

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Novak R. Vasić

**ANALIZA PATOMORFOLOŠKIH,
PATOLOGIJSKIH I KLINIČKIH
KARAKTERISTIKA
STENOZANTNO-OKLUZIVNE I
ANEURIZMATSKE BOLESTI
INFRARENALNOG DIJELA AORTE**

Doktorska disertacija

Beograd, 2018.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Novak R. Vasić

**ANALYSIS OF PATHOMORPHOLOGICAL,
PATHOPHYSIOLOGICAL AND CLINICAL
FEATURES OF STENO-OCCLUSIVE AND
ANEURYSMAL DISEASE OF THE
INFRARENAL PART OF AORTA**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018.

MENTOR: Prof. dr Živan Maksimović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu;
Klinika za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Prof. dr Lazar Davidović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Dušan Kostić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu,
3. Puk. Prof. dr Aleksandar Tomić, profesor Medicinskog fakulteta VMA, Beograd.

DATUM ODBRANE :

Analiza patomorfoloških, patofizioloških i kliničkih karakteristika stenozantno-okluzivne i aneurizmatске bolesti infrarenalnog dijela aorte

REZIME

UVOD: Stenozantno-okluzivne promjene na aortoilijačnom segmentu (SOBA) uglavnom nastaju kao posljedica degenerativnih i inflamatornih aterosklerotskih promjena na zidu krvnog suda. U zadnje vrijeme sve je veći broj dokaza o inflamatornoj komponenti aterogeneze (Mulenix 2005; Zhongzhi, 2017). Aneurizmatска bolest aorte (ANBA) je lokalizovano trajno proširenje aorte čiji je dijametar bar 50% veći od normalnog promjera. ANBA je nedovoljno jasne etiologije. Opisani su najčešći uzroci: poremećaji vezivnog tkiva (Ehlers-Danlosov sindrom, Marfanov sindrom), degenerativni procesi, infekcija, inflamatorni arteritisi, disekcija itd (Davidović 2015; Humphrey 2012). Iako ima dosta podataka o značaju genetskih faktora koji determinišu i aterosklerozi i aneurizmatсku bolest, sve više je radova o značaju metaloproteinaza (Shapiro 1999) za nastanak i komplikacije ANBA.

CILJ RADA: Cilj rada je da se uporede imunohistohemijski parametri, patomorfološke osobnosti, klinička slika i način liječenja bolesnika sa ANBA i obolelih od SOBA radi bolje determinacije ova dva patološka stanja infrarenalnog segmenta abdominalne aorte

MATERIJAL I METODE: Sprovedene su dvije studije: retrospektivna (72 bolesnika sa ANBA i 59 bolesnika sa SOBA) i prospektivna (30 ANBA i 30 SOBA bolesnika) u UKC RS Banjaluka (Klinika za vaskularnu hirurgiju) u periodu od 3 godine (1. 4. 2010 - 1. 4. 2013). Retrospektivnom studijom su ispitivane demografske karakteristike (distribucija bolesnika po polu, životnom dobu), anamnestički podaci (klaudikacije, bolovi), faktori rizika i štetne navike (pušenje, alkoholizam), prateća oboljenja, laboratorijski nalazi (lipidni status), objektivni klinički nalaz (pulsni status), dopler indeksi i EHO ultrazvučni nalaz aorte, angiografija, metode hirurškog liječenja i rezultati neposrednog ishoda liječenja po ispitivanim grupama (ANBA i SOBA). Prospektivnom studijom su praćeni klinički (distribucija bolesnika po polu, životnoj dobi, kliničkoj slici, pulsnom statusu, dopler indeksima, kolor dupleks skenu aorte, angiografskom nalazu, diabetes mellitusu, hipertenziji, hiperlipidemiji, pušenju, alkoholizmu, sesilnom načinu života, hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća, hroničnoj renalnoj insuficijenciji, koronarnoj bolesti,

cerebrovaskularnim bolestima i vrsti operativnog zbrinjavanja) , laboratorijski (vrijednosti C-reaktivnog proteina, fibrinogena, homocisteina α 1 antitripsina), histološki (isječci zida infrarenalne aorte bojeni hemotoksilin-eozin i detektovani kristali holesterola, kalcifikacija, inflamatornog infiltrata) i imunohistohemijski parametri (koncentracije metaloproteinaza 2 i 9 (MMP-2 i MMP-9) i tkivnih inhibitora metaloproteinaza 2 i 9 (TIMP 1, TIMP 2) na 5 μ m isječcima zida abdominalne aorte složenom tehnikom reakcije antigena i monoklonskih antitijela) kod bolesnika sa ANBA i SOBA. Statistička obrada je urađena po uobičajenim metodološkim preporukama uz korištenje relevantnih statističkih standarda za parametarska i neperametarska istraživanja i korištenjem standardnog softvera za dokazivanje statističke signifikantnosti..

REZULTATI: Aneurizmataska bolest aorte je češća kod osoba muškog pola (55.45%) a SOBA kod ženskog pola ali razlike nisu statistički značajne. Prosječna starost bolesnika sa ANBA iznosi 66,78 g a sa SOBA je 62,14 % (stat. značajnost). Klinička slika ispitivanih bolesnika je bitno različita: ANBA (asimptomatska ili sa bolovima u truhu i leđima, palpabilne femoralne pulzacije, uredni doppler indeksi) i SOBA (klaudikacione i ishemične tegobe, nepalpabilne femoralne pulzacije, sniženi dopler indeksi). Pušenje, hipertenzija, cerebrovaskularna bolest se približno podjednako javlja u obe grupe bolesnika. Upotreba alkohola (70%) i nalaz diabetes mellitusa (65,38%) su značajno češći kod SOBA, a koronarna bolest se značajno češće nalazi kod ANBA bolesnika. Nema značajne razlike u nalazu hipertenzije, hiperlipidemije, hiperholesterolemije i drugih faktora rizika u ispitivanim grupama. U SOBA je značajno veća koncentracija CRP-a (prosječno 32,12 mg/L) i α 1 antitripsina (1,74 g/L) nego u ANBA (10,62 mg/h odn. 1,53 g/L). Metaloproteinaze MMP-2 su značajno učestalije kod ANBA (55,77%) nego kod SOBA (44,23%). Nisu nađene značajne razlike u vrijednostima MMP-9, TIMP 1, TIMP 2 u ispitivanim grupama. Tromboza aorte je histološki verifikovana visoