiomyopathy and controls. There was a highly statistically significant difference in adrenaline levels after exercise testing in both patients and controls. The levels of noradrenaline before exercise testing were similar in patients with dilated cardiomyopathy and the control group. After the exercise test, both groups had higher levels of noradrenaline. Moreover, there was a statistically highly significant difference in dopamine levels before and after the exercise test, in patients with cardiomyopathy as well as in healthy controls.

Among clinical parameters that were compared to the oxidative stress parameters, student t-test yielded a statistically highly significant difference in superoxide dismutase levels, which was higher in patients with ventricular extrasystoles, compared to patients who had no ventricular extrasystoles. In patients who had dyspnea, the levels of superoxide dismutase and glutathione peroxidase were lower, while the levels of catalase were higher, compared to patients who did not have the same complaint. Additionally, in patients who had previously suffered from myocarditis, catalase levels were lower and adrenaline levels were higher than in patients who never had myocarditis. Patients who had ascites also had lower noradrenalin levels than patients without ascites. Patients with pathological blood glucose levels had lower dopamine levels compared to patients with normal blood glucose levels. In addition, patients with enlarged left ventricular dimensions had higher adrenaline levels compared to patients with normal left ventricular dimensions. Patients with left ventricular ejection fraction less than 30% had higher levels of glutathione reductase compared to patients with left ventricular ejection fraction of 40% or more. When hemodynamic parameters were compared with enzymatic and non-enzymatic oxidative stress parameters and catecholamine levels, one-way ANOVA did not demonstrate statistically significant differences in any of the tested variables.

**Conclusion:** The results of our study demonstrate the complexity of neurohumoral mechanisms and physiological alterations in heart failure in patients with dilated cardiomyopathy. Therefore, it is necessary to further investigate these and other biomarkers in a larger patient sample, in order to better understand the etiopathogenesis and progression of

dilated cardiomyopathy. The aforementioned results can be of clinical importance in a sense that oxidative stress parameters and catecholamine levels can be used to assess the severity of disease and long-term prognosis in patients with chronic heart failure.

**Key words:** chronic heart failure, oxidative stress, catecholamines, vitamin C, dilated cardiomyopathy, cardiopulmonary exercise testing

# SADRŽAJ

<b>A. UVOD</b> .....	1
<b>1.0. Hroni na sr ana insuficijencija</b> .....	1
1.1. Opšti aspekti sr ane insuficijencije kao vode eg kardiološkog problema.....	1
1.2. Epidemiologija.....	3
1.3. Klini ki zna aj hroni ne sr ane insuficijencije.....	4
1.4. Definicija i klasifikacija kardiomiopatija.....	4
1.5. Dilataciona kardiomiopatija.....	6
1.6. Molekularne promene u hroni noj sr anoj insuficijenciji.....	7
1.7. Uloga i zna aj oksidativnog stresa kod bolesnika sa hroni nom sr anom insuficijencijom.....	8
1.8. Kateholamini.....	11
<b>B. CILJEVI ISTRAŽIVANAJA</b> .....	12
<b>C. BOLESNICI I METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA</b> .....	13
1.1. Bolesnici.....	13
1.2. Metodologija istraživanja.....	15
1.3. Statisti ka analiza.....	17
1.3.1. Metode univarijantne statisti ke analize.....	17
1.3.2. Metode multivarijacione analize.....	17
<b>D. REZULTATI ISTRAŽIVANJA</b> .....	18
<b>1.0. Karakteristike bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom</b> .....	18
<b>2.0. Enzimski i neenzimski parametri oksidativnog stresa</b> .....	20
2.1. Superoksid dismutaza.....	20
2.2. Katalaza.....	22
2.3. Glutation reduktaza.....	24
2.4. Glutation peroksidaza.....	26
2.5. Vitamin C.....	28
<b>3.0. Kateholamini</b> .....	30
3.1. Adrenalin.....	30
3.2. Noradrenalin.....	31
3.3. Dopamin.....	33

<b>4.0. Korelacija kliničkih, laboratorijskih, elektrokardiografskih, radiografskih, ehokardiografskih, ergospirometrijskih, hemodinamskih parametara sa aktivnošću u parametara antioksidativne zaštite.....</b>	<b>34</b>
4.1. Klinički parametri (subjektivne tegobe, objektivni nalaz, prisustvo faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti).....	35
4.1.1. Dispneja.....	35
4.1.2. Bolovi u grudima.....	36
4.1.3. Anamneza preležanog miokarditisa.....	36
4.1.4. Hepatomegalija.....	37
4.2. Laboratorijski parametri.....	38
4.2.1. Hiperglikemija.....	38
4.3. Elektrokardiografski parametri.....	39
4.3.1. Komorske ekstrasistole.....	39
4.4. Radiografski parametri.....	40
4.5. Ehokardiografski parametri.....	40
4.5.1. Dimenzija leve pretkomore.....	40
4.5.2. Ejekciona frakcija leve komore.....	41
4.6. Parametri ergospirometrijskog testa.....	43
4.7. Hemodinamski parametri.....	43
<b>E. DISKUSIJA.....</b>	<b>44</b>
1.1. Opšti aspekt srčane insuficijencije u dilatacionoj kardiomiopatiji.....	44
1.2. Kratak pregled vrste slobodnih radikala, antioksidantnog sistema i oksidativnog stresa.....	45
1.3. Uloga oksidativnog stresa u patogenezi srčane insuficijencije.....	49
1.4. Kliničke implikacije oksidativnog stresa u srčanoj insuficijenciji.....	53
1.5. Uticaj fizičkog napora na oksidativni stres kod bolesnika sa dilatacionom kardiomiopatijom i srčanom insuficijencijom.....	54
<b>F. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>59</b>
<b>G. LITERATURA.....</b>	<b>62</b>
<b>H. SKRAĆENICE.....</b>	<b>88</b>

## A. UVOD

### 1. Hroni na sr ana insuficijencija

#### 1.1. *Opšti aspekti sr ane insuficijencije kao vode eeg kardiološkog problema*

Hroni na sr ana insuficijencija (HSI) je klini ki sindrom u kome je poreme ena sr ana struktura ili funkcija uzrok nemogu nosti srca da obezbedi dovoljno snabdevanje krvlju da bi se zadovoljile potrebe organizma za kiseonikom.

Najnovije studije pokazuju da se dijagnoza sr ane insuficijencije, naro ito kod žena, starih osoba i gojaznih esto ne postavlja na vreme. Osnovni preduslov za uspešno razjašnjenje etiologije i klini kog toka, a posebno le enja je pravilna dijagnoza, pa je to neophodan preduslov za pravilan pristup sindromu. Ne treba naglašavati koliko je zna ajno rano otkrivanje etiologije ovog sindroma, jer sr ana insuficijencija nikada ne treba da bude kona na dijagnoza. Kod svakog bolesnika treba tragati za otkrivanjem etiologije sr ane insuficijencije, prisustvom faktora koji je pogoršavaju, kao i za postojanjem drugih bolesti koje bi mogle da otežaju le enje. Hroni na sr ana insuficijencija može da bude posledica ishemi nog oboljenja srca, arterijske hipertenzije, inflamatornih oboljenja srca, valvularnih mana, obolenja perikarda, ili može biti izazvana poreme ajima ritma. Anemija, bubrežna ili tiroidna disfunkcija kao i kardiodepresivni lekovi mogu da je pogoršaju, ili mnogo re e da izazovu sr anu insuficijenciju. U najvažnijim kardiološkim udžbenicima postoje cela poglavlja koja se bave uzrocima sr ane insuficijencije. U Evropi je disfunkcija miokarda u bolesnika mla ih od 75 godina<sup>1-4</sup> naj eš e izazvana koronarnom boleš u, prvenstveno infarktom miokarda. Kod starijih bolesnika, utvr ivanje etiologije je otežano ne samo zbog manje motivacije lekara da potpuno ispita ove bolesnike, nego i zbog prisustva mnogobrojnih drugih oboljenja. Sistolna hipertenzija, hipertrofija miokarda, gubitak miocita i njihova fibroza su naj eš i uzroci sr ane insuficijencije u starih osoba, dok su kod mla ih inflamatorna i primarna oboljenja miokarda, uro ene i ste ene sr ane mane više zastupljene<sup>5-8</sup>. Etiologija sr ane insuficijencije tako e zavisi od etni kog porekla, socioekonomskog statusa i geografske lokacije. Naj eš a obolenja koja mogu dovesti do sr ane

insuficijencije su arterijska hipertenzija, oboljenja koronarnih arterija, inflamatorna i primarna oboljenja miokarda i stenozne i urođene srčane mane<sup>1,16,19</sup>.

Prognoza srčane insuficijencije je uglavnom loša, dok se ne otklone etiološki uzroci. Polovina bolesnika sa dijagnozom srčane insuficijencije umire u toku četiri godine, a više od 50% obolelih sa teškim oblikom ovog sindroma umire u toku godine dana<sup>13-15</sup>. Pored često fatalnog ishoda, ova bolest značajno osiromašuje kvalitet života uzrokujući česte hospitalizacije bolesnika koji moraju ostati na doživotnoj farmakološkoj terapiji.

Najnovije studije ukazuju i na veoma lošu dugoročnu prognozu bolesnika sa asimptomatskom disfunkcijom miokarda. Rezultati Framinghamske studije ili projekta Rochester ukazuju na slabo preživljavanje ovih bolesnika. Izveštaj iz Škotske meštice, ukazuje na bolju prognozu i preživljavanje nakon otpusta iz bolnice.<sup>1,20-23</sup>

HSI se klinički prepoznaje po aktivaciji mnogobrojnih kompenzatornih kardijalnih i ekstrakardijalnih mehanizama, uključujući i hemodinamske, bubrežne, neurogene i hormonalne manifestacije. Postoji nekoliko kliničkih oblika srčane insuficijencije od kojih su najznačajniji:

***Asimptomatska srčana insuficijencija*** predstavlja sistolnu disfunkciju leve komore bez simptoma srčane insuficijencije.

***Akutna srčana insuficijencija*** je akutna kardiogena dispneja koju karakterišu znaci plućne kongestije, uključujući i edem pluća. Ovo stanje se odnosi i na kardiogeni šok.

***Hronična srčana insuficijencija*** je patofiziološko stanje, koje nastaje postepeno i u kome postoji smanjena inotropna funkcija miokarda odgovorna za nesposobnost zadovoljenja potreba organizma za kiseonikom.

***Kod reverzibilne ili intermitentne srčane insuficijencije*** se postoje i simptomi i znaci srčane insuficijencije povlače na medikamentoznu terapiju i nastupaju periodi kliničkog poboljšanja.

***Kod ireverzibilne ili trajne srčane insuficijencije*** i pored intenzivne medikamentozne terapije nema perioda kliničkog poboljšanja i bolest je progresivna do smrtnog ishoda.

***Insuficijencija levog srca*** se karakteriše kongestijom plućnih vena jer leva komora ne može da istisne onoliko krvi koliko se plućna cirkulacija puni iz desne komore. Insuficijencija desne i



leve srčane komore manifestuje se dominantno sindromom sistemske ili kongestije plućnih vena. Termini ne moraju ukazivati koja je komora više oštećena.

**Insuficijencija desnog srca** se karakteriše sistemskim kongestivnim promenama, sindromom porasta pritiska u venskom sistemu (nabrekli vene vrata, hepatomegalija i periferni edemi).

Težina srčane insuficijencije se najčešće određuje prema NYHA klasifikaciji i to:

**Klasa I:** bolesnik nema ograničenja fizičke aktivnosti, uobičajeno fizičko opterećenje ne dovodi do zamora, gušenja ili palpitacija.

**Klasa II:** postoji manje ograničenje fizičke aktivnosti, bolesnik se oseća dobro kada miruje ali uobičajene aktivnosti izazivaju zamor, gušenje ili palpitacije.

**Klasa III:** bolesnik ima značajno ograničenje fizičke aktivnosti, oseća se dobro u mirovanju, ali male uobičajene aktivnosti dovode do simptoma

**Klasa IV:** pri najmanjoj fizičkoj aktivnosti javljaju se tegobe ili su simptomi srčane insuficijencije prisutni u mirovanju a pogoršavaju se pri najmanjem fizičkom naporu.

## 1.2. Epidemiologija

Postoji veliki broj podataka o epidemiološkim i etiološkim aspektima srčane insuficijencije u Evropi, ali su u pojedinim zemaljama etiologija, klinička slika i karakteristike srčane insuficijencije veoma različite. Srčana insuficijencija je ne samo smrtonosna već i onesposobljavajuća bolest. Prevalencija simptomatske srčane insuficijencije u opštoj populaciji evropskih zemalja je između 0-4%. Taj broj raste posle 65 godine na 6-10%. Smatra se da 30-40% bolesnika umire u prvoj godini od postavljanja dijagnoze, dok 60-70% doživi smrtni ishod unutar nekoliko godina, najčešće zbog progresije bolesti ili fatalnih aritmija.<sup>9-12</sup> Mortalitet je veći kod bolesnika koji su imali prethodne hospitalizacije i znatno premašuje smrtnost bolesnika obolelih od karcinoma.<sup>12,31,33</sup>

Za razliku od drugih kardiovaskularnih oboljenja, zbog uticaja starosne dobi, smrtnost zbog srčane insuficijencije je u porastu. Evropsko udruženje kardiologa obuhvata zemlje sa ukupnim brojem stanovnika od preko 900 miliona, od kojih najmanje 10 miliona ima srčanu

insuficijenciju. Procenjuje se da je sli an i broj bolesnika sa asimptomatskom disfunkcijom leve komore.

Takodje, ovaj klini ki sindrom je uzrok 5% svih medicinskih i gerijatrijskih hospitalizacija<sup>2,56,60</sup>, naro ito kod starijih od 65 godina, ime se isti e ogroman zna aj preventivnog i pravovremenog le enja. Sr ana insuficijencija je glavni uzrok velikih troškova zdravstvenih fondova, u kojima ini 2% ukupnih troškova, od ega na bolni ko le enje odlazi najve i deo, oko 70%.<sup>10,57,58,64</sup>

### ***1.3. Klini ki zna aj hroni ne sr ane insuficijencije***

Etiološki spektar sr ane insuficijencije je veoma širok. Njeni naj eš i uzroci su: ishemi no oboljenje srca, arterijska hipertenzija, virusne bolesti sr anog mišića i valvularne sr ane mane. Virusne bolesti sr anog mišića imaju za posledicu razvoj dilatacione kardiomiopatije, koja se razvija neo ekivano u odnosu na godine i ostale klasi ne faktore rizika. Sr ana insuficijencija je jedan od naj eš ih ispoljavanja dilatacione kardiomiopatije iji stepen može da varira od asimptomatske disfunkcije leve komore do manifestnih formi<sup>1,33-35</sup>. U klini koj praksi u trenutku postavljanja dijagnoze bolest naj eš e u poodmaklom stadijumu. Utvr ivanje težine sr ane insuficijencije u dilatacionoj kardiomiopatiji ima najve i klini ki zna aj. Bolesnici sa teškim oblicima sr ane insuficijencije se mogu identifikovati i na po etku bolesti, ali ih ima znatno više kod onih sa dužim trajanjem bolesti. Poznato je da klini ke karakteristike sr ane insuficijencije imaju veliki uticaj na udaljenu prognozu ovih bolesnika, pa se njihovo rano prepoznavanje smatra neophodnim za pravilno i uspešno le enje.

### ***1.4. Definicija i klasifikacija kardiomiopatija***

Zahvaljuju i napretku u razumevanju nastajanja i razvoja kardiomiopatija odlujuju i element u njihovoj klasifikaciji su danas etiološke, patofiziološke i patogenetske karakteristike pojednih grupa. Na osnovu klasifikacije Evropskog udruženja kardiologa kardiomiopatije se smatraju bolestima miokarda i udružene su sa njegovom disfunkcijom<sup>1,66-68</sup>. Razlikuju se tri tipa

miokardne disfunkcije: dilatacija sranih šupljina, hipertrofija sranih mišića i restrikcija miokarda. Dilatacija miokarda se karakteriše proširenjem šupljine leve komore (slika 1,2) i pojavom srane insuficijencije. Hipertrofija miokarda je najčešće asimetrična, veoma intenzivna i idiopatska po uzroku nastajanja, a može da bude sa ili bez opstrukcije šupljine leve komore.<sup>52,53</sup> Glavna osobina restriktivne kardiomiopatije je nepotpuno punjenje leve komore prouzrokovano zadebljanjem i krutošću njenog zida što dovodi do njegovog nedovoljnog rastezanja u dijastoli. Kod nekih grupa kardiomiopatija ili u različitim fazama razvoja jednog oblika, ove morfološke karakteristike miokardne patologije mogu se preklapati<sup>1,78-80</sup>.

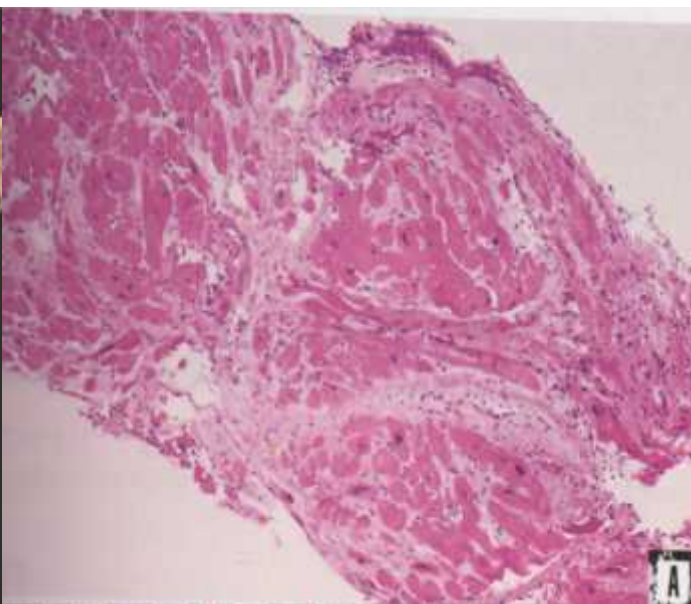
**Slika 1. Poprečni presek srca bolesnika sa dilatacionom kardiomiopatijom pokazuje dilataciju obe komore sa hipertrofijom zida komora<sup>68</sup>**

**Slika 2. Endomiokardna biopsija (hematoksilin i eozin) bolesnika sa idiopatskom dilatacionom kardiomiopatijom: umerena hipertrofija miocita sa intersticijalnom fibrozom. Prisutan je karakteristični pericelularni tip intersticijalne fibroze<sup>68</sup>**

**Slika 1.**



**Slika 2.**



## 1.5. *Dilataciona kardiomiopatija*

Primarna (idiopatska) dilataciona kardiomiopatija je primarna bolest srčanog mišića a koja se karakteriše proširenjem srčanih šupljina i oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore koja nije izazvana kongenitalnim, koronarnim, valvularnim i perikardnim oboljenjem srca. Bolest najčešće ima progresivni tok i lošu prognozu zbog napredovanja srčane insuficijencije, aritmija, tromboembolija ili naprasne srčane smrti.

Mada je po definiciji uzrok oboljenja nepoznat, neki oblici bolesti se mogu javiti na familijarnoj (genetskoj) osnovi<sup>36-45</sup>, kao posledica virusne infekcije<sup>132,133</sup> i aktivacije imunoloških mehanizama<sup>151-157</sup>, kao posledica delovanja nekih toksina (alkohol) ili povezani sa kardiovaskularnim bolestima kod kojih se stepen miokardne disfunkcije ne može objasniti postoje li povezanim opterećenjem srca ili postoje li stepenom miokardne ishemije.<sup>3,6,28-30</sup>

Dilataciona kardiomiopatija čini 90% svih primarnih kardiomiopatija koji se dijagnostikuju i leče u tercijernim kardiološkim ustanovama. Ovaj najčešći oblik primarnih bolesti srčanog mišića ima godišnju incidenciju od 3-20 obolelih na 1000 stanovnika. Autopsijske studije iz evropskih centara ukazuju da postmortem prevalencija dilatacione kardiomiopatije iznosi 4,5 na 100.000 godišnje. Teško je precizno utvrditi broj obolelih ali se smatra da je incidencija bolesti u opštoj populaciji od 0,73 do 6,95 bolesnika na 100.000 stanovnika godišnje, dok se prevalencija kreće od 8,3 do 36,5 bolesnika na 100.000 stanovnika godišnje, dok se prevalencija kreće od 8,3 do 36,5 bolesnika na 100.000 stanovnika godišnje, dok se prevalencija kreće od 8,3 do 36,5 bolesnika na 100.000 stanovnika godišnje.<sup>26-33</sup> U studiji Codd-a i saradnika<sup>11</sup> sprovedenoj u SAD, incidencija dilatacione kardiomiopatije je bila 6 obolelih na 100.000 stanovnika godišnje, dok je njena prevalencija iznosila 36,5 obolelih na 100.000 stanovnika godišnje. Prema drugim kliničkim studijama incidencija novootkrivenih slučajeva je iznosila 2,4 na 100.000 godišnje, što daje ukupnu incidenciju od 6,95 novih dijagnoza na 100.000 stanovnika godišnje<sup>35,36</sup>. Procenjuje se da je samo u SAD dilataciona kardiomiopatija uzrok 10.000 smrti godišnje i da predstavlja daleko najčešći oblik od svih klinički dijagnostikovanih kardiomiopatija.<sup>13,46</sup>

Broj obolelih pokazuje jasan trend porasta, bolest se češće javlja kod muškaraca nego kod žena a pretežno obolevaju osobe između 20. i 40. godine života, mada se može javiti u bilo kom životnom dobu. Postoji nekoliko razloga zbog kojih ovo oboljenje predstavlja ne samo značajan medicinski, već i veliki socijalni problem. Na prvom mestu je njegov veoma visok mortalitet (15-50% za pet godina), kao i veliki rizik koji ovi bolesnici imaju za nastanak naprasne srčane smrti<sup>2,14,15</sup>. Takođe, dilataciona kardiomiopatija je jedna od najčešćih indikacija za transplantaciju srca kao i glavni uzrok najtežih oblika srčane insuficijencije koji zahtevaju hospitalizaciju. Ovo oboljenje predstavlja značajan uzrok morbiditeta muškaraca u srednjim godinama kao i uzrok velikih troškova fondova zdravstvenog osiguranja.

#### **1.6. Molekularne promene u hroničnoj srčanoj insuficijenciji**

Smanjenje inotropne funkcije leve komore je glavna ali ne i jedina karika patofiziološkog lanca srčane insuficijencije. Progresija ovog sindroma je vezana za neurohumoralnu aktivaciju i strukturne promene na celularnom, receptorskom i molekularnom nivou.<sup>8,27,47</sup> Neurohumoralne promene su mnogobrojne i komplikovane a uključuju aktivaciju simpatičkog nervnog sistema, pojačano delovanje sistema renin-angiotenzin-aldosteron, veću koncentraciju atrijskog i moždanog natriuretskog peptida, endotelina, inflamatornih citokina i azot monoksida.

Posle lezije kardiomiocita i citoskeleta, srčana insuficijencija može da se razvije odmah, u krakom vremenskom periodu (tokom dana, nedelja), tokom dužeg vremenskog perioda (meseci, godine) ili da se uopšte ne razvije. Od posebnog značaja je asimptomatska sistolna disfunkcija leve komore zbog svojih terapijskih implikacija i patofizioloških mehanizma koji dovode do njene progresije. Klinički, napredovanje bolesti se karakteriše pogoršanjem simptoma, slabljenjem srčane funkcije, kao i funkcije drugih tkiva (skeletalnih mišića) i organa (bubrega). Inicijalne lezije miocita slabe sistolnu funkciju leve komore a aktivacija autokrinog sistema i molekularne adaptacije, uključujući i apoptozu i neurohumoralne aktivacije, pogoršavaju optimalne uslove njene funkcije. Ovi procesi dovode do poremećaja funkcije pluća, perifernih krvnih sudova, bubrega i mišića, doprinose i razvoju patofiziološkog začaranog kruga („circulus viciosus“).

Molekularne, strukturalne i funkcionalne promene u srcu i neurohumoralna aktivacija, povezana sa elektrolitnim disbalansom, dovode do električne i mehaničke disfunkcije srca.<sup>1,50,51</sup>

Istraživanja poslednjih nekoliko godina sugerišu da se HSI potencijalno može svrstati u grupu tzv. oksidativnih oboljenja, u čijem nastajanju značajnu ulogu ima nekontrolisana produkcija slobodnih radikala za koje se smatra da utiču na osnovne procese koji su odgovorni za progresiju HSI.

### **1.7. Uloga i značaj oksidativnog stresa kod bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom**

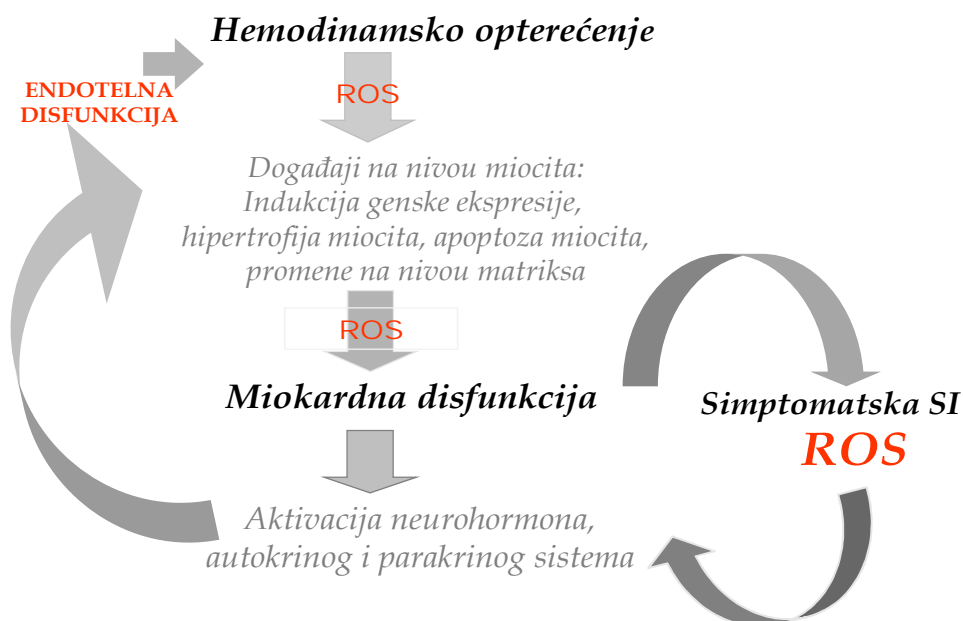
Prisustvo slobodnih radikala u biološkom materijalu otkriveno je još 1950. godine, a kasnija hipoteza Denhama Harmana bila je da kiseonik radikali verovatno nastaju kao sporedni produkti u enzimski kontrolisanim reakcijama. On ih je nazvao "Pandorinom kutijom zla" smatrajući ih odgovornima za velika oksidativna oštećenja, mutagenezu, degenerativne procese, čak i razvoj karcinoma različitih organa<sup>85,86</sup>. Unazad više decenija započelo se sa proučavanjem uloge slobodnih radikala kao finalnih medijatora oksidativnog oštećenja oksidativne morfolofije i funkcije, brojnih patofizioloških zbivanja, kao i starenja organizma. Upravo ta narušena ravnoteža između produkcije slobodnih radikala i antioksidantnih odbrambenih mehanizama se definiše kao oksidativni stres.<sup>88-91</sup>

Danas je dokazano da slobodni radikali učestvuju kao patofiziološki medijatori u mnogim bolestima kao što su autoimune, inflamatorne i maligne bolesti, a naročito su istaknuti kod diabetes mellitusa, HIV-a infekcija, plućnih i srčanih bolesti.<sup>92-96</sup> Medjutim, slobodni radikali u niskim koncentracijama mogu imati i fiziološku funkciju, pozitivnu za organizam. To se ogleda u njihovoj ulozi u metabolizmu prostaglandina, regulaciji oksidativne signalizacije (stimulišu stvaranje cGMP-ciklusa od guanozin monofosfata, oksidativnog sekundarnog glasnika), aktivaciji oksidativnih receptora, utiču na eritropoezu, ulogu u kontroli ventilacije. Takođe, u oksidativnim sistemima (makrofagi, monociti, eozinofili) reaktivni kiseonik vrste služe kao agensi za uništavanje virusa i bakterija.<sup>97,100-102</sup> Apoptoza, programirana oksidativna smrt je najčešće

indukovana oksidativnim stresom, i ona ima značajnu ulogu u homeostazi rasta i razvoja tkiva, dakle može biti korisna u embriogenezi.

Mnogobrojna istraživanja pokazala su da oksidativni stres učestvuje u patogenezi hronične srčane insuficijencije. Dokazano je da slobodni kiseonik i radikali, stvoreni u srčanoj insuficijenciji, uzrokuju oštećenja kardiomiocita (slika 3).

**Slika 3.** Mogući mehanizmi koji utiču na progresiju HSI



Kiseonik i slobodni radikali i reaktivne kiseonikove vrste se u biološkim tkivima formiraju putem velikog broja specifičnih molekularnih i ćelijskih mehanizama a dalje se transformišu iz jednog oblika u drugi putem antioksidantnih enzima. Neuspeh u eliminisanju ovih aktivnih vrsta dovodi do oštećenja ćelija.<sup>99,114-117</sup> U toku evolucije aerobni organizmi su razvili enzimske i neenzimske antioksidantne sisteme, kao i mehanizme za popravku oksidativno oštećenih makromolekula.

Kompleksnim sistemom antioksidativne zaštite aerobne elije se štite od toksi nog efekta slobodnih radikala. Poznata su dva sistema antioksidativne zaštite od slobodnih radikala: enzimski (superoksidna dizmutaza, katalaza, glutation peroksidaza...) i neenzimski (peptidi sa SH grupama, npr. glutation i metalotioneini, vitamin E i C, koenzim Q, urea, proteini koji heliraju metale sa promenljivojvom valencom i dr.). Zaštitna i reparativna funkcija sistema antioksidativne zaštite usko je povezana sa tipom i koncentracijom reaktivnih vrsta, mesta i dužine delovanja, kao i od energetskog i redoks statusa same elije i samog kapaciteta sistema antioksidativne zaštite.<sup>97,99</sup>

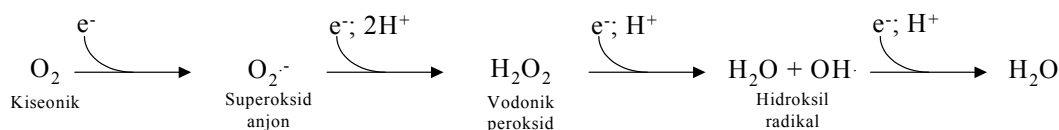
Progresija HSI je kompleksan proces u kome se remodelovanje miokarda smatra najzna ajnijom determinantom u tom procesu a predpostavlja se da slobodni radikali preko direktnog štetnog efekta na metabolizam miocita i /ili na ekstracelularni matriks i aktivnost fibroblasta, u estvuju u patogenezi remodelovanja. S druge strane uz miokardni odgovor u HSI, remodelovanje krvnih sudova, odnosno endotelna disfunkcija, koja predhodi tom vidljivoj remodelovanju, koje menjaju i regionalnu preraspodelu ionako nedovoljnog minutnog volumena koje je oslabljeno srce u stanju da obezbedi, predstavlja važnu odrednicu intolerancije na napor kod bolesnika sa HSI.<sup>84,106</sup> Sve to zajedno podsti e hroni nu aktivaciju kompenzatornih, neurohumoralnih mehanizama mehanizama (adrenergi ku aktivaciju, aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema-RAAS, endotelina, citokina) koji sada pored kompenzatornih efekata imaju i prooksidativne, kojim doprinose još ve oj produkciji slobodnih radikala. Pove ana produkcija slobodnih radikala dalje pogoršava endotel zavisnu vazodilataciju, smanjenjem koli ine azot oksida. To može biti posledica smanjene sinteze ovog jedinjenja u endotelnim elijama ili smanjnja antioksidativne aktivnosti ekstracelularnih enzima, superoksid dismutaze i glutation peroksidaze koji svojim sinhronizovanim delovanjem, indirektno, spre avaju prevo enje azot monoksida u toksi ne metabolite.<sup>110,112</sup> Naime, klini kim studijama je pokazano da se superoksid dismutaza takmi i sa azot monoksidom za vezivanje sa superoksid anjanonom.<sup>92-93</sup> Tako narušena ravnoteža izme u produkcije slobodnih radikala i antioksidantnih odbrambelih mehanizama dovodi do oksidativnog stresa.

Superoksid dismutaza je prvi u kaskadi antioksidantnih enzima i zajedno sa glutation peroksidazom i katalazom ini prvu liniju odbrane u estvuju i u eliminaciji primarnih proizvoda



parcijalne redukcije molekulskog kiseonika. Superoksid dismutaza prevodi superoksid anjon u vodonik peroksid, dok se vodonik peroksid kataliti kom aktivnoš u glutathion peroksidaze ili katalaze redukuje u vodu. S obzirom da superoksid dismutaza redukuje superoksid anjon u vodonik peroksid, koji može biti preveden u toksi ni hidroksil radikal, neophodno je da superoksid dismutaza, s jedne strane i glutathion peroksidaza ili katalaza, s druge strane deluju sinhronizovano. U slučaju da je povećana aktivnost superoksid dismutaze u odnosu na aktivnost glutathion peroksidaze i/ili katalaze dolazi do nagomilavanja vodonik peroksida (slika 4). Posledica smanjene aktivnosti superoksid dismutaze u odnosu na aktivnost glutathion peroksidaze i/ili katalaze je nagomilavanje superoksid anjona. Svaki poremećaj ravnoteže između ovih antioksidantnih enzima je opasan i nepoželjan.

**Slika 4. Proizvodi univalentne redukcije kiseonika**



Aktivnost enzimskih komponenti antioksidantnog kapaciteta kod bolesnika sa HSI je do sada veoma retko određivan, mada je uloga enzimske antioksidativne zaštite od neprocenjivo značajna za očuvanje endotelne funkcije.

### 1.8. Kateholamini

Do kardiomiocitne disfunkcije i smrtnog ishoda u HSI dovode različiti faktori, jedan od njih je i povišen nivo kateholamina. Poznato je da ovo povišenje kateholamina pospešuje oksidativni stres. Kod pacijenata sa teškom HSI, koncentracija norepinefrina je 2-3 puta viša nego kod zdravih. Takođe uočeno je da posle fizičkog opterećenja kod pacijenata sa HSI nivo norepinefrina više „ska e” nego kod zdravih osoba.<sup>69-71,99</sup>

## **B. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Naše istraživanje je imalo sledeće ciljeve:

- a. Da se utvrde promene u aktivnosti enzimskih i neenzimskih parametara antioksidativne zaštite u eritrocitima i plazmi bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom pre i nakon testa fizičkog opterećenja.
- b. Da se utvrde promene u aktivnosti kateholamina u plazmi bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom pre i nakon testa fizičkog opterećenja.
- c. Da se ustanovi korelacija između promena aktivnosti parametara antioksidativne zaštite i nivoa kateholamina kod bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom pre i nakon testa fizičkog opterećenja.
- d. Da se utvrdi korelacija između kliničkih, elektrokardiografskih, ehokardiografskih, hemodinamskih parametara i aktivnosti parametara antioksidativne zaštite bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom.

## C. BOLESNICI I METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

### 1.1. Bolesnici

Prospektivno je pra eno 82 bolesnika kod kojih je klini kim pregledom, dijagnosti kim metodama i laboratorijskim ispitivanjem potvrđena dijagnoza primarne dilatativne kardiomiopatije (DCM). Posle postavljanja dijagnoze svim bolesnicima je ura en test fizi kim optere enjem na ergobiciklu u kabinetu za ergospirometriju KCS. Svi ispitanici su bili hospitalizovani na II stacionarnom odeljenju Klinike za kardiologiju Klini kog centra Srbije u Beogradu.

Kontrolnu grupu je inilo 45 zdravih ispitanika. Oni su bili asimptomati ni, sa normalnim fizikalnim nalazom, bez poznatih faktora rizika za nastanak koronarne bolesti, koji ne uzimaju nikakve lekove, vitaminske dodatke, antioksidante ili alkohol.

Studija je planirana u skladu sa eti kim standardima Helsinške deklaracije (Revidirana verzija, 1983. godina) i u skladu sa pravilima Eti kog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Sve osobe od kojih je uziman biološki materijal, koji je koriš en u studiji, potpisale su informisani pristanak o ciljevima i o ekivanim ishodima studije. Studija je odobrena od strane Eti kog komiteta Klini kog Centra Srbije, br. 470/XII-9 od 29.12.2008 godine.

Bolesnici su rangirani NYHA skorom i Mahler klini kim skorom (0-12) za težinu dispnee. Ovim skorom su pacijenti rangiraju u tri kategorije zavisno od: funkcionalnog pogoršanja, veli ine zadatka i veli ine napora. Tako je 0-ozbiljna dispnea a 5 laka.

### **Kriterijumi za uključivanje bolesnika u studiju:**

1. bolesnici sa DCM, kod kojih je kliničkim i angiografskim ispitivanjima prethodno isključena druga etiologija bolesti;
2. bolesnici sa hroničnom srčanom insuficijencijom u NYHA klasi od II-IV;
3. bolesnici sa dilatacijom leve komore i ejakcionom frakcijom manjom od 40 %;
4. sposobnost bolesnika da uradi ergospirometrijski test;
5. pismena saglasnost bolesnika za učešće u studiji;

### **Kriterijumi za isključivanje bolesnika iz studije:**

1. bolesnici koji su prethodno imali perkutanu angioplastiku ili infarkt miokarda u poslednjih 6 meseci ili kojima su hirurški implantirani aorto-koronarni by-passevi;
2. bolesnici koji imaju anginozne tegobe;
3. nekontrolisana hipertenzija sa sistolnim TA>160 mmHg ili dijastolnim TA>90 mmHg;
4. hipertenzivna kardiomiopatija;
5. koji imaju bolest srčanih zalistaka;
6. koji imaju prisutna stanja koja utiču na promenu parametara oksidativnog stresa (bubrežna insuficijencija, plazma kreatinin>2mg/dl, autoimune bolesti, neoplazme, ozbiljne bolesti jetre i pluća);
7. akutna i hronična inflamatorne bolesti;
8. kardiogeni šok;
9. akutna embolija pluća, teške oboljenja pluća, bronhijalna astma;
10. nekontrolisani hiper- ili hipo-tireoidizam;

## 1.2 Metodologija istraživanja

Svim bolesnicima uključanim u studiju prethodno je postavljena dijagnoza primarne DCM na osnovu kliničke slike, ehokardiografskog nalaza i nalaza normalnog angiograma na koronarografiji. Takođe, uradjena je i dvodimenzionalna doppler ehokardiografija kojom su izmereni end-sistolni i end-dijastolni dijametri leve komore i njena ejskciona frakcija. Svim bolesnicima je pre uključanja u studiju uradjena selektivna koronarografija sa levom i desnom kateterizacijom srca, a hemodinamski parametri mereni su standardnom metodom pomoću Swan-Ganz katetera. Na taj način određene su vrednosti plućnog kapilarnog pritiska, pritiska u plućnoj arteriji, pritiska u desnoj pretkomori i komori.

Pošto je utvrđeno da bolesnici ispunjavaju kriterijume za uključivanje u studiju svaki bolesnik je telefonski pozivan i kada je došao na odeljenje Klinike za kardiologiju KCS prvo su mu nakon kliničkog pregleda uzeti uzorci periferne venske krvi (10ml) u okviru rutinskih kontrolnih analiza. Zatim je bolesnik bio upućen na kabinet za ergospirometriju, gde mu je radjen test fizičkog opterećenja na ergobiciklu po standardnom protokolu za bolesnike sa DCM.

Ispitanici su tokom testa bili povezani sa sistemom koji se sastoji od analizatora gasova (O<sub>2</sub> i CO<sub>2</sub>) i senzora za zapreminu izdahnutog vazduha, preko kojih se meri ventilacija, preuzimanje O<sub>2</sub> i proizvodnja CO<sub>2</sub>. Kod ispitanika su tokom fizičkog opterećenja automatski analizirani uzorci izdahnutog vazduha na svakih 15 - do 45 sekundi i izražavani u tabelarnom ili grafičkom formatu, uz praćenje ostalih standardnih parametara sa ergospirometrijskog testa.

Na osnovu potrošnje kiseonika napravljena je klasifikacija bolesnika sa srčanom insuficijencijom – Weberova klasifikacija (tabela 1). Kao glavni parameter koji je korišćen u našoj studiji radi klasifikacije bolesnika prema stepenu srčane insuficijencije korišćena je maksimalna potrošnja kiseonika (VO<sub>2</sub> max). Ovaj parameter predstavlja maksimalni aerobni kapacitet jer ukazuje na maksimalnu količinu energije koja se dobija aerobnim metabolizmom u jedinici vremena.

**Tabela 1. Klasifikacija stepena sr ane insuficijencije prema postignutoj maksimalnoj potrošnji kiseonika**

<b>Klas a</b>	<b>Stepen SI</b>	<b>VO2max (ml/kg/min)</b>	
<b>A</b>		<b>60-80</b>	<b>Elitni sportista</b>
		<b>40-59</b>	<b>Dobro utreniran</b>
		<b>30-39</b>	<b>Kondicioniran</b>
	<b>Bez/blaga</b>	<b>21-29</b>	<b>Dekondicioniran</b>
<b>B</b>	<b>Blaga/umerena</b>	<b>16-20</b>	<b>Kardiopulmonalno oboljenje</b>
<b>C</b>	<b>Umerena/izražena</b>	<b>10-15</b>	<b>Kardiopulmonalno oboljenje (Potencijalni kandidati za transplantaciju)</b>
<b>D</b>	<b>Izražena</b>	<b>6-9</b>	<b>Kardiopulmonalno oboljenje (Kandidati za transplantaciju)</b>
<b>E</b>	<b>Veoma izražena</b>	<b>&lt;6</b>	<b>Kardiopulmonalno oboljenje (Rizik od hirurgije)</b>

SI- sr ana insuficijencija; VO2max- maksimalna potrošnja kiseonika;

Uzorci iz krvi uzimani su bolesnicima u leže em položaju, pre po etka i nakon maksimalnog kardiopulmonalog testa. Iz izdvojenih opranih eritrocita odre ivane su enzimske komponente: superoksid dismutaza (po metodi *McCord i Fridovich*), katalaza (po m. *Beutlera*), glutation reduktaza (po m. *Glatzle*), glutation i glutation peroksidaza (po m. *Paglia i Valentine*). U izdvojenoj plazmi odre ivane su neenzimske komponente: vitamin C (po m. *Okamure*) i mokra na kiselina (po m. *Fossati i sar.*). U serumu su odre ene koncentracija glukoze (po m. *Barham i Trinder*) i ukupnog (po m. *Malloy-Evelyn*) i direktnog bilirubina (metoda diazo sa sulfanilnom kiselinom)-ne-enzimskih komponenti sistema antioksidacione zaštite. Pored toga, ura ene su standardne hematološke i biohemijske analize.

Kod bolesnika su enzimski i neenzimski parametri antioksidativne zaštite i kateholamini (adrenalin, noradrenalin, dopamin) mereni pre i nakon testa fizi kim optre enjem, i poredjeni sa kontrolnom grupom od 45 zdravih, po godinama i polu odabranih volontera. Kod kontrolne grupe zdravih bolesnika uzorkovanje krvi vršeno je na isti na in, pre i nakon testa fizi kim optere enjem.

### 1.3. Statisti ka analiza

Statisti ka analiza podataka (deskriptivna, Studentov t-test, jednofaktorska i dvofaktorska analiza varijanse, *Pearson-ov* koeficijent korelacije) radjena je SPSS 11.5 softverskim programom. Analiza komponenti antioksidacione zaštite ra ena je na Institutu za klini ku farmakologiju i toksikologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu na aparatu spektrofotometru He ios Beta – UNICAM, Velika Britanija i automatskom analizatoru Beckman SINHRON CX5.

Za statisti ku analizu koriš en je Studentov t test za poredjenje nivoa kateholamina, pre i tokom maksimalnog optere enja. Linearna regresiona analiza koriš ena je za procenu veze izmedju enzimskih i neenzimskih parametara oksidativnog stresa, nivoa kateholamina, klini kih, laboratorijskih i hemodinamskih parametara.

U obradi i analizi dobijenih podataka, koriš ene su slede e statisti ke metode:

#### 1.3.1. Metode univarijantne statisti ke analize:

- Deskriptivna statistika za opis podataka
- Hi kvadrat test za jednakost raspodele parametara
- Studentov t test za razliku izme u grupa
- Jednofaktorska analiza varijanse

#### 1.3.2. Metode multivarijacione analize:

- Logisti ka regresija za procenu zna ajnosti parametara
- Analiza varijanse za ponovljena merenja u okviru generalnog linearnog modela
- Sidakov test za medjugrupna poredjenja

U cilju obrade podataka koriš en je statisti ki paket SPSS. Analize su ra ene sa verovatno om od 95% ( $p = 0.05$ ). Obra eni podaci i dobijeni rezultati su prikazani grafi ki.

## D. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

### 1. Karakteristike bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom

U našu studiju je uključeno 82 bolesnika sa primarnom dilatativnom kardiomiopatijom i prethodno dijagnostikovanim normalnim angiografskim nalazom na koronarnim krvnim sudovima. Populaciju bolesnika sa DCM činilo je 67 muškaraca (81,7%) i 15 žena (17,3%). Kontrolnu grupu je činilo 45 zdravih ispitanika, 32 muškaraca (71,1%) i 13 (28,9%) žena. Bolesnici su regrutovani uzastopno, tokom ambulantnih pregleda na Odeljenju za srčanu slabost Klinike za kardiologiju Kliničkog Centra Srbije.

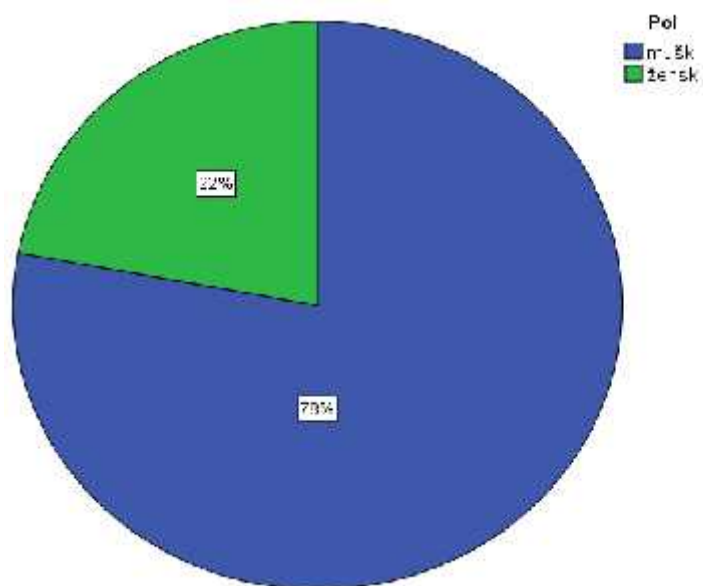
**Tabela 2. Distribucija ispitanika po polu u ispitivanim grupama**

			Pol		Ukupno
			muški	ženski	
Grupa	DCM	N	67	15	82
		%	81.7%	18.3%	100.0%
	Zdravi	N	32	13	45
		%	71.1%	28.9%	100.0%
Svega		N	99	28	127
		%	78.0%	22.0%	100.0%

Iz tabele 2 i grafikona 1 se vidi da je od ukupnog broja od 127 ispitanika (82 bolesnika sa DCM i 45 zdravih volontera) bilo 99 (78%) muškaraca i 28 (22%) žena. Slika prikazuje distribuciju ispitanika po polu bila je u obe ispitivane grupe.

Hi-kvadrat testom nije dobijena statistički značajna razlika među ispitivanim grupama prema polu i uzrastu (Hi-kvadrat = 1,898; p = 0,168).





**Grafikon 1. Struktura ispitanika po polu**

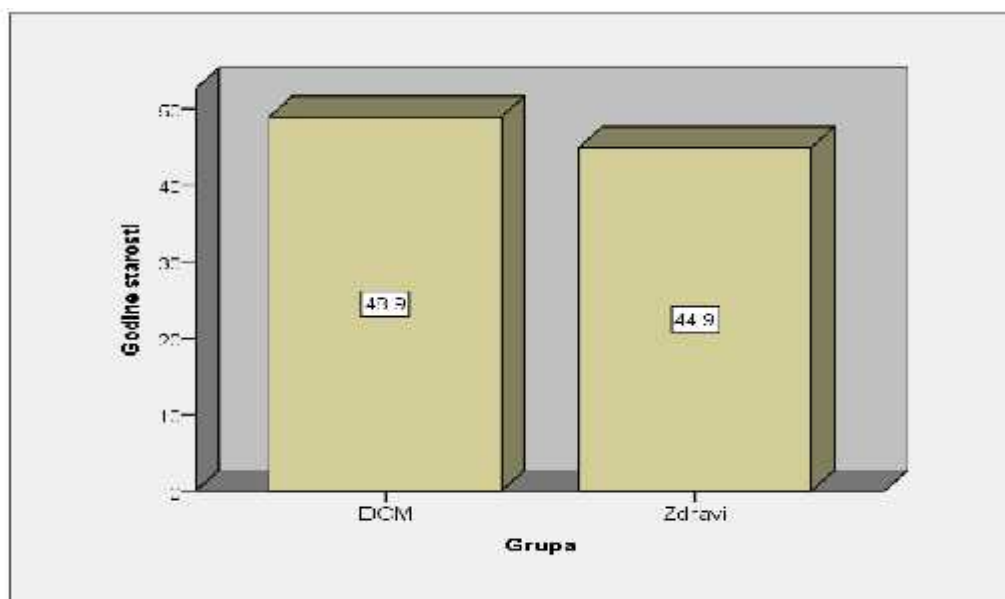
U našu studiju je uključeno ukupno 127 ispitanika starosti od 22 do 79 godina. Prosečna starost ispitanika bila je  $47,46 \pm 12,09$  godina (tabela 3).

**Tabela 3. Starost ispitanika u ispitivanim grupama**

		Godine starosti					
		N	$\bar{x}$	SD	Med	Min	Maks
Grupa	DCM	82	48.88	13.76	48.50	22.00	79.00
	Zdravi	45	44.89	7.73	45.00	26.00	63.00
	Ukupno	127	47.46	12.09	47.00	22.00	79.00

U grupi od 82 bolesnika sa DCM prosečna starost bila je  $48,88 \pm 13,76$  godina a u grupi od 45 zdravih ispitanika prosečna starost bila je  $44,89 \pm 7,73$  godina (tabela 3, grafikon 2).

Studentovim t-testom nije dobijena statistički značajna razlika u starosti ispitanika između ispitivanih grupa ( $t = 1,794$ ;  $p = 0,075$ ).



**Grafikon 2. Starost ispitanika u ispitivanim grupama**

## *2. Enzimski i neenzimski parametri oksidativnog stresa*

U analizi parametara oksidativnog stresa i vitamina C primenjena je analiza varijanse za ponovljena merenja u okviru generalnog linearnog modela. Zavisne promenljive su bile superoksid dismutaza, katalaza, glutathion reduktaza, glutathion peroksidaza i vitamin C a faktori merenje i grupa. Faktor merenje ima dve gradacije: 1. pre testa i 2. posle testa, a faktor grupa tako e dve gradacije 1. bolesnici sa DCM i 2. zdravi.

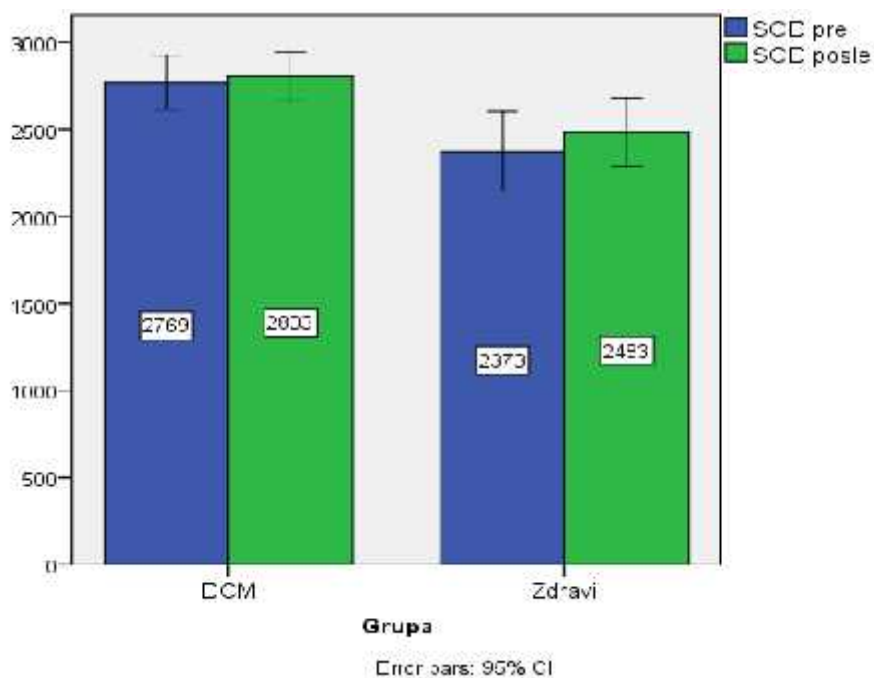
Ukoliko je dobijena zna ajna razlika po bilo kom faktoru ili u interakciji oba faktora me ugrupna pore enja su vršena primenom Sidakovog testa.

### **2.1. Superoksid dismutaza**

Iz tabele 4 i grafikona 3 se vidi da su prose ne vrednosti superoksid dismutaze u grupi bolesnika sa DCM bile više nego u grupi zdravih kako pre tako i posle testa fizi kim optere enjem.

**Tabela 4. Prose ne vrednosti superoksid dismutaze pre i posle testa optere enjem**

	Grupa	$\bar{x}$	SD	N
SOD pre	DCM	2768.82	714.17	82
	Zdravi	2372.89	761.96	45
	Total	2628.53	752.84	127
SOD posle	DCM	2803.11	644.32	82
	Zdravi	2482.76	647.66	45
	Total	2689.60	661.08	127



**Grafikon 3. Prose ne vrednosti superoksid dismutaze pre i posle testa optere enjem**

Analizom varijanse za ponovljena merenja (tabela 5) nije dobijena statisti ki zna ajna razlika po faktoru merenje ( $F_{\text{merenje}} = 1,05$ ;  $p = 0,307$ ) ni u interakciji oba faktora ( $F_{\text{merenje*grupa}} = 0,289$ ;  $p = 0,592$ ) ali je dobijena visoko statisti ki zna ajna razlika po faktoru grupa ( $F_{\text{grupa}} = 11,219$ ;  $p = 0,001$ ).

**Tabela 5. Me ugrupna pore enja prose nih vrednosti superoksid dismutaze izme u grupa u svakom od merenja Sidakovim testom**

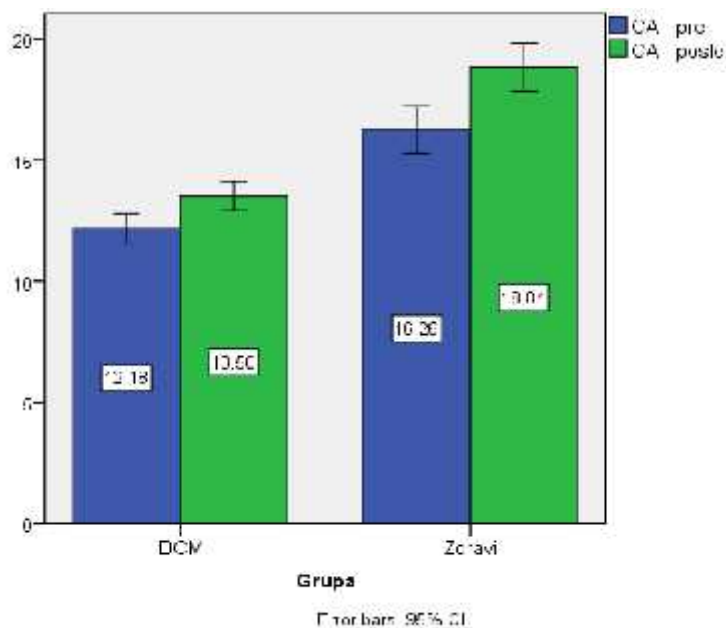
Merenje	(1) Grupa	(2) Grupa	Prose na razlika	p
Pre testa	DCM	Zdravi	395,928	0,004
Posle testa	DCM	Zdravi	320,354	0,008

## 2.2. Katalaza

Iz tabele 6 i grafikona 4 vidi se da su vrednosti katalaze nakon testa fizi kim optere enjem porasle i u grupi bolesnika sa DCM i u grupi zdravih ali da je taj porast bio ve i u grupi zdravih. Tako e, prose ne vrednosti katalaze su bile ve e u grupi zdravih pre i posle testa fizi kim optere enjem nego u grupi bolesnika sa DCM.

**Tabela 6. Prose ne vrednosti katalaze pre i posle testa fizi kim optere enjem**

	Grupa	$\bar{x}$	SD	N
CAT pre	DCM	12.18	2.75	82
	Zdravi	16.26	3.23	45
	Total	13.63	3.51	127
CAT posle	DCM	13.50	2.72	82
	Zdravi	18.84	3.31	45
	Total	15.39	3.89	127



**Grafikon 4. Prose ne vrednosti katalaze pre i posle testa fizi kim optere njenjem**

Analizom varijanse za ponovljena merenja (tabele 7 i 8) dobijena je visoko statisti ki zna ajna razlika u vrednostima CAT po faktoru merenje ( $F_{\text{merenje}} = 165,612$ ;  $p < 0,001$ ), u interakciji oba faktora ( $F_{\text{merenje*grupa}} = 17,001$ ;  $p < 0,001$ ) i po faktoru grupa ( $F_{\text{grupa}} = 81,100$ ;  $p < 0,001$ ).

**Tabela 7. Me ugrupno pore enje prose nih vrednosti katalaze izme u grupa u svakom od merenja Sidakovim testom**

Merenje	(1) Grupa	(2) Grupa	Prose na razlika	p
Pre testa	DCM	Zdravi	-4.083	< 0,001
Posle testa	DCM	Zdravi	-5.331	< 0,001

Pre i posle testa fizi kim optere njenjem prose ne vrednosti katalaze su bile visoko statisti ki zna ajno ve e u grupi zdravih nego u grupi DCM. Razlika prose nih vrednosti katalaze izme u grupa zdravih i DCM se pove ala sa 4,083 pre testa na 5,331 posle testa fizi kim optere njenjem (tabela 7).

**Tabela 8. Me ugrupna pore enja prose nih vrednosti katalaze izme u merenja u svakoj od grupa Sidakovim testom**

Grupa	(1) Merenje	(2) Merenje	Prose na razlika	p
DCM	Pre testa	Posle testa	-1.323	< 0,001
Zdravi	Pre testa	Posle testa	-2.571	< 0,001

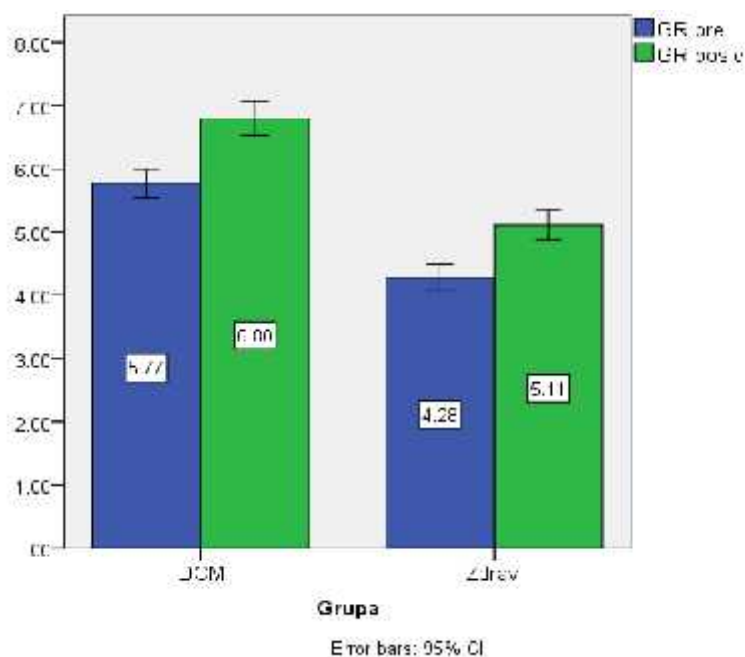
U svakoj od ispitivanih grupa dobijena je visoko statisti ki zna ajna razlika u vrednostima katalaze pre i posle testa fizi kim optere enjem. Vrednosti katalaze su više porasle u grupi zdravih nego u grupi bolesnika sa DCM (tabela 8).

### 2.3. Glutation reduktaza

Iz tabele 9 i grafikona 5 vidi se da su prose ne vrednosti glutacion reduktaze u grupi bolesnika sa DCM i u grupi zdravih bile ve e posle testa fizi kim optere enjem u odnosu na vrednosti pre testa. Vrednosti glutacion reduktaze su bile ve e u grupi DCM nego u grupi zdravih pre i posle testa fizi kim optere enjem.

**Tabela 9. Prose ne vrednosti glutacion reduktaze pre i posle testa optere enjem**

	Grupa	$\bar{x}$	SD	N
GR pre	DCM	5.77	1.03	82
	Zdravi	4.28	.73	45
	Total	5.24	1.17	127
GR posle	DCM	6.80	1.22	82
	Zdravi	5.11	.79	45
	Total	6.20	1.35	127



**Grafikon 5. Prose ne vrednosti glutation reduktaze pre i posle testa optere enjem**

Analizom varijanse za ponovljena merenja (tabela 10) dobijena je visoko statisti ki zna ajna razlika u vrednostima GR po faktoru merenje ( $F_{\text{merenje}} = 97,352$ ;  $p < 0,001$ ) i po faktoru grupa ( $F_{\text{grupa}} = 95,440$ ;  $p < 0,001$ ) dok u interakciji oba faktora nije dobijena statisti ki zna ajna razlika ( $F_{\text{merenje*grupa}} = 1,084$ ;  $p = 0,300$ ). Dobijena je visoko statisti ki zna ajna razlika u vrednostima glutation reduktaze pre i posle testa fizi kim optere enjem izme u ispitivanih grupa (tabela 11).

**Tabela 10. Me ugrupna pore enja prose nih vrednosti glutation reduktaze izme u grupa u svakom od merenja Sidakovim testom**

Merenje	(1) Grupa	(2) Grupa	Prose na razlika	p
Pre testa	DCM	Zdravi	1.487	< 0,001
Posle testa	DCM	Zdravi	1.684	< 0,001

Dobijena je visoko statistički značajna razlika u vrednostima glutacione reduktaze pre i posle testa fizičkog opterećenjem, kako u grupi bolesnika sa DCM, tako i u grupi zdravih (tabela 10).

**Tabela 11. Međugrupna poređenja prosečnih vrednosti glutacione reduktaze između merenja u svakoj od grupa Sidakovim testom**

Grupa	(1) Merenje	(2) Merenje	Prosečna razlika	p
DCM	Pre testa	Posle testa	-1.031	< 0,001
Zdravi	Pre testa	Posle testa	-.834	< 0,001

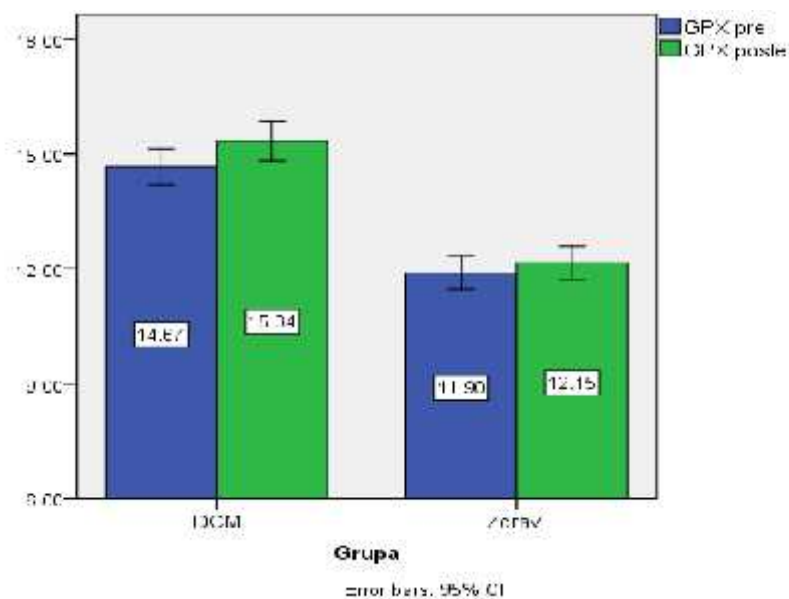
#### 2.4. Glutaciona peroksidaza

Iz tabele 12 i grafikona 6 vidi se da su prosečne vrednosti glutacione peroksidaze bile veće u grupi bolesnika sa DCM pre i posle testa fizičkog opterećenjem u odnosu na zdrave ispitanike.

**Tabela 12. Prosečne vrednosti glutacione peroksidaze pre i posle testa opterećenjem**

	Grupa	$\bar{x}$	SD	N
GPX pre	DCM	14.67	2.13	82
	Zdravi	11.90	1.42	45
	Total	13.69	2.32	127
GPX posle	DCM	15.34	2.32	82
	Zdravi	12.15	1.42	45
	Total	14.21	2.55	127





**Grafikon 6. Prose ne vrednosti glutacion peroksidaze pre i posle testa optere enjem**

Analizom varijanse za ponovljena merenja (tabela 13) dobijena je visoko statisti ki zna ajna razlika u vrednostima glutacion peroksidaze po faktoru merenje ( $F_{\text{merenje}} = 8,381$ ;  $p = 0,004$ ) i po faktoru grupa ( $F_{\text{grupa}} = 80,977$ ;  $p < 0,001$ ) dok u interakciji oba faktora nije dobijena statisti ki zna ajna razlika ( $F_{\text{merenje*grupa}} = 1,687$ ;  $p = 0,198$ ).

**Tabela 13. Me ugrupna pore enja prose nih vrednosti glutacion peroksidaze izme u grupa u svakom od merenja Sidakovim testom**

Merenje	(I) Grupa	(J) Grupa	Prose na razlika	p
Pre testa	DCM	Zdravi	2.774	< 0,000
Posle testa	DCM	Zdravi	3.188	< 0,000

Dobijena je visoko statisti ki zna ajna razlika u vrednostima glutacion peroksidaze izme u ispitivanih grupa pre i posle testa fizi kim optere enjem (tabela 14).

**Tabela 14. Me ugrupna pore enja prose nih vrednosti glutacion peroksidaze izme u merenja u svakoj od grupa Sidakovim testom**

Grupa	(I) Merenje	(J) Merenje	Prose na razlika	p
DCM	Pre testa	Posle testa	-.669	0,001
Zdravi	Pre testa	Posle testa	-.256	0,321

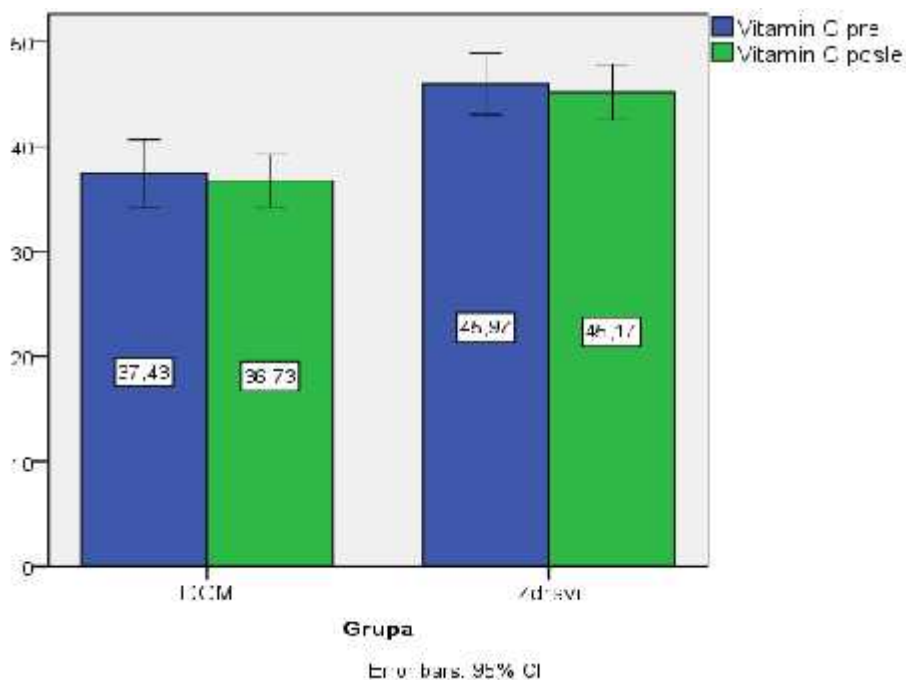
U grupi bolesnika sa DCM dobijena je visoko statisti ki zna ajna razlika u vrednostima glutacion peroksidaze pre i posle testa fizi kim optere enjem. U grupi zdravih ispitanika nije dobijena statisti ki zna ajna razlika vrednosti glutacion peroksidaze pre i posle testa fizi kim optere enjem.

## 2.5. Vitamin C

Iz tabele 15 i grafikona 7 vidi se da su prose ne vrednosti vitamina C bile niže u grupi bolesnika sa DCM nego u grupi zdravih ispitanika pre i nakon testa fizi kim optere enjem, kao i da nema ve ih promena prose nih vrednosti nakon testa fizi kim optere enjem ni u jednoj od ispitivanih grupa.

**Tabela 15. Prose ne vrednosti vitamina C pre i posle testa fizi kim optere enjem**

	Grupa	$\bar{x}$	SD	N
Vitamin C pre	DCM	37,43	14,63	82
	Zdravi	45,97	9,68	45
	Total	40,46	13,68	127
Vitamin C posle	DCM	36,73	11,44	82
	Zdravi	45,17	8,84	45
	Total	39,72	11,31	127



**Grafikon 7. Prose ne vrednosti Vitamina C pre i posle testa fizikim optereenjem**

Analizom varijanse za ponovljena merenja (tabela 16) nije dobijena statistički značajna razlika u vrednostima vitamina C po faktoru merenje ( $F_{\text{merenje}} = 0,415$ ;  $p = 0,520$ ) niti u interakciji oba faktora ( $F_{\text{merenje*grupa}} = 0,002$ ;  $p = 0,965$ ), ali je dobijena visoko statistički značajna razlika po faktoru grupa ( $F_{\text{grupa}} = 20,395$ ;  $p = 0,001$ ).

**Tabela 16. Meugrupna poreenja prose nih vrednosti vitamina C izme u grupa u svakom od merenja Sidakovim testom**

Merenje	(1) Grupa	(2) Grupa	Prose na razlika	p
Pre testa	DCM	Zdravi	-8,546	0,001
Posle testa	DCM	Zdravi	-8,443	<0,001

Dobijena je visoko statistički značajna razlika u vrednostima vitamina C izme u grupa pre i posle testa fizikim optereenjem.

### 3. Kateholamini

U analizi kateholamina primenjena je analiza varijanse za ponovljena merenja u okviru generalnog linearnog modela. Zavisne promenljive su bile adrenalin, noradrenalin i dopamin a faktori merenje i grupa. Faktor merenje ima dve gradacije: 1. pre testa i 2. posle testa, a faktor grupa tako e dve gradacije 1. bolesnici sa DCM i 2. zdravi.

Ukoliko je dobijena zna ajna razlika po bilo kom faktoru ili u interakciji oba faktora me ugrupna pore enja su vršena primenom Sidakovog testa.

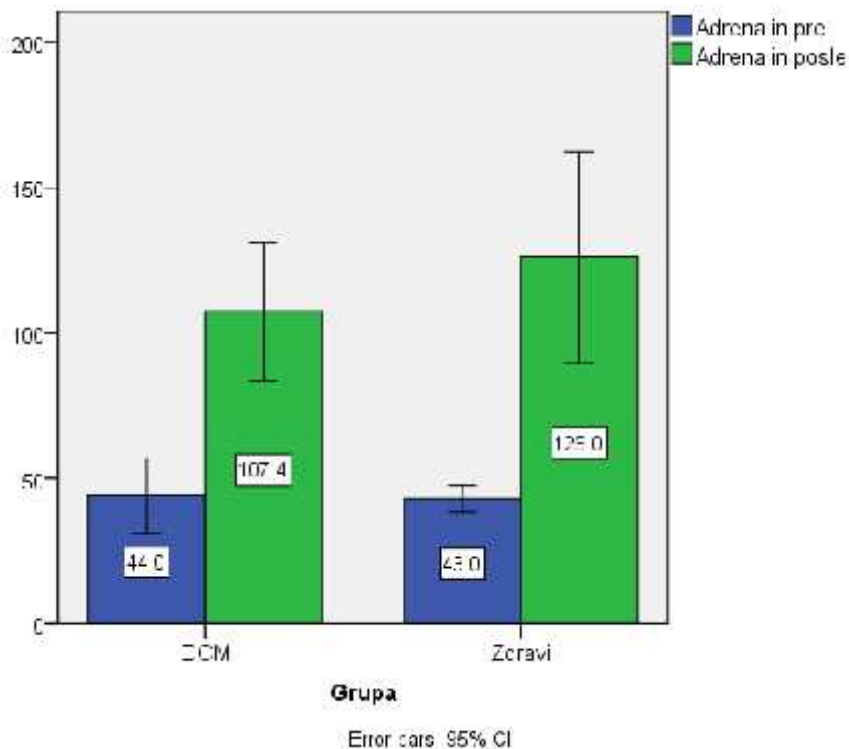
#### 3.1. Adrenalin

Iz tabele 17 i grafikona 8 vidi se da su prose ne vrednosti adrenalina pre merenja bile sli ne u grupi bolesnika sa DCM i u grupi zdravih. Nakon testa izmerene su ve e vrednosti adrenalina u obe ispitivane grupe.

Analizom varijanse za ponovljena merenja dobijena je visoko statisti ki zna ajna razlika u vrednostima adrenalina po faktoru merenje ( $F_{\text{merenje}} = 59,276$ ;  $p < 0,001$ ). Nije dobijena statisti ki zna ajna razlika u interakciji oba faktora ( $F_{\text{merenje*grupa}} = 1,063$ ;  $p = 0,305$ ) ni po faktoru grupa ( $F_{\text{grupa}} = 0,460$ ;  $p = 0,499$ ).

**Tabela 17. Prose ne vrednosti adrenalina pre i posle testa u ispitivanim grupama**

	Grupa	$\bar{x}$	SD	N
Adrenalin pre	DCM	43.97	59.35	82
	Zdravi	42.98	15.10	45
	Total	43.62	48.42	127
Adrenalin posle	DCM	107.40	108.32	82
	Zdravi	126.02	120.70	45
	Total	114.00	112.74	127



**Grafikon 8. Prose ne vrednosti adrenalina pre i posle testa u ispitivanim grupama**

Dobijena je visoko statistički značajna razlika u vrednostima adrenalina pre i posle testa fizičkim opterećenjem u grupi bolesnika sa DCM i u grupi zdravih volontera.

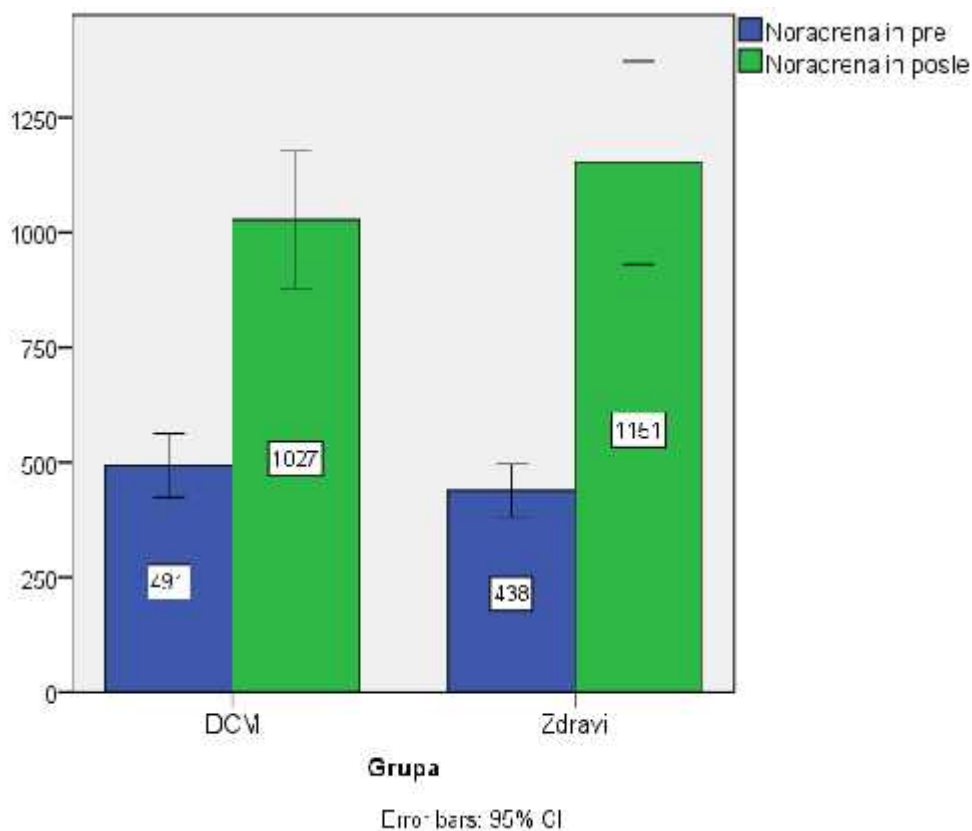
### 3.2. Noradrenalin

Iz tabele 18 i grafikona 9 vidi se da su prosečne vrednosti noradrenalina pre merenja bile slične u grupi bolesnika sa DCM i u grupi zdravih. Nakon testa fizičkim opterećenjem izmerene su veće vrednosti noradrenalina u obe ispitivane grupe.

**Tabela 18. Prose ne vrednosti noradrenalina pre i posle testa u ispitivanim grupama**

	Grupa	$\bar{x}$	SD	N
Noradrenalin pre	DCM	490.76	315.69	82
	Zdravi	437.79	193.18	45
	Total	471.99	278.83	127
Noradrenalin posle	DCM	1026.89	681.96	82
	Zdravi	1150.75	732.88	45
	Total	1070.77	700.06	127

Analizom varijanse za ponovljena merenja dobijena je visoko statisti ki zna ajna razlika u vrednostima noradrenalina po faktoru merenje ( $F_{\text{merenje}} = 131,329$ ;  $p < 0,001$ ). Nije dobijena statisti ki zna ajna razlika u interakciji oba faktora ( $F_{\text{merenje*grupa}} = 6,632$ ;  $p = 0,107$ ) ni po faktoru grupa ( $F_{\text{grupa}} = 0,185$ ;  $p = 0,668$ ).



**Grafikon 9. Prose ne vrednosti noradrenalina pre i posle testa u ispitivanim grupama**

Dobijena je visoko statisti ki zna ajna razlika u vrednostima noradrenalina pre i posle testa fizi kim optere enjem i u grupi bolesnika sa DCM i u grupi zdravih volontera.

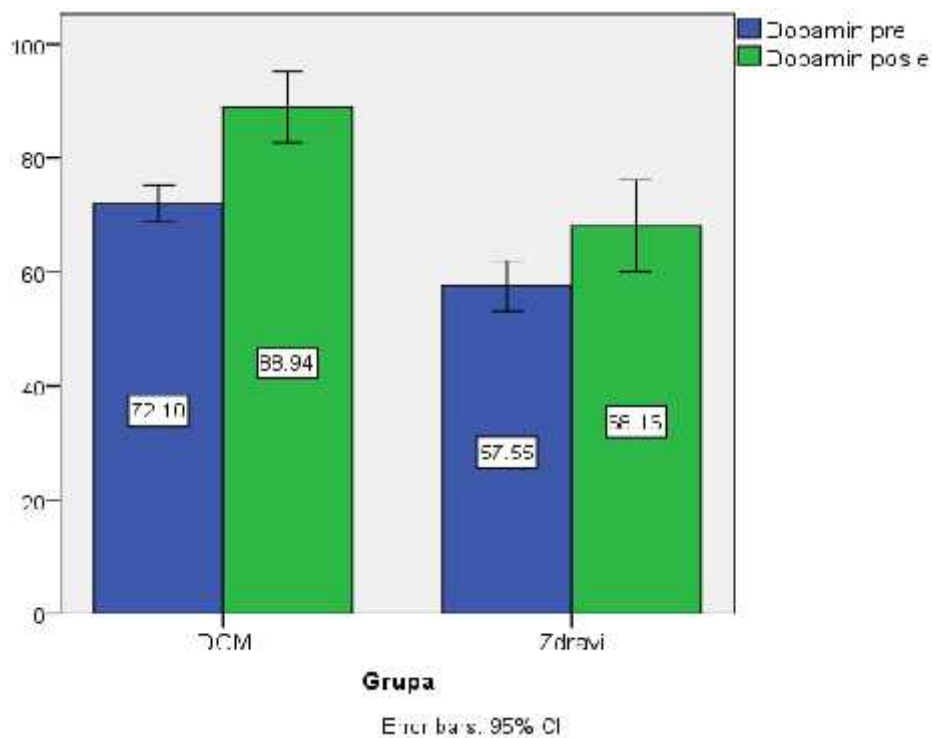
### 3.3. Dopamin

Iz tabele 19 i grafikona 10 vidi se da su prose ne vrednosti dopamina bile ve e u grupi bolesnika sa DCM i pre i posle testa fizi kim optere enjem.

**Tabela 19. Prose ne vrednosti dopamina pre i posle testa u ispitivanim grupama**

	Grupa	$\bar{x}$	SD	N
Dopamin pre	DCM	72.10	14.74	82
	Zdravi	57.55	14.63	45
	Total	66.95	16.22	127
Dopamin posle	DCM	88.94	28.24	82
	Zdravi	68.16	26.72	45
	Total	81.58	29.35	127

Analizom varijanse za ponovljena merenja dobijena je visoko statisti ki zna ajna razlika u vrednostima dopamina po faktoru merenje ( $F_{\text{merenje}} = 30,291$ ;  $p < 0,001$ ) i po faktoru grupa ( $F_{\text{grupa}} = 29,113$ ;  $p < 0,001$ ) dok u interakciji oba faktora nije dobijena statisti ki zna ajna razlika ( $F_{\text{merenje*grupa}} = 1,554$ ;  $p = 0,215$ ).



**Grafikon 10. Prose ne vrednosti dopamina pre i posle testa u ispitivanim grupama**

Dobijena je visoko statisti ki zna ajna razlika u vrednostima dopamina pre i posle testa fizi kim optere enjem i u grupi bolesnika sa DCM i u grupi zdravih.

**4. Korelacija klini kih, laboratorijskih, elektrokardiografskih, radiografskih, ehokardio- grafskih, ergospiometrijskih, hemodinamskih parametara sa aktivnoš u parametara antioksidativne zaštite bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom.**

Klini ki parametri koji su poredjeni sa aktivnoš u parametara antioksidativne zaštite i kateholamina bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom bili su: malaksalost i zamor, otežano disanje, bol u grudima, lupanja i preskakanja srca, nabrekle vene vrata, zastojne promene na plu ima, ascites, pretibijalni edemi, NYHA klasa, pušenja cigareta, anamneza o preležanom miokarditisu, prisustvo komorbiditeta, pozitivna porodi na anamneza za KVB.



#### 4.1. Klinički parametri (subjektivne tegobe, objektivni nalaz, prisustvo faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti)

##### 4.1.1. Dispnea

Iz tabele 20 vidi se da postoji statistički značajna razlika u vrednostima superoksid dismutaze, glutation peroksidaze i katalaze kod bolesnika sa DCM koji su imali dispneu u odnosu na bolesnike sa DCM koji je nisu imali. **Bolesnici koji su imali dispneu imali su snižene vrednosti superoksid dismutaze i glutation peroksidaze i povišene vrednosti katalaze.** Nije dobijena statistički značajna razlika u vrednostima ostalih ispitivanih parametara u odnosu na dispneu.

**Tabela 20. Značajnost razlike ispitivanih parametara u odnosu na dispneu**

	Studentov t-test		
	T	Df	p
<b>SOD pre</b>	<b>-2.097</b>	<b>80</b>	<b>.039</b>
<b>CAT pre</b>	<b>1.986</b>	<b>80</b>	<b>.050</b>
GR pre	.923	80	.359
<b>GPX pre</b>	<b>-2.978</b>	<b>80</b>	<b>.004</b>
Adrenalin pre	-.361	80	.719
Noradrenalin pre	1.101	80	.274
Dopamin pre	.093	80	.926

Studentovim t-testom nije dobijena statistički značajna razlika ni u jednom od ispitivanih parametara sem u vrednostima superoksid dismutaze i glutation peroksidaze koje su bile snižene u grupi bolesnika koji su imali dispneu, kao i u vrednostima katalaze koje su bile povišene u grupi bolesnika koji su imali dispneu.

#### 4.1.2. Bolovi u grudima

Iz tabele 21 vidi se da postoji statisti ki zna ajna razlika u vrednostima glutacion peroksidaze kod bolesnika sa DCM koji su imali bolove u grudima u odnosu na bolesnike sa DCM kojii nisu imali bolove u grudima. **Bolesnici koji su imali bolove u grudima imali su povišene vrednosti glutacion peroksidaze.** Nije dobijena statisti ki zna ajna razlika u vrednostima ostalih ispitivanih parametara u odnosu na bolove u grudima.

**Tabela 21. Zna ajnost razlike ispitivanih parametara u odnosu na bolove u grudima**

	Studentov t-test		
	T	Df	p
SOD pre	-1.337	79	.185
CAT pre	-.812	79	.419
<b>GR pre</b>	<b>-2.067</b>	<b>79</b>	<b>.042</b>
GPX pre	1.543	79	.127
Adrenalin pre	.108	79	.915
Noradrenalin pre	.424	79	.673
Dopamin pre	-.892	79	.375

Studentovim t-testom nije dobijena statisti ki zna ajna razlika ni u jednom od ispitivanih parametara sem u vrednostima glutacion peroksidaze koja je bila povišena u grupi bolesnika koji su imali bolove u grudima.

#### 4.1.3. Anamneza preležanog miokarditisa

Iz tabele 22 vidi se da postoji statisti ki zna ajna razlika u vrednostima katalaze kod bolesnika sa DCM koji su preležali miokarditis u odnosu na bolesnike sa DCM kojii nisu preležali miokarditis. **Bolesnici koji su preležali miokarditis imali su snižene vrednosti katalaze.** Nije dobijena statisti ki zna ajna razlika u vrednostima ostalih parametara u odnosu na preležan miokarditis.

**Tabela 22. Zna ajnost razlike ispitivanih parametara u odnosu na preležan miokarditis**

	Studentov t-test		
	T	Df	p
SOD pre	.424	80	.673
<b>CAT pre</b>	<b>2.160</b>	<b>80</b>	<b>.034</b>
GR pre	-.568	80	.572
GPX pre	-.064	80	.949
Adrenalin pre	-.933	80	.354
Noradrenalin pre	.089	80	.930
Dopamin pre	1.959	80	.054

Studentovim t-testom nije dobijena statisti ki zna ajna razlika ni u jednom od ispitivanih parametara sem u vrednostima katalaze koja je bila snižena u grupi bolesnika koji su imali anamnezu preležanog miokarditisa.

#### 4.1.4. Hepatomegalija

Iz tabele 23 vidi se da postoji statisti ki zna ajna razlika u vrednostima nordrenalina kod bolesnika sa DCM koji su imali hepatomegaliju u odnosu na bolesnike sa DCM koji nisu imali hepatomegaliju. **Bolesnici koji su imali hepatomegaliju imali su snižene vrednosti nordrenalina.** Nije dobijena statisti ki zna ajna razlika u vrednostima ostalih ispitivanih parametara u odnosu na hepatomegaliju.

**Tabela 23. Zna ajnost razlike ispitivanih parametara u odnosu na hepatomegaliju**

	Studentov t-test		
	T	Df	p
SOD pre	.702	80	.484
CAT pre	1.341	80	.184
GR pre	1.390	80	.168
GPX pre	-.758	80	.451
Adrenalin pre	-.739	80	.462
<b>Noradrenalin pre</b>	<b>-2.269</b>	<b>80</b>	<b>.026</b>
Dopamin pre	-.320	80	.750

Studentovim t-testom nije dobijena statistički značajna razlika ni u jednom od ispitivanih parametara sem u vrednostima noradrenalina koji je bio snižen u grupi bolesnika koji su imali hepatomegaliju.

## 4.2. Laboratorijski parametri

Laboratorijski parametri koji su poredjeni sa aktivnošću u parametara antioksidativne zaštite i kateholamina bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom bili su: hemoglobin, glikemija, urea, kreatinin, kalijum, natrijum, holesterol, BNP (brain natriuretic peptid).

### 4.2.1. Hiperglikemija

Iz tabele 24 vidi se da postoji statistički značajna razlika u vrednostima dopamina kod bolesnika sa DCM koji su imali povišenu glikemiju u krvi u odnosu na bolesnike koji nisu imali hiperglikemiju. **Bolesnici sa hiperglikemijom u krvi imali su niže vrednosti dopamina.** Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima ostalih ispitivanih parametara u odnosu na vrednosti glikemije u krvi.

**Tabela 24. Značajnost razlike ispitivanih obeležja u odnosu na vrednosti glikemije**

	Studentov t-test		
	T	Df	p
SOD pre	-.019	80	.985
CAT pre	1.280	80	.204
GR pre	.716	80	.476
GPX pre	.012	80	.991
Adrenalin pre	.196	80	.845
Noradrenalin pre	-.197	80	.844
<b>Dopamin pre</b>	<b>2.111</b>	<b>80</b>	<b>.038</b>

Studentovim t-testom nije dobijena statistički značajna razlika ni u jednom od ispitivanih parametara sem u vrednostima dopamina koji je bio povišen u grupi bolesnika koji su imali povišene vrednosti glikemije u krvi.

### 4.3. Elektrokardiografski parametri

Elektrokardiografski parametri koji su poredjeni sa aktivnošću parametara antioksidativne zaštite i kateholamina bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom bili su: arijalna fibrilacija, prisustvo Q zubca, promene T talasa, ST elevacija, ST depresija, AV blok, blok leve i desne grane, komorske i pretkomorske ekstrasistole.

#### 4.3.1. Komorske ekstrasistole

Iz tabele 25 vidi se da postoji visoko statistički značajna razlika u vrednostima superoksid dismutaze kod bolesnika sa DCM koji su imali komorske ekstrasistole u odnosu na bolesnike koji nisu imali komorske ekstrasistole na elektrokardiogramu. **Bolesnici sa komorskim ekstrasistolama na elektrokardiogramu imali su povišene vrednosti superoksid dismutaze.** U ostalim ispitivanim parametrima nije dobijena statistički značajna razlika u odnosu na elektrokardiografske promene.

**Tabela 25. Značajnost razlike parametara oksidativnog stresa u odnosu na elektrokardiografski nalaz komorskih ekstrasistola**

	Studentov t-test		
	T	Df	p
<b>SOD pre</b>	<b>-3.090</b>	<b>80</b>	<b>.003</b>
CAT pre	.313	80	.755
GR pre	-.740	80	.461
GPX pre	-1.743	80	.085
Adrenalin pre	1.084	80	.282
Noradrenalin pre	1.431	80	.156
Dopamin pre	-.441	80	.660

Studentovim t-testom nije dobijena statistički značajna razlika ni u jednom od ispitivanih parametara sem u vrednostima superoksid dismutaze koja je bila povišena u grupi bolesnika koji su imali komorske ekstrasistole.

#### **4.4. Radiografski parametri**

Radiografski parametri koji su poredjeni sa aktivnošću u parametara antioksidativne zaštite i kateholamina bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom bili su: nalaz plućne staze na rentgenu srca i pluća, kardio-torakalni indeks.

Jednofaktorskom analizom varijanse nije dobijena statistički značajna razlika ni u jednom od ispitivanih parametara u odnosu na radiografske nalaze plućne staze kao niti u odnosu na promene u kardio-torakalnom indeksu.

#### **4.5. Ehokardiografski parametri**

Ehokardiografski parametri koji su poredjeni sa aktivnošću u parametara antioksidativne zaštite i kateholamina bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom bili su: dimenzija leve pretkomore, sistolna i dijastolna dimenzija leve komore, ejectiona frakcija leve komore.

##### **4.5.1. Dimenzija leve pretkomore**

Iz tabele 26 vidi se da postoji statistički značajna razlika u vrednostima adrenalina kod bolesnika sa DCM koji su imali povećanu dimenziju leve pretkomore u odnosu na bolesnike koji nisu imali povećanu dimenziju leve pretkomore. **Bolesnici sa povećanom dimenzijom leve pretkomore imali su povišene vrednosti adrenalina.** Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima ostalih ispitivanih parametara u odnosu na vrednosti dimenzije leve pretkomore.

**Tabela 26. Značajnost razlike ispitivanih parametara u odnosu na dimenziju leve pretkomore**

	Studentov t-test		
	T	Df	p
SOD pre	.329	79	.743
CAT pre	-.111	79	.912
GR pre	-1.573	79	.120
GPX pre	-1.426	79	.158
<b>Adrenalin pre</b>	<b>2.448</b>	<b>79</b>	<b>.017</b>
Noradrenalin pre	-.422	79	.675
Dopamin pre	1.138	79	.259

Studentovim t-testom nije dobijena statistički značajna razlika ni u jednom od ispitivanih parametara stresa sem u vrednostima adrenalina koji je bio povišen u grupi bolesnika koji su imali povećanu dimenziju leve pretkomore.

#### 4.5.1. Ejekciona frakcija leve komore

Iz tabele 27 vidi se da je jednofaktorskom analizom varijanse dobijena statistički značajna razlika u vrednostima glutation reduktaze kod bolesnika sa DCM koji su imali ejekcionu frakciju leve komore manju od 30% u odnosu na bolesnike koji su imali ejekcionu frakciju leve komore veću od 30%.

**Tabela 27. Zna ajnost razlike ispitivanih parametara u odnosu na ejakcionu frakciju leve komore**

	Ejakciona frakcija LK-EF%	N	$\bar{x}$	SD	F	p
SOD pre	41-50%	17	3030.00	788.30	1.609	.207
	31-40%	22	2768.55	710.80		
	< 30%	43	2665.70	675.13		
	Total	82	2768.82	714.17		
CAT pre	41-50%	17	12.70	2.56	2.525	.086
	31-40%	22	11.08	2.90		
	< 30%	43	12.54	2.64		
	Total	82	12.18	2.75		
GR pre	41-50%	17	5.75	1.00	3.745	.028
	31-40%	22	5.30	.81		
	< 30%	43	6.01	1.07		
	Total	82	5.77	1.03		
GPX pre	41-50%	17	14.62	1.84	.014	.987
	31-40%	22	14.64	2.18		
	< 30%	43	14.71	2.26		
	Total	82	14.67	2.13		
Adrenalin pre	41-50%	17	43.68	37.52	.650	.525
	31-40%	22	55.83	89.84		
	< 30%	43	38.02	45.96		
	Total	82	43.97	59.35		
Noradrenalin pre	41-50%	17	491.49	351.00	.068	.934
	31-40%	22	470.16	291.30		
	< 30%	43	501.01	320.17		
	Total	82	490.76	315.69		
Dopamin pre	41-50%	17	72.85	16.61	.086	.918
	31-40%	22	71.02	10.72		
	< 30%	43	72.36	15.98		
	Total	82	72.10	14.74		

**Bolesnici koji su imali ejakcionu frakciju leve komore manju od 30% imali su povišene vrednosti glutation reduktaze.** Nije bilo statisti ki zna ajne razlike u vrednostima ostalih ispitivanih parametara u odnosu na vrednosti ejakcione frakcije leve komore.



#### **4.6. Parametri ergospirometrijskog testa**

Maksimalna potrošnja kiseonika je bio parametar dobijen ergospirometrijskim testom koji je poredjen sa aktivnoš u parametara antioksidativne zaštite i kateholamina kod bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom.

Jednofaktorskom analizom varijanse nije dobijena statisti ki zna ajna razlika ni u jednom od ispitivanih parametara u odnosu na maksimalnu potrošnju kiseonika.

#### **4.7. Hemodinamski parametri**

Hemodinamski parametri koji su poredjeni sa aktivnoš u parametara antioksidativne zaštite i kateholamina bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom bili su: pritisak u plu nim kapilarima, pritisak u plu noj arteriji, pritisak u desnoj komori i pritisak u desnoj pretkomori.

Jednofaktorskom analizom varijanse nije dobijena statisti ki zna ajna razlika ni u jednom od ispitivanih parametara u odnosu na pritisak u plu nim kapilarima, pritisak u plu noj arteriji, pritisak u desnoj komori i pritisak u desnoj pretkomori.

.

## **E. DISKUSIJA**

### **1. OPŠTI ASPEKT SR ANE INSUFICIJENCIJE U DILATACIONOJ KARDIOMIOPATIJI**

Idiopatska dilataciona kardiomiopatija je jedan od najčešćih etioloških faktora u nastanku sistolne disfunkcije leve komore. Smatra se da kod 15-20% bolesnika sa ovom bolešću dolazi do razvoja srane insuficijencije.<sup>1,25,27</sup> Uprkos velikom napretku u razumevanju patofizioloških procesa koji imaju za posledicu hroničnu sranu insuficijenciju, epidemiološki podaci nisu precizni. Dosadašnje studije su pokazale da se u poslednje četiri decenije održavaju visoke stope smrtnosti bolesnika sa HSI.<sup>15,37</sup> Zato se u veći broj najnovijih kliničkih ispitivanja traga za dokazima na genetskom i molekularnom nivou koji prethode pojavi simptomatske srane insuficijencije.

Poznato je da bilo koji poremećaj u strukturi, mehaničkoj funkciji ili električnoj aktivnosti srca može da izazove sranu insuficijenciju. Smanjenje inotropne funkcije leve komore je glavna, ali ne i jedina karika patofiziološkog lanca srane insuficijencije. Progresija ovog sindroma je vezana za neurohumoralnu aktivaciju i strukturne promene na celularnom, receptorskom i molekularnom nivou. Neurohumoralne promene su kompleksne i uključuju aktivaciju simpatičkog nervnog sistema, pojačano delovanje sistema renin-angiotenzin-aldosteron, veću koncentraciju atrijalnog i moždanog natriuretskog peptida, endotelina, inflamatornih citokina i azot monoksida.<sup>1,49,73</sup> Inicijalne lezije miocita slabe sistolnu funkciju leve komore, a aktivacija autokrinog sistema i molekularne adaptacije, uključuju i apoptozu i neurohumoralne aktivacije, pogoršavaju optimalne uslove njene funkcije. Ovi procesi dovode do poremećaja funkcije pluća, perifernih krvnih sudova, bubrega i mišića, doprinose i razvoju patofiziološkog začaranog kruga („circulus vitiosus“).<sup>6,54-55</sup> Molekularne, strukturalne i funkcionalne promene u srcu i neurohumoralna aktivacija, povezana sa elektrolitnim disbalansom, dovode do električne i mehaničke disfunkcije srca.

Najvažniji prognostički faktori u progresiji srčane insuficijencije su hemodinamski parametri, funkcionalni kapacitet i metabolički faktori. Njihovo razumevanje je ključno u predikciji neželjenih događaja u srčanoj insuficijenciji.

Uprkos značajnom smanjenju smrtnosti usled kardiovaskularnih bolesti u poslednjih 30 godina, mortalitet i morbiditet usled kongestivne srčane insuficijencije su i dalje u porastu. U poslednje vreme postignut je napredak u razumevanju mehanizama nastanka srčane insuficijencije, međutim, ono što i dalje ostaje nejasno je sama evolucija srčane dekompenzacije. Aktuelni terapijski pristup nije pokazao značajno poboljšanje dugoročnog preživljavanja bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom i kongestivnom srčanom insuficijencijom. Srčana slabost je progresivna kod svih obolelih, dok je smrtnost i dalje neprihvatljivo visoka. U cilju optimalnog lečenja i poboljšanja prognoze bolesnika sa srčanom insuficijencijom, neophodno je bolje razumevanje faktora koji ubrzavaju progresiju ove bolesti.<sup>16,28</sup>

## **2. KRATAK PREGLED VRSTE SLOBODNIH RADIKALA, ANTIOKSIDANTNOG SISTEMA I OKSIDATIVNOG STRESA**

### **2.1. Dejstvo slobodnih kiseonik radikala**

Reaktivne kiseonik vrste su kiseonik na hemijska jedinjenja visoke reaktivnosti. Uključuju slobodne radikale kao što su superoksid anjon, nastaje redukcijom broja elektrona  $O_2$  ( $O_2^-$ ), hidroksilni radikal ( $OH^-$ ) i neradikale, sposobne da generišu slobodne radikale (hidrogenperoksid,  $H_2O_2$ )<sup>189,191</sup>. Slobodni kiseonik radikali su nusprodukti ćelijskog metabolizma, a oksidativni stres nastaje kada postoji disbalans između koncentracije slobodnih radikala i mehanizama antioksidativnog stresa, pri čemu dolazi do porasta koncentracije slobodnih radikala u serumu<sup>191</sup>. Oksidativni stres kod bolesnika u srčanoj insuficijenciji može da meri koncentracijom superoksidnog anjona ( $O_2^-$ ) ili hidroksilnog radikala ( $OH^-$ ), posebno u težim

stadijumima sr ane insuficijencije posredovane peroksidacijom lipida, nukleinskih kiselina i proteina.<sup>124</sup>

Patološki efekti slobodnih radikala zavise od njihove vrste, koncentracije i specifi nog mesta stvaranja. U visokoj koncentraciji slobodni radikali reaguju sa specifi nim komponentama elija (DNK, elijska membrana) i ošte uju ih, stvaraju i još reaktivnije slobodne radikale. U nižim koncentracijama slobodni radikali imaju funkciju sekundarnih glasnika. Najzna ajniji izvori slobodnih radikala koji ošte uju kardiovaskularni sistem su ksantin oksidaza, NADPH oksidaza, NOS, sistem mitohondijalnih citohroma i hemoglobin.

Slobodni radikali mogu oštetiti mitohondrijalne makromolekule na mestu ili blizu mesta njihovog formiranja. Mitohondrijsku funkciju kontroliše mitohondrijska DNK i njeni faktori transkripcije i replikacije. Mitohondrijska DNK bi mogla biti glavna meta toksi nog dejstva slobodnih radikala na više na ina: mitohondrije ne sadrže histonske proteine u hromatinu koji je zaštitna barijera protiv slobodni radikali; mitohondrijska DNK ima ograni enu mo reparacije nakon ošte enja DNK; veliki deo  $O_2^-$  koji se stvara unutar mitohondrija ne može pro i membranu zbog ega se posledni ošte enje odigrava unutar mitohondrija.<sup>122</sup> Visoka metaboli ka aktivnost miokarda koji je bogat mitohondrijama u kaskadnom lancu enzimskih reakcija ukazuje na mogu e unutar elijsko predilekciono mesto oksidativnog stresa.<sup>124</sup>

Slobodni radikali mogu u estvovati u procesu sr ane dekompenzacije jer brojni faktori koji izazivaju ili pogoršavaju sr anu slabost, kao što su kateholamini, citokini i mutacije mDNK, takodje stimulisu oksidativni stres.<sup>118</sup>

Težina sr ane insuficijencije odre uje ja inu reakcije slobodnih radikala i azot monoksida, koji ima ulogu modulatora sinteze slobodnih radikala. Smanjena koncentracija azot monoksida može dovesti do pove ane sinteze kiseonikih radikala. Azot monoksid u estvuje u modulaciji tkivnog odgovora na oksidativni stres, i u prisustvu slobodnih radikala formira peroksinitrat i superoksidni anjon koji imaju toksi no dejstvo. Vrednosti peroksinitrata su visoke kada su visoke vrednosti azot monoksida i  $O_2^-$  i kada je vrednost superoksidne dismutaze niska.

Peroksinitrit modifikuje aktivnost superoksidne dismutaze, što potvrđuje činjenica da je u teškim oblicima srčane insuficijencije aktivnost superoksidne dismutaze smanjena.<sup>124</sup>

Rezultat povišenih vrednosti superoksid dismutaze u našoj studiji se mogu objasniti činjenicom da su ispitivani bolesnici imali srednje tešku srčanu insuficijenciju, a da je samo oko 5% ispitanika pripadalo četvrtoj NYHA funkcionalnoj klasi. Kod ovih bolesnika postojala je povišena koncentracija antioksidativnih enzima jer je oksidativni stres bio umeren.

## ***2. 2. Antioksidativna zaštita***

Različiti specifični i nespecifični enzimski odbrambeni antioksidantni sistemi postoje za uklanjanje i razlaganje slobodnih radikala do netoksičnih molekula vode. U fiziološkim uslovima toksični efekti slobodnih radikala mogu biti zaustavljeni enzimskom aktivnošću superoksid dismutaze, glutation peroksidaze, glutation reduktaze i katalaze, kao i neenzimskim antioksidansima.<sup>122</sup>

Superoksid dismutaza kod eukariota spada u metaloproteine, njena funkcija se zasniva na prihvatanju elektrona od  $O_2^-$ , koji zajedno sa  $H_2O$  formiraju vodonik-peroksid ( $H_2O_2$ ). Paralelno sa ovim aktivira se glutation peroksidaza koja katalizuje proces prevođenja vodonik-peroksida u vodu.<sup>124</sup> Oko 70% aktivnosti superoksid dismutaze se odigrava u srcu, od čega se 90% njene aktivnosti dešava u kardiomiocitima.<sup>124</sup> Superoksid dismutaza konkuriše azot oksidu za vezivanje sa superoksid anjonom i tako direktno utiče na količinu azot oksida koja je na raspolaganju za vazodilataciju.<sup>125</sup> Pored ove direktne uloge u otkrivanju endotelne funkcije i efikasne vazodilatacije, superoksid dismutaza je značajna jer kao integralna komponenta sinhronizovanog sistema enzimske antioksidantne odbrane, prevodi superoksid u vodonik peroksid i tako utiče na koncentraciju ostalih slobodnih kiseonik radikala.

Glutation peroksidaza je ključni antioksidans koji katališe redukciju  $H_2O_2$  i hidroperoksida i sprečava formiranje drugih toksičnih radikala kao što je  $OH\cdot$ . Glutation peroksidaza ima veći afinitet za  $H_2O_2$  u odnosu na katalazu. Primarni značaj glutacion

peroksidaze je zaštitni mehanizam u srcu. Otkriva se veći i protektivni efekti protiv oksidativnog oštećenja u odnosu na superoksid dismutazu obzirom da veća dismutacija  $O_2^-$  od strane SOD može dovesti do povećanja  $H_2O_2$ .<sup>122</sup>

Selen je važan element za funkciju glutacione peroksidaze i njegov deficit je povezan sa povećanim oksidativnim stresom i nastajanjem dilatativnom kardiomiopatijom. Za funkciju glutacione peroksidaze važan je i glutation koji ima funkciju zaštite od slobodnih radikala.<sup>124</sup>

Mnogi drugi pomoćni antioksidativni enzimi smatraju se kardioprotektivnim, kao što su: glutation reduktaza koja održava nivo redukovanog glutationa; glukozo-6-fosfat dehidrogenaza, potrebna za redukciju NADPH i  $NADP^+$ ; hem-oksigenaza I i haptoglobin.<sup>124</sup>

Važan biomarker oksidativnog stresa je plazmatski i urinarni malonaldehid. Malonaldehid nastaje kao posledica peroksidacije lipida ćelijske membrane, istiskivanjem hidroksidnog jona iz polizasi enih masnih kiselina. Najvažniji faktor ćelijske membrane je vitamin E, koji zavisi od koncentracije vitamina C koji koristi za svoju regeneraciju. Koncentracija vitamina C i E u serumu i tkivima detektovana preko koncentracije malonaldehida i lipidne peroksidaze pokazatelj je oštećenja tkiva slobodnim radikalima.<sup>118</sup>

### 2.3. Oksidativni stres

U slučajevima kada produkcija kiseoniknih radikala prevazilazi kapacitet antioksidativne zaštite nastaje oksidativni stres koji ima štetan efekat na funkcionalni i strukturni integritet biološkog tkiva. Specifično u srcu kiseonikni radikali uzrokuju remodelovanje miokarda uz oštećenje kontraktilnog aparata i kontraktilnu disfunkciju.

Disbalans između stvaranja kiseoniknih radikala i antioksidativnih zaštitnih mehanizama rezultira u oksidativnom stresu. Oštećeni antioksidativni odbrambeni mehanizmi (superoksid dismutaza, katalaza i glutacione peroksidaze) ili smanjena koncentracija endogenih antioksidanasa (vitamin E, glutation i vitamin C) mogu povećati nivo kiseoniknih radikala.<sup>122,124</sup>

Istraživanja na ljudskim i animalnim modelima sr ane insuficijencije pokazala su da je oksidativni stres pove an kod bolesnika u sr anoj insuficijenciji. Oksidativni stres aktivira procese u izolovanom sr anom miši u animalnih modela, promene u genomu i indukuje elijsku smrt, što se dešava u sklopu remodelovanja miokarda u patogenezi sr ane insuficijencije.<sup>124</sup>

Dosadašnje studije su pokazale da smanjenje aktivnosti superoksid dismutaze, uz istovremeno pove anje ekspresije, može ukazivati na smanjenje procesa translacije i obrade proteina ili posttranslacione modifikacije superoksid dismutaze. Pove anje ekspresije superoksid dismutaze u miokardu bolesnika sa HIS potvr uje pretpostavku da pove an oksidativni stres u HSI dovodi do pove ane transkripcije antioksidantnih enzima.<sup>125</sup>

Rezultati studija pokazuju da oksidativni stres u sr anoj slabosti nastaje zbog pove anog stvaranja kiseoni nih radikala pre nego zbog smanjenja antioksidativne zaštite u srcu.<sup>122</sup>

Kao odgovor na pove ani oksidativni stres pove ava se i aktivnost antioksidativnih mehanizama. Poja ava se ekspresija mRNK antioksidativnih enzima u insuficijentnom srcu.<sup>124</sup>

### **3. ULOGA OKSIDATIVNOG STRESA U PATOGENEZI SR ANE INSUFICIJENCIJE**

Dokazano je da je oksidativni stres jedan od faktora razvoja mnogobrojnih bolesti uklju uju i maligne procese, dijabetes, neurodegenerativne bolesti, reumatoidni artritis i sr anu insuficijenciju. Štetan uticaj slobodnih kiseoni nih radikala je opisan kod velikog broja kardiovaskularnih bolesti, od miokardne ishemije i reperfuzije do arterijske hipertenzije i ateroskleroze.<sup>66-82</sup>

Dosadašnja nau na saznanja ukazuju na ulogu oksidativnog stresa u patogenezi HSI. Razni mehanizmi, koji su aktivirani u HSI, kao pove an stres zida leve komore, pove anje

koncentracije angiotenzina II, kateholamina i endotelina udruženi sa oksidativnim stresom dovode do lezija strukture i funkcije miocita izazivaju i pogoršavaju i funkciju leve komore. Smatra se da je sr ana insuficijencija stanje hroni nog ošte enja oksidativnih mehanizama koje nastaje zbog pove anog oksidativnog stresa i posledi nih celularnih lezija. Pove ano stvaranje slobodnih kiseoni nih radikala koji dovode do oksidacije bioloških makromolekula uzrokuje ošte enje kardiomiocita i progresiju sr ane insuficijencije.

Slobodni radikali mogu uticati na razvoj hipertrofije kardiomiocita, apoptozu i remodelovanje sr anog miši a. Više eksperimentalnih modela je pokazalo da oksidativni stres doprinosi remodelovanju miokarda, što vodi razvoju sr ane slabosti.<sup>85,86</sup>

Progresija miokardne disfunkcije dovodi do dalje pove ane produkcije slobodnih kiseoni nih radikala, pove anja oksidativog stresa i slabljenja antioksidativne zaštite. Smanjenje kontraktiliteta dovodi do aktivacije kompenzatornih mehanizama, pove ane aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron, hiperaktivnosti adrenergi kog sistema i aktivacije citokina. Ovi procesi imaju pro-oksidativni efekat kojim se dalje stvaraju slobodni radikali. Ostaje otvoreno pitanje da li je oksidativni stres pokreta ili posledica sr ane insuficijencije.<sup>87-90</sup>

Slobodni radikali imaju direktan štetni uticaj na metabolizam miocita i u estvuju u patogenezi remodelovanja sr anih komora. U eksperimentalnim modelima sa sr anom insuficijencijom pokazano je da visoko reaktivne kiseoni ne vrste, kao što su peroksinitrit i hidroksilni radikal, mogu imati toksi an uticaj na metabolizam miocita menjaju i permeabilnost elijske membrane dok stabilnija jedinjenja, kao što je vodonik-peroksid, mogu dovesti do poreme aja elijske signalizacije.<sup>125</sup>

Smanjuju i akumulaciju  $Ca^{2+}$  jona u sarkoplazmatskom retikulumu i aktivnost Ca-ATP-aze, uz peroksidaciju lipida elijske membrane miocita, slobodni radikali dovode do inhibicije kontraktilnog mehanizma miši nog vretena miocita i smanjenja kontraktilnosti miokarda. Negativno dejstvo superoksida anjona ogleda se u inaktivaciji azot-monoksida, glavnog vazodilatatornog faktora zida krvnog suda, što dovodi do endotelne disfunkcije i izmenjenog vaskularnog odgovora, koji pogoršava sr anu insuficijenciju.<sup>92,93,125</sup>



Slobodni kiseoni ni radikali ne samo da deluju negativno na kontraktilitet miokarda, ve dovode i do pove ane fibroze miokarda. Intracelularna produkcija slobodnih radikala indukovana endotelinom I, TNF, norepinefrinom i angiotenzinom II dovodi do hipertrofije sr anog miši a, koja je prisutna kod ve ine bolesnika sa sr anom insuficijencijom.<sup>91-97</sup> Takodje slobodni kiseoni ni radikali mogu da dovedu do razvoja intersticijalne fibroze miokarda, kao što je dokazano u eksperimentalnim studijama. Fibroza miokarda, esto udružena sa hipertrofijom leve komore jedna je od najzna ajnijih patoanatomskih promena u sr anoj insuficijenciji.

Slobodni kiseoni ni radikali direktno ošte uju kontraktilnu funkciju kardiomiocita modifikacijom proteina, aktiviraju široki spektar kinaza i transkripcionih faktora i posreduju u apoptozi. Slobodni kiseoni ni radikali stimulišu proliferaciju fibroblasta u srcu i aktiviraju matriks metaloproteinaze, dovode i do remodelovanja ekstracelularnog matriksa. Ovi elijski doga aji uklju eni su u razvoj i progresiju maladaptivnog remodelovanja miokarda i sr ane slabosti. Prekomerna produkcija slobodnih kiseoni nih radikala uzrokuje elijsku disfunkciju, peroksidaciju proteina i lipida i ošte enje DNK dovode i do ireverzibilnog elijskog ošte enja i smrti, što se uo ava u širokom spektru patoloških kardiovaskularnih stanja. Slobodni kiseoni ni radikali mogu direktno oštetiti kontraktilnu funkciju modifikuju i proteine neuro-miši ne spojnice. Slobodni kiseoni ni radikali aktiviraju niz hipertrofi nih signalnih kinaza i transkripcionih faktora i posreduju u apoptozi. Tako e stimulišu proliferaciju fibroblasta u srcu.<sup>122</sup>

U našoj studiji ispitivane su vrednosti enzimskih i neenzimskih mehanizama antioksidantne odbrane. Odre ivanje markera antioksidantnog kapaciteta ima veliki zna aj ne samo zbog razumevanja mehanizma nastanka oksidativnog stresa u HSI, ve i zbog injenice da pojedine komponente ovog složenog sistema, poput antioksidantnog enzima superoksid dismutaze, imaju klju nu ulogu u regulaciji dilatacije zavisne od endotela.

Posebna pažnja u ovom radu posve ena je evaluaciji enzimskih mehanizama antioksidantne odbrane u bolesnika sa HSI, ije komponente (superoksid dizmutaza, katalaza, glutathion reduktaza i glutathion peroksidaza) imaju veoma važnu ulogu u nastanku endotelne disfunkcije. Prvi u paleti antioksidantnih enzima plazme, superoksid dizmutaza ima dvostruku

ulogu u patogenezi HSI. Enzim je, pre svega, značajan jer doprinosi o uvanju endotelne funkcije i efikasnoj vazodilataciji, inhibiraju i interakciju između superoksida i azot monoksida.<sup>93,193</sup> Endotelna disfunkcija je sa progresijom HSI sve izraženija, pa je mogućnost vazodilatacije zavisne od endotela, značajno oslabljena. Superoksid dismutaza je takođe značajan jer kao integralna komponenta sinhronizovanog sistema enzimske antioksidantne odbrane, prevodi superoksid u vodonik peroksid i tako utiče i na koncentraciju ostalih slobodnih kiseonik radikala.

U ovoj studiji utvrđeno je da je u plazmi bolesnika sa HSI povišen nivo superoksid dismutaze, glutation reduktaze i glutation peroksidaze u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika. Ako bi se povišena aktivnost superoksid dismutaze u plazmi uzela kao mera aktivnosti ovog enzima i na nivou endotela, onda bi se moglo pretpostaviti da, čak i u uslovima povećane produkcije slobodnih radikala, na raspolaganju ostaje višak superoksida za vezivanje sa azot oksidom. Hronična srčana insuficijencija, kao stanje hroničnog oksidativnog stresa stimuliše kompenzatorne antioksidativne mehanizme u kojima se povećava aktivnost superoksid dismutaze, glutation reduktaze i glutation peroksidaze. Antioksidativna aktivnost superoksid dismutaze u ranim fazama razvoja srčane slabosti predstavlja fenomen prilagođavanja, kao odgovor na povećanu koncentraciju slobodnih radikala u blagom oksidativnom stresu.

U srčanoj insuficijenciji opisana je i niska koncentracija glutation peroksidaze koja inhibiše lipidnu peroksidaciju in vivo, i povećava endotelnu disfunkciju. Nasuprot tome, rezultati našeg ispitivanja pokazuju porast ovog enzima kod bolesnika sa DCM u odnosu na kontrolnu grupu. Moguće objašnjenje ovih rezultata treba tražiti u etiologiji srčane insuficijencije jer je naša grupa ispitanika bolovala od dilatativne kardiomiopatije neishemijske etiologije za razliku od istraživanja u kojima je srčana insuficijencija bila ishemijskog porekla. Takođe, u našem istraživanju snižene koncentracije vitamina C govore o smanjenim odbrambenim antioksidativnim mehanizmima kod bolesnika sa DCM.

#### 4. KLINI KE IMPLIKACIJE OKSIDATIVNOG STRESA U SR ANOJ INSUFICIJENCIJI

Za bolje sagledavanje uloge oksidativnog stresa u progresiji HSI u ovom radu je koreliran nivo pokazatelja oksidativnog stresa sa klini kim i hemodinamskim parametrima.

Pošto slobodni radikali direktno dovode do ošte enja miokarda, ispitivana je mogu nost terapijske primene antioksidanasa. Klini ke studije sa suplementarnom antioksidativnom terapijom u akutnoj ishemiji srca pokazuju kontradiktorne rezultate. Studije su pokazale da statini i suplementacija 3-polinezasi enim masnim kiselinama imaju ulogu u smanjenju oksidativnog stresa i inflamatornog procesa, samim tim redukuju mogu nost razvoja sr ane insuficijencije nakon ishemijskih doga aja.<sup>123,124</sup> Ostaje otvoreno pitanje kardioprotektivne uloge pomenutih medikamenata i drugih antioksidanasa kod bolesnika sa primarnom kardiomiopati-jom.

Visok serumski nivo oksidativnog stresa koreliše sa uznapredovalom boleš u i nekoliko poznatih loših prognosti kih markera, kao što su niža funkcionalna klasa, pogoršanje bubrežne funkcije, viši nivo serumskog hs-CRP i NT-proBNP. Uticaj slobodnih radikala ostvaruje se preko vezivanja za proteine, lipide i baze nukleinskih kiselina, ime se ošte uje struktura elije, elijska vijabilnost i kontraktilnost miokarda. Pokazana je povezanost izme u visokih nivoa oksidativnog stresa i serumskih nivoa CRP, poznatog medijatora inflamacije. Mogu e je da sinergija inflamacije i oksidativnog stresa posreduje klini kom pogoršanju i lošem ishodu kod bolesnika sa sr anom slaboš u. Bolesnici sa uznapredovalom sr anom slaboš u (u višoj funkcionalnoj klasi i sa povišenim nivoom NT-proBNP) imaju trijas visokog nivoa oksidativnog stresa, bubrežnu insuficijenciju i aktivni inflamatorni proces.<sup>126</sup>

U našoj studiji nije dobijena statisti ki zna ajna razlika nivoa antioksidativnih enzima u odnosu na NT-pro-BNP, NYHA funkcionalnu klasu i CRP, što se može objasniti selekcijom bolesnika. Naši bolesnici su bili u stabilnoj fazi bolesti, i dominantno u nižim funkcionalnim NYHA klasama (NYHA I-III). Tako e, za razliku od ve ine dosadašnjih studija, naši ispitanici nisu imali ishemijsku etiologiju sr ane insuficijencije.

Dobijena je visoko statistički značajna razlika u vrednostima superoksid dismutaze koja je bila je veća u grupi bolesnika koji su imali komorske ekstrasistole u odnosu na bolesnike koji nisu imali komorske ekstrasistole. Kod bolesnika koji su imali dispneju nadjene su niže vrednosti superoksid dismutaze i glutation peroksidaze, a povišene vrednosti katalaze u odnosu na bolesnike koji je nisu imali.

Takodje, kod bolesnika sa preležanim miokarditisom nadjene su niže vrednosti katalaze i povišene vrednosti adrenalina u odnosu na bolesnike koji nisu preležali miokarditis. Bolesnici koji su imali ejectionu frakciju leve komore manju od 30% imali su povišene vrednosti glutation reduktaze u odnosu na bolesnike sa ejectionom frakcijom leve komore većom od 30%.

Maksimalna potrošnja kiseonika je parametar dobijen ergospirometrijskim testom koji je poredjen sa aktivnošću u parametara antioksidativne zaštite i kateholamina kod bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom. Jednofaktorskom analizom varijanse nije dobijena statistički značajna razlika u poređenju parametara oksidativnog stresa i maksimalne potrošnje kiseonika.

Takodje, nisu utvrđene statistički značajne razlike u poređenju parametara oksidativnog stresa i ispitivanih hemodinamskih parametara.

## **5. UTICAJ FIZICKOG NAPORA NA OKSIDATIVNI STRES KOD BOLESNIKA SA DILATACIONOM KARDIOMIOPATIJOM I SRČANOM INSUFICIJENCIJOM**

Redukcija molekularnog kiseonika u fizičkom opterećenju dovodi do produkcije slobodnih kiseoničkih radikala. U fiziološkim uslovima 2-5% kiseonika koristi se za aerobni mehanizam u respiratornom lancu mitohondrija, pri čemu dolazi do njegovog pretvaranja u

slobodne kiseonici i slobodni radikali. Pošto fizička aktivnost povećava iskorišćenje kiseonika i sinteza slobodnih radikala bit će povećana tokom fizičkog napora.

Eksperimentalne i kliničke studije su pokazale da naporno vežbanje povećava nivo malonaldehida, markera lipidne peroksidacije u krvi i tkivima, što upućuje da je pojačana fizička aktivnost povezana sa povećanim oksidativnim stresom, što je dokazano i kod zdravih i kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom.<sup>97-104,128</sup> Kod zdravih ljudi, antioksidantni mehanizmi uspešno smanjuju oksidativni stres. Međutim u situacijama kada dolazi do pojačane produkcije slobodnih radikala ili smanjenja funkcije antioksidativnih mehanizama, oksidativni stres je povećan.<sup>128</sup>

Test fizičkog opterećenja kod bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom koristi se u prognostičke svrhe i stepen savladanog opterećenja je važna komponenta u postavljanju dijagnoze i proceni prognoze bolesti. Važna uloga kardiopulmonalnih testova ogleda se i u diferencijalnoj dijagnozi izmeđusrčane slabosti i plućnih bolesti koji se analiziraju direktnim merenjem sadržaja gasova u izdahnutom vazduhu. U našoj studiji korišćen je test fizičkog opterećenja na ergobiciklu, a samo određivanje maksimalne potrošnje kiseonika tokom testa imalo je značajnu ulogu u proceni bolesnika koji su kandidati za transplantaciju srca.<sup>74-77</sup>

Pokazano je da tokom fizičkog opterećenja, dolazi i do promena u vrednostima hemodinamskih parametara, kao što su plućni kapilarni pritisak, pritisak u plućnoj arteriji, desnoj pretkomori i komori. Promene parametara oksidativne zaštite i hemodinamskih parametara, pre i nakon testa fizičkog opterećenja, su klinički veoma važni jer mogu da odrede težinu oboljenja i dugotrajnu prognozu bolesnika sa HSI.

Ergospirometrijski test se kod bolesnika upotrebljava za procenu funkcionalnog kardiopulmonalnog kapaciteta, kao i za procenu efekta lečenja u prilikom bolesti. Normalan test pod maksimalnim opterećenjem kod bolesnika koji se ne leče od srčanog insuficijencije isključuje ovu dijagnozu. Potrošnja kiseonika je pouzdaniji pokazatelj podnošenja opterećenja nego samo vreme opterećenja. U poslednje vreme test opterećenja se koristi u prognostičke svrhe i stepen savladanog opterećenja je važna komponenta u proceni prognoze bolesti.

Maksimalna potrošnja kiseonika manja od 10 ml/kg/min ukazuje na visok rizik i lošu prognozu, a maksimalna potrošnja kiseonika veća od 18 ml/kg/min govori o malom riziku i dobroj udaljenoj prognozi.<sup>72-75</sup>

Pri fizičkom opterećenju smanjena je snabdevenost srčanog i skeletnih mišića kiseonikom, pri čemu reoksigenacija dovodi do produkcije slobodnih radikala. Povećanom oksidativnom stresu takođe doprinosi i povećani nivo kateholamina kod ovih bolesnika u naporu.<sup>76,130</sup>

Povišena koncentracija slobodnih radikala, pre svega superoksida, povezana je sa perifernom hipoperfuzijom, endotelnom disfunkcijom na periferiji i sa pojačanom aktivnošću simpatičkog nervnog sistema kod bolesnika u srčanjoj insuficijenciji, što doprinosi intoleranciji fizičkog napora. Dosadašnje studije na životinjskim modelima pokazale su da smanjenje slobodnih radikala korišćenjem infuzije antioksidantnog koktela smanjuje simpatičku nervnu aktivnost i srednji arterijski pritisak tokom mišićne kontrakcije. Indeksi oksidativnog stresa su usko povezani sa maksimalnom potrošnjom kiseonika tokom vežbanja i NYHA klasom. Međutim, još uvek nije potpuno razjašnjena uloga oksidativnog stresa u hemodinamskoj kontroli u miru i tokom napora.<sup>127</sup>

Dobro je poznato da je tonus simpatičkog nervnog sistema povišen u odmoru kod bolesnika u srčanjoj insuficijenciji i često je u vezi sa mortalitetom i morbiditetom ovih bolesnika. Tokom vežbanja, III i IV grupa aferentnih vlakana dovodi do globalne aktivacije simpatičkog nervnog sistema izazivaju i globalnu vazokonstrikciju, što može biti okidač u nastanku oksidativnog stresa. Oksidativni stres barem delimično utiče na centralnu i manje na perifernu hemodinamiku bolesnika u srčanjoj insuficijenciji u miru i naporu.<sup>127</sup>

Kod bolesnika sa HSI tokom testa fizičkim opterećenjem dolazi do promena enzimskih i neenzimskih parametara antioksidacione zaštite, kao i nivoa kateholamina. Do kardiomiocitne disfunkcije i smrtnog ishoda u HSI dovode različiti faktori od kojih je povišen nivo kateholamina jedan od najznačajnijih. Kada su miociti izloženi prekomernoj aktivnosti kateholamina dolazi do pojačanog oslobađanja slobodnih kiseonikih i azotnih jedinjenja što

remeti ravnotežu supstanci koje u estvuju u antioksidantnoj zaštiti. Kod bolesnika sa teškom HSI, koncentracija noradrenalina je 2-3 puta pove ana, što dovodi do porasta oksidativnog stresa. Takodje, uo eno je da je posle fizi kog optere enja, kod bolesnika sa HSI, nivo noradrenalina ve i nego kod zdravih osoba.<sup>119</sup>

U ovoj studiji, ispitivana je i uloga kateholamina u patogenezi hroni ne sr ane insuficijencije i u progresiji ove bolesti. U saglasnosti sa dosadašnjim istraživanjima,<sup>119,120,121</sup> rezultati naše studije pokazali su zna ajno pove anje kateholamina (adrenalina, noradrenalina i dopamina) nakon testa fizi kim optere enjem u grupi bolesnika sa DCM, kao i u kontrolnoj grupi. U analizi prema faktoru grupa, dobijena je visoko statisti ki zna ajna razlika u vrednostima dopamina pre i posle testa fizi kim optere enjem i u grupi bolesnika sa DCM i u grupi zdravih, što koreliše sa podacima iz literature. Naime, bolesnici sa DCM imali su zna ajno ve e vrednosti dopamina nakon testa fizi kim optere enjem, a te vrednosti bile su zna ajno ve e i kada se uporede sa kontrolnom grupom zdravih.

Prema dosadašnjim saznanjima postoji statisti ki zna ajna korelacija aktivnosti superoksid dismutaze i maksimalne potrošnje kiseonika tokom testa optere enja u bolesnika sa hroni nom sr anom insuficijencijom, koja nije pokazana u grupi zdravih ispitanika. Naime, to potvr uje pove anu antioksidativnu enzimsku aktivnost u uslovima pove anog optere enja, koji podrazumeva i pove ani oksidativni stres, posebno u stanju hroni ne sr ane insuficijencije.<sup>127,128</sup>

U ovoj studiji zna ajno je pove ana vrednost antioksidativnih enzima katalaze, glutathion reduktaze i glutathion peroksidaze nakon testa fizi kim optere enjem kod bolesnika sa DCM. Rezultati našeg ispitivanja pokazuju i povišene vrednosti superoksid dismutaze nakon ergospirometrijskog testa kod bolesnika sa dilatacionom kardiomiopatijom. Iako nije dobijena statisti ka zna ajnost razlike, rezultati su saglasni sa studijom McMurry i saradnika.<sup>1,4</sup> Tako e su postojale pove ane vrednosti superoksid dismutaze, glutathion peroksidaze i glutathion reduktaze bolesnika posle testa u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika. Utvr ene su pove ane antioksidativne enzimске aktivnosti nakon testa optere enja u grupi bolesnika sa DCM, kao i u odnosu na kontrolnu grupu. Rezultati mogu da ukažu na pove anu kompenzatornu odbrambenu aktivnost u uslovima pove anog oksidativnog stresa.

Rezultati našeg istraživanja razlikuju se od pojedinih rezultata iz literature, što se može objasniti različitim uzorkom bolesnika. Naime, naša studija većinom je uključivala bolesnike sa blagom do umerenom srčanom insuficijencijom, koji su bili sposobni da izdrže test fizičkog opterećenja. Takođe, u našu studiju su uključeni bolesnici sa primarnom bolešću srčanog mišića, dok se većina dosadašnjih ispitivanja odnosi na bolesnike sa kardiomiopatijom ishemijske etiologije.

Dobijena manja vrednost katalaze posle testa fizičkog opterećenja u odnosu na kontrolnu grupu, ukazuje na kompleksnost biohemijskih procesa antioksidativne zaštite i potrebu za dodatnim ispitivanjem uloge pojedinih enzima. Komparabilne vrednosti vitamina C kod bolesnika sa DCM pre i nakon testa fizičkog opterećenja mogu se objasniti činjenicom da se radi o neenzimskoj komponenti antioksidativne zaštite, gde se promena koncentracije ne može postići i u kratkom periodu između dva merenja.



## F. ZAKLJU CI

Iz rezultata koji su prikazani u ovom radu mogu se izvesti slede i zaklju ci:

1. Naše istraživanje je pokazalo da su vrednosti slede ih enzimskih parametara oksidativnog stresa: **superoksid dismutaze, glutacion reduktaze, glutacion peroksidaze** bile statistički značajno veće kod bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom u odnosu na ispitivanu kontrolnu grupu zdravih kako pre tako i nakon testa fizičkog opterećenja.
2. Vrednosti **katalaze** su pre i nakon testa fizičkog opterećenja u grupi zdravih bile statistički značajno veće nego u grupi bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom.
3. Dobijena je visoko statistički značajna razlika u vrednostima ne-enzimskog parametra oksidativnog stresa **vitamina C** između ispitivanih grupa pre i posle testa fizičkog opterećenja.
4. Prosečne vrednosti vitamina C su bile niže u grupi bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom nego u grupi zdravih ispitanika pre i nakon testa fizičkog opterećenja. Nije bilo većih promena prosečnih vrednosti **vitamina C** nakon testa fizičkog opterećenja ni u jednoj od ispitivanih grupa.
5. Prosečne vrednosti **adrenalina** pre testa su bile slične u grupi bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom i u grupi zdravih. Dobijena je visoko statistički značajna razlika u vrednostima adrenalina posle testa fizičkog opterećenja i u grupi bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom i u grupi zdravih ispitanika.
6. Vrednosti **noradrenalina** pre testa fizičkog opterećenja su bile slične u grupi bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom i u grupi zdravih. Nakon testa izmerene su veće vrednosti noradrenalina u obe ispitivane grupe.

7. Dobijena je visoko statistički značajna razlika u vrednostima **dopamina** pre i posle testa fizičkog opterećenja kako u grupi bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom, tako i u grupi zdravih.
8. Kada su poredjeni klinički parametri sa parametrima oksidativnog stresa i kateholaminima, dobijena je visoko statistički značajna razlika u vrednostima superoksid dismutaze koja je bila statistički značajna veće u grupi bolesnika koji su imali **komorske ekstrasistole** u odnosu na bolesnike koji nisu imali komorske ekstrasistole.
9. Kod bolesnika koji su imali **dispneju** nadjene su statistički značajno manje vrednosti superoksid dismutaze i glutation peroksidaze, a statistički značajno veće vrednosti katalaze u odnosu na bolesnike koji nisu imali pomenutu subjektivnu tegobu.
10. Kod bolesnika sa **preležanim miokarditisom** nadjene su statistički značajno manje vrednosti katalaze i statistički značajno veće vrednosti adrenalina u odnosu na bolesnike koji nisu preležali miokarditis.
11. Kod bolesnika koji su imali **hepatomegaliju** nadjene su statistički značajno manje vrednosti nordrenalina u odnosu na bolesnike koji nisu imali hepatomegaliju.
12. Bolesnici sa patološkim nalazom **glikemije u krvi** imali su statistički značajno manje vrednosti dopamina u odnosu na bolesnike koji su imali normalnu glikemiju u krvi.
13. Bolesnici sa **uvećanom dimenzijom leve pretkomore** imali su statistički značajno veće vrednosti adrenalina u odnosu na bolesnike sa normalnom dimenzijom leve pretkomore.

14. Bolesnici koji su imali **ejekcionu frakciju leve komore** manju od 30% imali su statisti ki zna ajno ve e vrednosti glutacione reduktaze u odnosu na bolesnike sa ejectionom frakcijom leve komore ve om od 30%.
15. Maksimalna potrošnja kiseonika je bio parametar dobijen **ergospirometrijskim testom** koji je poredjen sa aktivnoš u parametara antioksidativne zaštite i kateholamina kod bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom. Jednofaktorskom analizom varijanse nije dobijena statisti ki zna ajna razlika ni u jednom od ispitivanih parametara u odnosu na maksimalnu potrošnju kiseonika.
16. Kada su **hemodinamski parametri** poredjeni sa enzimskim i neenzimskim parametrima oksidativnog stresa kao i sa vrednostima kateholamina, jednofaktorskom analizom varijanse nije dobijena statisti ki zna ajna razlika ni u jednom od ispitivanih obeležja.
17. Rezultati naše studije pokazuju koliko su kompleksni oksidativni mehanizmi i fiziološke alteracije u sr anom popuštanju kod bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom. Zbog toga, neophodna su dalja istraživanja istih biomarkera oksidativnog stresa na ve em uzorku kao i drugih biomarkera u cilju još boljeg razumevanja etiopatogeneze dilatativne kardiomiopatije i njene progresije.
18. Pra enje i poredjenje parametara antioksidativne zaštite, nivoa kateholamina, hronotropnog odgovora i hemodinamskih parametara kod bolesnika sa hroni nom sr anom insuficijencijom omogu ava još bolju procenu funkcionalnog stanja bolesnika.
19. Pravilna procena parametara antioksidativne zaštite i njihove medjusobne korelacije mogu imati zna ajnu ulogu u ispitivanju efikasnosti le enja i proceni udaljene prognoze bolesti.

## G. LITERATURA

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S; Document Reviewers, McDonagh T, Sechtem U, Bonet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Jung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012;14(8):803-69. European Society of Cardiology. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22:1527-60.
2. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011;32:670-679.

3. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539-2550.
4. McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010;362:228-238.
5. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, Mant D, McManus RJ, Holder R, Deeks J, Fletcher K, Qume M, Sohanpal S, Hobbs FD. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009;13:1-207.
6. Keren A, Gottlieb S, Tzivoni D, et al. Mildly dilated congestive cardiomyopathy. Use of prospective diagnostic criteria and description of the clinical course without heart transplantation. *Circulation* 1990; 81:506-17.
7. Wynne J and Braunwald E. The Cardiomyopathies and Myocarditides. In: Braunwald E, ed. *Heart Diseases: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders Company, 1997:1404-63.
8. Bristow MR, O'Connell JB. Myocardial Diseases. In: Kelley WN, ed. *Textbook of Internal Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1997:398-4.

9. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-1146. Lafaailure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;13:18-28.
10. Mm CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart metaanalysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data metaanalysis. *Eur Heart J*
11. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton III LJ. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy: A population-based study in Olmstead County, Minnesota, 1975–1984. *Circulation* 1989; 80:564–572.
12. Rakar S, Sinagra G, Di Lenarda A et al. Epidemiology of dilated cardiomyopathy. A prospective post-mortem study of 5252 necropsies. The Heart Muscle Disease Study Group. *Eur Heart J* 1997 Jan;18(1):117-23.
13. Zannad F, Briancon S, Juilliere Y, Mertes PM at al. Incidence, clinical and etiologic features and outcomes advanced chronic heart failure: the EPICAL study. *JACC* 1998; 33:734-742.
14. Fonarow GC, Corday E. ADHERE Scientific Advisory Committee. Overview of acutely decompensated congestive heart failure (ADHF): a report from the ADHERE registry. *Heart Fail Rev.* 2004 Jul; 9(3):179-85.
15. Fauchier L, Cosnay P, Babuty D, Fauchier JP. Prognosis of heart failure in idiopathic dilated cardiomyopathy: has it improved in tertiary referral centres over the last 10 years? *Eur Heart J.* 2004 11; 25(21):1967.
16. Schaper J, Froede R Hein S et al. Imairement of the myocardial ultrastructure and changes of the cytoskeleton in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 83:503.

17. Gaetano T, Domenico C, Cristina B. Cardiomyopathies: is it time for a molecular classification? *European Heart Journal* 2004; 25: 1772-1775.
18. Maish B, Ristic AD, Funck R, Alter P et al. Dilated Cardiomyopathies and Congestive Heart Failure. In: *Cardiac remodelling and failure*, Kluwer Academic Publishers, Boston, 2003:37-65.
19. Collins SP, Storrow AB. Acute heart failure risk stratification: can we define low risk? *Heart Fail Clin* 2009 Jan; 5(1):75-83.
20. Gronefeld GC, Hohnloser SH. Heart failure complicated by atrial fibrillation: mechanistic, prognostic, and therapeutic implications. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2003 Jun; 8(2):107-13.
21. Maurer MS, King DL, El-Khoury Rumbarger L, Packer M, Burkhoff D. Left heart failure with a normal ejection fraction: identification of different pathophysiologic mechanisms. *J Card Fail* 2005 Apr; 11(3):177-87.
22. Fukuta H, Little WC. Diagnosis of diastolic heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2007 May; 9(3):224-8. Review.
23. Varela-Roman A, Grigorian L, Barge E, Bassante P et al. Heart failure in patients with preserved and deteriorated left ventricular ejection fraction. *Heart.* 2005 Apr; 91(4):489-94.
24. Canetti M, Akhter MW, Lerman A, Karaalp IS, Zell JA, Singh H, Mehra A, Elkayam U. Evaluation of myocardial blood flow reserve in patients with chronic congestive heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003 Nov 15; 92(10):1246-9.

25. Gold MR, Ip JH, Costantini O, Poole JE, McNulty S, Mark DB, Lee KL, Bardy GH. Role of microvolt T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction: primary results from the T-wave alternans sudden cardiac death in heart failure trial sub study. *Circulation* 2008 Nov 11; 118(20):2022-8.
26. Fazelifar AF, Bonakdar HR, Alizadeh K, Azarnik H et al. Relationship between QRS complex notch and ventricular desynchronize in patients with heart failure and prolonged QRS duration. *Cardiol J* 2008; 15(4):351-6.
27. Deschamps AM, Spinale FG. Matrix modulation and heart failure: new concepts question old beliefs. *Curr Opin Cardiol* 2005 May; 20(3):211-216.
28. Smith OR, van den Broek KC, Renkens M, Denollet J. Comparison of fatigue levels in patients with stroke and patients with end-stage heart failure: application of the fatigue assessment scale. *J Am Geriatr Soc* 2008 Oct; 56(10):1915-9.
29. Paraskevaidis IA, Tsiapras DP, Adamopoulos S, Kremastinos DT. Assessment of the functional status of heart failure in non ischemic dilated cardiomyopathy: an echo-dobutamine study. *Cardiovasc Res* 1999; 43(1):58-66.
30. Walecki J, Michalak MJ, Michalak E, Bilinska ZT, Ruzyllo W. Usefulness of <sup>1</sup>H MR spectroscopy in the evaluation of myocardial metabolism in patients with dilated idiopathic cardiomyopathy: pilot study. *Acad Radiol* 2003 Oct; 10(10):1187-92.
31. Metra M, Zacà V, Lombardi C, Danesi R, Bordonali T, Nodari S, Cas LD. Acute heart failure: clinical profiles and pathophysiology. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2008; 9:105S-111S.



32. Hauptman PJ, Masoudi FA, Weintraub WS, Pina I, Jones PG. Cardiovascular Outcomes Research Consortium. Variability in the clinical status of patients with advanced heart failure. *J Card Fail.* 2004 Oct; 10(5):397-402.
33. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, et al. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47:525–531.
34. Michels VV, Driscoll DJ, Miller FA. Familial aggregation of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985; 55:1232-3.
35. Mestroni L, Miani D, Di Lenarda A et al. Clinical and pathologic study of familial dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 65:1449-53.
36. Michels VV, Moll PP, Miller FA et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992; 326:77-82.
37. Keeling PJ, Gang G, Smith G et al. Familial dilated cardiomyopathy in the United Kingdom. *Br Heart J* 1995; 73:427-21.
38. Gruning E, Tasman JA, Kuherer H, et al. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:186-94.
39. Durand JB, Bachinski LL, Bieling LC, et al. Localization of a gene responsible for familial dilated cardiomyopathy to chromosome 1q32. *Circulation* 1995; 92:3387-9.
40. Bowles KL, GajarskiR, Porter P et al. Gene mapping of familial autosomal dominant dilated cardiomyopathy to chromosome 10q21-23. *J Clin Invest* 1996; 98:1355-60.

41. Mestroni L, Milasin J, Di Lenarda A et al. Familial dilated cardiomyopathy with subclinical skeletal involvement. *Circulation* 1996; 94:I-271.
42. Ortiz-Lopez R, Li H, Su J, Goytia V, Towbin JA. Evidence for a dystrophin missense mutation as a cause of X-linked dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 95:2434-40.
43. Tiret L, Mallet C, Poirier O et al. Lack of association between polymorphisms of eight candidate genes and idiopathic dilated cardiomyopathy: the CARDIGENE study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(1):29-35.
44. Charron P, Tesson F, Poirier O et al. Identification of a genetic risk factor for idiopathic dilated cardiomyopathy. Involvement of a polymorphism in the endothelin receptor type A gene. CARDIGENE group. *Eur Heart J* 1999 Nov;20(21):1587-91.
45. Tavazzi L. Epidemiology of dilated cardiomyopathy: a still undetermined entity. *Eur Heart J* 1997; 18:4-6.
46. Gillum RF. Idiopathic cardiomyopathy in the United States, 1970–1982. *Am Heart J* 1986; 111:752–755.
47. Ferrans V J. Pathologic anatomy of the dilated cardiomyopathies. *Am J Cardiol* 1989;64:9.
48. Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1994; 331:1564–1575.

49. Montgomery HE, Keeling PJ, Goldman JH et al. Lack of association between the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995 Jun;25(7):1627-31.
50. Kasper EK, Agema WR, Hutchins GM et al. The causes of dilated cardiomyopathy: a clinicopathologic review of 673 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:586-90.
51. Mason JW. Endomyocardial biopsy and the causes of dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:591-2.
52. Dickstein K, Solal AC, Filippatos G, McMurray JV et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29:2388-2442.
53. Mohan SB, Parker M, Wehbi M, Douglass P. Idiopathic dilated cardiomyopathy: a common but mystifying cause of heart failure. *Cleve Clin J Med* 2002;69(6):481-7.
54. Gheorghide M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2009 Feb 17; 53(7):557-73.
55. Ramadan MM, Okura Y, Ohno Y, Suzuki K et al. Comparative analysis of systolic and isolated diastolic dysfunction: Sado heart failure study. *Int Heart J.* 2008; 49(4):459-69.
56. Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA* 2011;306:1669-1678.

57. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:3060.
58. Subramanian U, Weiner M, Gradus-Pizlo I, Wu J, Tu W, Murray MD. Patient perception and provider assessment of severity of heart failure as predictors of hospitalization. *Heart Lung* 2005 Mar-Apr; 34(2):89-98.
59. Komajda M, Jais J, Reeves F, et al. Factors predicting mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990; 1:824-31.
60. Fang J, Mensah GA, Croft JB, Keenan NL. Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *J Am Coll Cardiol* 2008 Aug 5; 52(6):428-34.
61. Masoudi FA, Rumsfeld JS, Havranek EP, House JA et al. Cardiovascular Outcomes Research Consortium. Age, functional capacity, and health-related quality of life in patients with heart failure. *J Card Fail* 2004 Oct; 10(5):368-73.
62. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Fiveyear survival following a first admission for heart failure. *J Heart Fail* 2001;3:315-322.
63. Masoudi FA, Rumsfeld JS, Havranek EP, House JA et al. Cardiovascular Outcomes Research Consortium. Age, functional capacity, and health-related quality of life in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2004 Oct;10(5):368-73.
64. Kitaoka H, Matsumura Y, Yamasaki N, Kondo F, Furuno T, Doi Y. Long-term prognosis of patients with mildly dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2002 Jun; 66(6):557-60.

65. Tarantini L, Faggiano P, Senni M, Lucci D et al. Clinical features and prognosis associated with preserved left ventricular systolic function in a large cohort of congestive heart failure outpatients managed by cardiologists. *Ital Heart J* 2002; 3(11):656-664.
  
66. Wynne J and Braunwald E. The Cardiomyopathies. In: Braunwald E, ed. *Heart Diseases: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders Company, 2005:1659-1696.
  
67. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270-276.
  
68. J. Willis Hurst, Joseph S. Alpert, ed. *Diagnostic atlas of the Heart*. Raven press, New York, 1994.
  
69. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, Lammers JW, Cowie MR, Grobbee DE, Hoes AW. The Diagnostic Value of Physical Examination and Additional Testing in Primary Care Patients With Suspected Heart Failure. *Circulation* 2011;124:2865-73.
  
- 70.** Niebauer J, Clark AL, Webb-People KM, Coast AJ. Exercise training in chronic heart failure: effects on proinflammatory markers. *Eur Heart Fail*. 2005 Mar 2;7(2):189-93.
  
71. Adamopoulos S, Parissis J, Kroupis C, Georgiadis M et al. Physical training reduces markers of inflammation in patients with chronic heart failure. *European Heart Journal* 2001; 22:791-797.

72. McKelvie RS, Teo KK, Roberts R, McKartney N. Effects of exercise training in patients with heart failure: the Exercise Rehabilitation Trial (EXERT). *Am Heart J* 2002;144:23-30.
73. Madsen BK, Keller N, Christiansen E, Christensen NJ. Prognostic value of plasma catecholamines, plasma renin activity, and plasma atrial natriuretic peptide at rest and during exercise in congestive heart failure: comparison with clinical evaluation, ejection fraction, and exercise capacity. *J Card Fail* 1995;1:207-216.
74. Patrianakos AP, Parthenakis FI, Papadimitriou EA, Diakakis GF, Tzerakis PG, Nikitovic D, Vardas PE. Restrictive filling pattern is associated with increased humoral activation and impaired exercise capacity in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2004 Oct; 6(6):735-43.
75. Freimark D, Adler Y, Feinberg MS, Regev T et al. Impact of left ventricular filling properties on the benefit of exercise training in patients with advanced chronic heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2005 Jan 1; 95(1):136-40.
76. MacGowan GA, Murali S. Ventilatory and heart rate responses to exercise: better predictors of heart failure mortality than peak exercise oxygen consumption. *Circulation* 2000; 102:e182.
77. Terzi S, Dayi SU, Akbulut T, Sayar N et al. Value of left atrial function in predicting exercise capacity in heart failure with moderate to severe left ventricular systolic dysfunction. *Int Heart J* 2005 Jan; 46(1):123-31.
78. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-367.

79. Habash-Bseiso DE, Rokey R, Berger CJ, Weier AW, Chyou PH. Accuracy of noninvasive ejection fraction measurement in a large community-based clinic. *Clin Med Res* 2005;3:75-82.
80. Izumi C, Kibira S, Watanabe H, Nakagawa M et al. Validity of the right ventricular Doppler index for assessment of severity of congestive heart failure in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart Vessels* 1999; 14(5):232-9.
81. John ES. BNP or echocardiography for monitoring heart failure? *European Heart Journal* 2004; 25: 1763-1764.
82. Marwick TH, Raman SV, Carrio I, Bax JJ. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:429-439.
83. Paterson DI, O'Meara E, Chow BJ, Ukkonen H, Beanlands RS. Recent advances in cardiac imaging for patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2011;26:132-143.
84. Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies heart failure: recent advances in basic science. *Lancet* 2011;378:704-712.
85. Crimi E. Role of oxidative stress in experimental sepsis and multisystem organ dysfunction. *Free Radic Res.* 2006 Jul;40(7):665-72.
86. Farre AL, Casado S. Heart failure, redox alterations and endothelial dysfunction. *Hypertension* 2001;38:1400-5.

87. Bajcetic M, Kokic Nikolic A, Djukic M, Kosutic J, Mitrovic J, Mijalkovic D, et al. Effects of carvedilol on left ventricular function and oxidative stress in infants and children with idiopathic dilated cardiomyopathy: a 12-month, two-center, open-label study. *Clin Ther* 2008;30:702-714.
88. Kono Y, Nakamura K, Kimura H, Nishii N, Watanabe A, Banba K, et al. Elevated levels of oxidative DNA damage in serum and myocardium of patients with heart failure. *Circ J* 2006;70:1001-1005.
89. Gopal DM, Sam F. New and emerging biomarkers in left ventricular systolic dysfunction--insight into dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res* 2013;6:516-527.
90. Wattanapitayakul SK, Bauer JA. Oxidative pathways in cardiovascular disease: roles, mechanisms, and therapeutic implications. *Pharmacol Ther* 2001;89:187-206.
91. Korantzopoulos P, Galaris D, Papaioannides D, Siogas K. The possible role of oxidative stress in heart failure and the potential of antioxidant intervention. *Med Sci Monit* 2003;9:RA120-125.
92. Kohler JJ, Cucoranu I, Fields E, Green E, He S, Hoying A, Russ R, Abuin A, Johnson D, Hosseini SH, Raper CM, Lewis W. Transgenic mitochondrial superoxide dismutase and mitochondrially targeted catalase prevent antiretroviral-induced oxidative stress and cardiomyopathy. *Lab Invest*. 2009 Jul;89(7):782-90.
93. Misra HIF. The role of superoxide anion in the autooxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem* 1972;247:3170-3175.
94. Beutler E. *Red Cell Metabolism. A Manual of Biochemical Methods*. New York: Grune and Stratton, Inc, 1982.



95. Paglia DE, Valentine NW. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967;70:74–77.
96. Glatzle D, Vuilleumier JP, Weber F, Decker K. Glutathione reductase test with whole blood: A convenient procedure for the assessment of the riboflavin status in humans. *Experientia* 1974;30:665–668.
97. Okamura M. An improved method for determination of L-ascorbic acid and L-dehydroascorbic acid in blood plasma. *Clin Chim Acta* 1980;103:259-268.
98. Le CT, Hollaar L, van der Valk EJ, van der Laarse A. Buthionine sulfoximine reduces the protective capacity of myocytes to withstand peroxide-derived free radical attack. *J Mol Cell Cardiol* 1993;25:519-528.
99. Agarwal AK, Venugopalan P, Woodhouse C, de Bono D. Catecholamine levels in heart failure due to dilated cardiomyopathy and their relationship to the severity of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2000;2:261-263.
100. Belch JJ, Bridges AB, Scott N, Chopra M. Oxygen free radicals and congestive heart failure. *Br Heart J* 1991;65:245-248.
101. Amin JK, Xiao L, Pimental DR, Pagano PJ, Singh K, Sawyer DB, et al. Reactive oxygen species mediate alpha-adrenergic receptor-stimulated hypertrophy in adult rat ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:131-139.
102. Rochette L, Tatou E, Maupoil V, Zeller M, Cottin Y, Jazayeri S, et al. Atrial and vascular oxidative stress in patients with heart failure. *Cell Physiol Biochem* 2011;27:497-502.

103. Khullar M, Al-Shudiefat AA, Ludke A, Binopal G, Singal PK. Oxidative stress: a key contributor to diabetic cardiomyopathy. *Can J Physiol Pharmacol*. 2010. Mar;88(3):233-40.
104. Cai L, Kang YJ. Oxidative stress and diabetic cardiomyopathy: a brief review. *Cardiovasc Toxicol*. 2001;1(3):181-93. Review. PubMed PMID: 12213971.
105. Wold LE, Ceylan-Isik AF, Ren J. Oxidative stress and stress signaling: menace of diabetic cardiomyopathy. *Acta Pharmacol Sin*. 2005 Aug;26(8):908-17. Review.
106. Cai L, Wang Y, Zhou G, Chen T, Song Y, Li X, Kang YJ. Attenuation by metallothionein of early cardiac cell death via suppression of mitochondrial oxidative stress results in a prevention of diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Oct 17;48(8):1688-97.
107. Kajstura J, Fiordaliso F, Andreoli AM, Li B, Chimenti S, Medow MS, Limana F, Nadal-Ginard B, Leri A, Anversa P. IGF-1 overexpression inhibits the development of diabetic cardiomyopathy and angiotensin II-mediated oxidative stress. *Diabetes*. 2001 Jun;50(6):1414-24.
108. Li CJ, Zhang QM, Li MZ, Zhang JY, Yu P, Yu DM. Attenuation of myocardial apoptosis by alpha-lipoic acid through suppression of mitochondrial oxidative stress to reduce diabetic cardiomyopathy. *Chin Med J (Engl)*. 2009 Nov 5;122(21):2580-6.
109. Watanabe K, Thandavarayan RA, Gurusamy N, Zhang S, Muslin AJ, Suzuki K, Tachikawa H, Kodama M, Aizawa Y. Role of 14-3-3 protein and oxidative stress in diabetic cardiomyopathy. *Acta Physiol Hung*. 2009 Sep;96(3):277-87. Review.

110. Missihoun C, Zisa D, Shabbir A, Lin H, Lee T. Myocardial oxidative stress, osteogenic phenotype, and energy metabolism are differentially involved in the initiation and early progression of delta-sarcoglycan-null cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem.* 2009 Jan;321(1-2):45.
111. Kokic C, Nikolic A, Djukic M, Kosutic J, Mitrovic J, Mijalkovic D, Jovanovic I, Simeunovic S, Spasic MB, Samardzic R. Effects of carvedilol on left ventricular function and oxidative stress in infants and children with idiopathic dilated cardiomyopathy: a 12-month, two-center, open-label study. *Clin Ther.* 2008 Apr;30(4):702-14.
112. Ichihara S, Yamada Y, Ichihara G, Kanazawa H, Hashimoto K, Kato Y, Matsushita A, Oikawa S, Yokota M, Iwase M. Attenuation of oxidative stress and cardiac dysfunction by bisoprolol in an animal model of dilated cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Nov 10;350(1):105-13.
113. Zacks MA, Wen JJ, Vyatkina G, Bhatia V, Garg N. An overview of chagasic cardiomyopathy: pathogenic importance of oxidative stress. *An Acad Bras Cienc* 2005 Dec;77(4):695-715.
114. Demirbag R, Yilmaz R, Erel O, Gultekin U, Asci D, Elbasan Z. The relationship between potency of oxidative stress and severity of dilated cardiomyopathy. *Can J Cardiol.* 2005 Aug;21(10):851-5.
115. Wijeysondera HC, Hansen MS, Stanton E, Cropp AS, Hall C, Dhalla NS, Ghali J, Rouleau JL; PRAISE II Investigators. Neurohormones and oxidative stress in nonischemic cardiomyopathy: relationship to survival and the effect of treatment with amlodipine. *Am Heart J.* 2003 Aug;146(2):291-7.

116. Yücel D, Aydo du S, Sene M, Topkaya BC, Nebio lu S. Evidence of increased oxidative stress by simple measurements in patients with dilated cardiomyopathy. *Scand J Clin Lab Invest*. 2002;62(6):463-8.
117. Tsutamoto T, Wada A, Matsumoto T, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Matsumoto T, Yamamoto T, Horie H, Sugimoto Y, Kinoshita M. Relationship between tumor necrosis factor-alpha production and oxidative stress in the failing hearts of patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jun 15;37(8):2086-92.
118. Keith M, Geranmayegan A, Sole MJ et al. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1998 May;31(6):1352-6.
119. Castro PF, Greig D, Perez O, Moraga F et al. Relation between oxidative stress, catecholamines and impaired chronotropic response to exercise in patient with chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2003 July; 92:215-18.
120. Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, Quigg RJ et al. Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role of postsynaptic beta-adrenergic desensitization. *Circulation*. 1989 Aug;80(2):314-23.
121. Kukin ML, Kalman J, Charney RH, Levy DK, Buchholz-Varley C, Ocampo ON, Eng C. Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. *Circulation*. 1999 May 25;99(20):2645-51.
122. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301:H2181-90.

123. Bhimaraj A, Tang WH. Role of oxidative stress in disease progression in Stage B, a pre-cursor of heart failure. *Heart Fail Clin.* 2012 Jan;8(1):101-11.
124. Sawyer DB. Oxidative stress in heart failure: what are we missing? *Am J Med Sci.* 2011 Aug;342(2):120-4.
125. Radovanovic S, Savic-Radojevic A, Pljesa-Ercegovac M, Djukic T et al. Markers of oxidative damage and antioxidant enzyme activities as predictors of morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2012 Jun;18(6):493-501.
126. Amir O, Paz H, Rogowski O, Barshai M, Sagiv M, Shnizer S, Reznick AZ, Amir RE. Serum oxidative stress level correlates with clinical parameters in chronic systolic heart failure patients. *Clin Cardiol.* 2009 Apr;32(4):199-203.
127. Witman MA, McDaniel J, Fjeldstad AS, Ives SJ, Zhao J, Nativi JN, Stehlik J, Wray DW, Richardson RS. A differing role of oxidative stress in the regulation of central and peripheral hemodynamics during exercise in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012 Nov; 15;303(10):H1237-44.
128. Nagayoshi Y, Kavano H, Hokamaki J et al. Differences in oxidative stress markers based on the aetiology of heart failure: Comparasion of oxidative stress in patient with and without coronary artery disease. *Free Radical Research,* 2009 Dec; 43(12):1159-1166.

129. Richartz BM, Werner GS, Ferrari M, Figulla HR. Comparison of left ventricular systolic and diastolic function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and mild heart failure versus those with severe heart failure. *Am J Cardiol* 2002 Aug 15; 90(4):390-4.
130. Mariell Jessup, M.D and Susan Brozena M.D. *Heart Failure*. Volume 348:2007-2018 May 2003, Number 20.
131. Pahlevan I, Lonergan-Thomas H, Ande S, Burks J, Robin E. Difficult cases in heart failure: familial dilated cardiomyopathy. *Congest Heart Fail* 2001 May; 7(3):163-165.
132. Mason JW. Endomyocardial biopsy and the causes of dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:591-2.
133. Ruppert V, Meyer T, Pankuweit S, Möller E, Funck RC, Grimm W, Maisch B; German Heart Failure Network. Gene expression profiling from endomyocardial biopsy tissue allows distinction between subentities of dilated cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008 Aug; 136(2):360-369.
134. Mitrovic V, Seferovic PM, Simeunovic DS, Ristic AD et al. Haemodynamic and clinical effect of Ularitide in decompensated heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27:2823-32.
135. Bruins S, Fokkema R, Romer JWP et al. High intraindividual variation of B-type BNP and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure. *Clinical Chemistry* 2004(50); 11:2052-58.
136. Hartmut L, Mitrovic V, Seferovic PM, Simeunovic DS et al. Renal effects of ularitide in patients with decompensated heart failure. *Am Heart J* 2008; 155:1012e1-e8.

137. Nishii M, Inomata T, Takehana H, Naruke T, Yanagisawa T et al. Prognostic utility of B-type natriuretic peptide assessment in stable low-risk outpatients with nonischemic cardiomyopathy after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jun 17; 51(24):2329-35.
138. Waterson AP. Virological investigations in congestive cardiomyopathy. *Postgrad Med* 1978; 54:505–507.
139. Kitaura Y. Virological study of idiopathic cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1981; 45:279–294.
140. Orinius E. The late cardiac prognosis after Coxsackie-B infection. *Acta Med Scand* 1968; 183:235–237.
141. Levander-Lindgren M. Studies in myocarditis: IV. Late prognosis. *Cardiologia* 1965; 47:209–220.
142. Bengtsson E, Lamberger B. Five-year follow-up study of cases suggestive of acute myocarditis. *Am Heart J* 1966; 72:751–763.
143. Sainani GS, Krompotic E, Slodki SJ. Adult heart disease due to the Coxsackie virus B infection. *Medicine* 1968; 47:133–147.
144. Bergstrom K, Erickson U, Nordbring F, et al. Acute non-rheumatic myopericarditis: A follow-up study. *Scand J Infect Dis* 1970; 2:7–16.
145. Smith WG. Coxsackie B myopericarditis in adults. *Am Heart J* 1970; 80:34–46.
146. Gerzen P, Granath A, Holmgren B, Zetterquist S. Acute myocarditis: A follow-up study. *Br Heart J* 1972; 34:575–583.

147. Das SK, Brady TJ, Thrall JH, Pitt B. Cardiac function in patients with prior myocarditis. *J Nucl Med* 1980; 21:689–693.
148. Levi G, Scalvini S, Volterrani M, et al. Coxsackie virus heart disease: 15 years after. *Eur Heart J* 1988; 9:1303–1307.
149. Remes J, Helin M, Vaino P, Rautio P. Clinical outcome and left ventricular function 23 years after acute Coxsackie virus myopericarditis. *Eur Heart J* 1990; 11:182–188.
150. Giesecke J. The long-term prognosis in acute myocarditis. *Eur Heart J* 1987; 8:251–253.
151. Kandolf R, Hofschneider PH. *Viral heart disease*. Springer Semin Immunopathol 1989; 11:1–13.
152. Bowles NE, Archard LC, Olsen EGJ, Richardson PJ. Detection of Coxsackie-B-virus-specific RNA sequences in myocardial biopsy samples from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1986; 1:1120–1123.
153. Jin O, Sole MJ, Butany JW, et al. Detection of enterovirus RNA in myocardial biopsies from patients with myocarditis and cardiomyopathy using gene amplification by polymerase chain reaction. *Circulation* 1990; 82:8–16.
154. Grasso M, Arbustini E, Silini E et al. Search for coxsackievirus B3 RNA in idiopathic dilated cardiomyopathy using gene amplification by polymerase chain reaction. *Am J Cardiol* 1992; 69:658–64.



155. Keeling PJ, Jeffery S, Caforio AL et al. Similar prevalence of enteroviral genome within the myocardium from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and controls by the polymerase chain reaction. *Br Heart J* 1992; 68:554-9
156. Satoh M, Tamura G, Segawa I, Hiramori K, Satodate R Enteroviral RNA in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1994 ;15:934-9.
157. Giacca M, Severini GM, Mestroni L, et al. Low frequency of detection by nested polymerase chain reaction of enterovirus ribonucleic acid in endomyocardial tissue of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992; 24:1033–1040.
158. Ueno H, Yokota Y, Shiotani H, et al. Significance of detection of enterovirus RNA in myocardial tissues by reverse transcription-polymerase chain reaction. *Int J Cardiol* 1995; 51:157–164.
159. Why HJF, Meany BT, Richardson PJ, et al. Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 89:2582–2589.
160. Fujioka S, Kitaura Y, Ukimura A et al. Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1920-6.

## **H. SKRA ENICE**

ATII – angiotenzin II

Ca<sup>2+</sup> – kalcijum

cGMP–cikli ni guanozin monofosfat

DCM – dilatativna kardiopatija

ED– endotelna disfunkcija

EF– ejskciona frakcija leve komore

GGT – gama glutamil transferaza

GPX –Glutation peroksidaza

GSH – Glutation

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> –vodonik peroksid

HSI– hroni na sr ana insuficijencija

KO – ksantin oksidaza

LV – leva komora

MDA – malondialdehid

MV– minutni volumen

NO –azot monoksid

NOS – sintaza azot oksida

NOSIII– endotelna azot oksid sintaza

NYHA – klasifikacija SI prema Njujorškom kardiološkom društvu

O<sub>2</sub>.- – superoksidom

OH. – hidroksilni radikal

ONOO- – peroksinitrit

PGF<sub>2</sub> – Prostaglandin-F<sub>2</sub>

RAAS– renin angiotenzin aldosteron sistem

RCD – reaktivne karbonilne grupe

ROS – reaktivne kiseoni ne vrste

SI – sr ana insuficijencija

SOD – superoksid dismutaza

TFO– test fizi kim optere enjem

## BIOGRAFIJA

Dr Dejan S. Simeunovi je rođen 26.04.1970, godine u Beogradu. Studije na Medicinskom fakultetu u Beogradu započeo 1989/90 godine kao prvi u rangu od 1250 kandidata koji su te godine konkurisali, a završio 1995/96 godine sa prosečnom ocenom 9,93 i ocenom 10 na diplomskom ispitu. Tokom studija, radio je četiri semestra kao student-demonstrator za predmet histologija i bio je uključen u studentski naučno-istraživački rad na Institutu za fiziologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu. Bio je stipendista Univerziteta u Beogradu, Republičke fondacije za razvoj nauke i umetničkog podmlatka Srbije, a zatim Ministarstva za nauku i tehnologiju Republike Srbije. Za vreme redovnih studija bio je glavni i odgovorni urednik najstarijeg medicinskog studentskog časopisa na Balkanu "Medicinski Podmladak". Stručnim radovima učestvovao je na kongresima studenata medicine u zemlji i inostranstvu. Kao student bio je dobitnik nagrade za naučni rad na "1st European Medical Sciences Symposium", Atina, 1995 godine. Završio je školu ne-invazivne dijagnostike u Kragujevcu 1999 godine.

Specijalistički ispit sa odličnom ocenom položio je 26.04.2000 godine. Magistrsku tezu pod nazivom: "Srčana insuficijencija u dilatacionoj kardiomiopatiji: faktori koji utiču na dugotrajno preživljavanje" odbranio je sa odličnom ocenom 2005 godine. Zaposlen je na Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije od 2000 godine.

Kao dobitnik evropske stipendije "Hellenic Cardiological Society" 1999/2000 godine proveo je godinu dana usavršavajući se na klinici Hipokratia u Atini, Grčka. Kao dobitnik stipendije Evropskog udruženja kardiologa za 2004/2005 godinu proveo je 6 meseci na usavršavanju na Klinici za kardiologiju Univerziteta Phillips u Marburgu, Nemačka.

Učestvovao je u organizovanju mnogih naučnih sastanaka i simpozijuma, bio je sekretar časopisa "Kardiologija" 2001 godine, sekretar Kardiološke sekcije srpskog lekarskog društva 2002 godine, kao i sekretar na mnogobrojnim domaćim kongresima sa međunarodnim učesnicima. Od 1995 godine bio je saradnik na projektu Ministarstva za nauku i tehnologiju Republike Srbije "Bolesti srčanog mišića, perikarda i srčane insuficijencija: nove dijagnostičke i terapijske metode". Od 2006/2010 godine bio je saradnik na projektu 145063 «Ispitivanje etiopatogeneze bolesti srčanog mišića, perikarda i srčane insuficijencije kao osnove dijagnostike i lečenja: primena neuronskih mreža i veštačke inteligencije».

U estvovao je u mnogim multicentri nim klini kim studijama (Takeda MCC/EC201, FUSSION II, SIRIUS II, SERAPHINE. ENGAGE - AF TIMI – 48, ESETCID). Aktivno je u estvovao je u uvodjenju novih metoda u klini ku praksu: perikardioskopija i ciljana biopsija perikarda, biopsija perikarda pod kontrolom rendgena, perkutana balon perikardiotomija, PerDUCER sistem za perikardiocentezu, perikardiocenteza vodjena halo fenomenom, perkutane koronarne intervencije i angioplastika u akutnom infarktu miokarda.

Ilan je Srpskog lekarskog društva-Sekcije za kardiologiju SLD, Udruženja kardiologa Srbije, Evropskog kardiološkog društva i fellow Evropskog kardiološkog društva (FESC). Postao je Asistent za užu nau nu oblast interna medicina (kardiologija) na Medicinskom fakultetu u Beogradu u januaru 2010 godine. Bio je zamenik direktora Poliklinike Klini kog centra Srbije 2013 godine.

Autor je ukupno 137 radova objavljenih u doma im i stranim asopisima, zbornicima kongresnih apstrakata i poglavljima u udžbenicima i monografijama. Od toga je autor i koautor 19 radova publikovanih u CC/SCI listi. Autor je 23 poglavlja u udžbenicima, knjigama i monografijama, ima kao prvi autor 9 poglavlja. Nosilac je 2 rada u vode oj internacionalnoj monografiji “Pericardiology: Contemporary answers to continuing challenges”. Publikacije se odnose na bolesti sr anog miši a i perikarda, nove dijagnosti ke i terapijske procedure, uklju uju i nove tehnike za perikardnu punkciju, primenu endoskopije u bolestima perikarda, interventne procedure, ali i molekularne mehanizme u patofiziologiji bolesti perikarda i miokardnog membranskog transporta, kao i intraperikardnu terapiju.

Oženjen je, ima dvoje dece.

**Prilog 1.**

## **Izjava o autorstvu**

**Dejan Simeunovi**

Potpisani-a

broj upisa

### **Izjavljujem**

da je doktorska disertacija pod naslovom

#### **OKSIDATIVNI STRES I HEMODINAMSKI PARAMETRI KOD BOLESNIKA SA HRONI NOM SR ANOM INSUFICIJENCIJOM**

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

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Prilog 2.**

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

Ime i prezime autora Dejan Simeunovi

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada **OKSIDATIVNI STRES I HEMODINAMSKI PARAMETRI KOD BOLESNIKA SA HRONI NOM SR ANOM INSUFICIJENCIJOM**

Mentor Prof. Dr Petar M. Seferovi

**Dejan Simeunovi**

Potpisani \_\_\_\_\_

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

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

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

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

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

OKSIDATIVNI STRES I HEMODINAMSKI PARAMETRI KOD BOLESNIKA SA  
HRONIČNOM SRČANOM INSUFICIJENCIJOM

koja je moje autorsko delo.

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

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

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

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

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## H. SKRA ENICE

ATII	– angiotenzin II
Ca <sup>2+</sup>	– kalcijum
cGMP	– ciklični guanozin monofosfat
DCM	– dilatativna kardiomiopatija
ED	– endotelna disfunkcija
EF	– ejezionična frakcija leve komore
GGT	– gama glutamil transferaza
GPX	– Glutation peroksidaza
GSH	– Glutation
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	– vodonik peroksid
HSI	– hronična srčana insuficijencija
KO	– ksantin oksidaza
LV	– leva komora
MDA	– malondialdehid
MV	– minutni volumen
NO	– azot monoksid
NOS	– sintaza azot oksida
NOSIII	– endotelna azot oksid sintaza
NYHA	– klasifikacija SI prema Njujorškom kardiološkom društvu
O <sub>2</sub> ·-	– superoksidom
OH·	– hidroksilni radikal
ONOO-	– peroksinitrit
PGF <sub>2</sub>	– Prostaglandin-F <sub>2</sub>
RAAS	– renin angiotenzin aldosteron sistem
RCD	– reaktivne karbonilne grupe
ROS	– reaktivne kiseonične vrste
SI	– srčana insuficijencija
SOD	– superoksid dismutaza
TFO	– test fizičkog opterećenja



## BIOGRAFIJA

Dr Dejan S. Simeunovi je rođen 26.04.1970, godine u Beogradu. Studije na Medicinskom fakultetu u Beogradu započeo 1989/90 godine kao prvi u rangu od 1250 kandidata koji su te godine konkurisali, a završio 1995/96 godine sa prosečnom ocenom 9,93 i ocenom 10 na diplomskom ispitu. Tokom studija, radio je četiri semestra kao student-demonstrator za predmet histologija i bio je uključen u studentski naučno-istraživački rad na Institutu za fiziologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu. Bio je stipendista Univerziteta u Beogradu, Republičke fondacije za razvoj nauke i umetničkog podmlatka Srbije, a zatim Ministarstva za nauku i tehnologiju Republike Srbije. Za vreme redovnih studija bio je glavni i odgovorni urednik najstarijeg medicinskog studentskog časopisa na Balkanu "Medicinski Podmladak". Stručnim radovima učestvovao je na kongresima studenata medicine u zemlji i inostranstvu. Kao student bio je dobitnik nagrade za naučni rad na "1st European Medical Sciences Symposium", Atina, 1995 godine. Završio je školu ne-invazivne dijagnostike u Kragujevcu 1999 godine.

Specijalistički ispit sa odličnom ocenom položio je 26.04.2000 godine. Magistrsku tezu pod nazivom: "Srčana insuficijencija u dilatacionoj kardiomiopatiji: faktori koji utiču na dugotrajno preživljavanje" odbranio je sa odličnom ocenom 2005 godine. Zaposlen je na Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije od 2000 godine.

Kao dobitnik evropske stipendije "Hellenic Cardiological Society" 1999/2000 godine proveo je godinu dana usavršavajući se na klinici Hipokraton u Atini, Grčka. Kao dobitnik stipendije Evropskog udruženja kardiologa za 2004/2005 godinu proveo je 6 meseci na usavršavanju na Klinici za kardiologiju Univerziteta Phillips u Marburgu, Nemačka.

Učestvovao je u organizovanju mnogih naučnih sastanaka i simpozijuma, bio je sekretar časopisa "Kardiologija" 2001 godine, sekretar Kardiološke sekcije srpskog lekarskog društva 2002 godine, kao i sekretar na mnogobrojnim domaćim kongresima sa međunarodnim učesnicima. Od 1995 godine bio je saradnik na projektu Ministarstva za nauku i tehnologiju Republike Srbije "Bolesti srčanog mišića, perikarda i srčane insuficijencija: nove dijagnostičke i terapijske metode". Od 2006/2010 godine bio je saradnik na projektu 145063 «Ispitivanje etiopatogeneze bolesti srčanog mišića, perikarda i srčane insuficijencije kao osnove dijagnostike i lečenja: primena neuronskih mreža i veštačke inteligencije».

U estvovao je u mnogim multicentri nim klini kim studijama (Takeda MCC/EC201, FUSSION II, SIRIUS II, SERAPHINE. ENGAGE - AF TIMI – 48, ESETCID). Aktivno je u estvovao je u uvodjenju novih metoda u klini ku praksu: perikardioskopija i ciljana biopsija perikarda, biopsija perikarda pod kontrolom rendgena, perkutana balon perikardiotomija, PerDUCER sistem za perikardiocentezu, perikardiocenteza vodjena halo fenomenom, perkutane koronarne intervencije i angioplastika u akutnom infarktu miokarda.

Ilan je Srpskog lekarskog društva-Sekcije za kardiologiju SLD, Udruženja kardiologa Srbije, Evropskog kardiološkog društva i fellow Evropskog kardiološkog društva (FESC). Postao je Asistent za užu nau nu oblast interna medicina (kardiologija) na Medicinskom fakultetu u Beogradu u januaru 2010 godine. Bio je zamenik direktora Poliklinike Klini kog centra Srbije 2013 godine.

Autor je ukupno 137 radova objavljenih u doma im i stranim asopisima, zbornicima kongresnih apstrakata i poglavljima u udžbenicima i monografijama. Od toga je autor i koautor 19 radova publikovanih u CC/SCI listi. Autor je 23 poglavlja u udžbenicima, knjigama i monografijama, ima kao prvi autor 9 poglavlja. Nosilac je 2 rada u vode oj internacionalnoj monografiji “Pericardiology: Contemporary answers to continuing challenges”. Publikacije se odnose na bolesti sr anog miši a i perikarda, nove dijagnosti ke i terapijske procedure, uklju uju i nove tehnike za perikardnu punkciju, primenu endoskopije u bolestima perikarda, interventne procedure, ali i molekularne mehanizme u patofiziologiji bolesti perikarda i miokardnog membranskog transporta, kao i intraperikardnu terapiju.

Oženjen je, ima dvoje dece.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Dejan Simeunović

Potpisani-a

broj upisa

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

**OKSIDATIVNI STRES I HEMODINAMSKI PARAMETRI KOD BOLESNIKA SA  
HRONIČNOM SRČANOM INSUFICIJENCIJOM**

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

U Beogradu, 19.03.2015

Potpis doktoranda



Prilog 2.

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

Ime i prezime autora Dejan Simeunović

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada **OKSIDATIVNI STRES I HEMODINAMSKI PARAMETRI KOD  
BOLESNIKA SA HRONIČNOM SRČANOM INSUFICIJENCIJOM**

Mentor Prof. Dr Petar M. Seferović

**Dejan Simeunović**

Potpisani \_\_\_\_\_

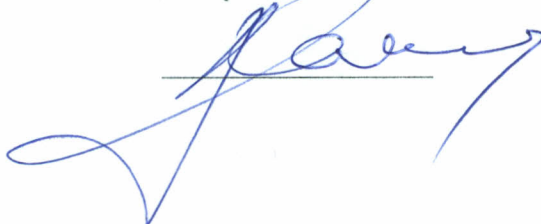
Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

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

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

U Beogradu, 19.03.2015

Potpis doktoranda



Prilog 3.

### Izjava o korišćenju

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

OKSIDATIVNI STRES I HEMODINAMSKI PARAMETRI KOD BOLESNIKA SA  
HRONIČNOM SRČANOM INSUFICIJENCIJOM

koja je moje autorsko delo.

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

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

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

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

U Beogradu, 19.03.2014<sup>r</sup>

Potpis doktoranda

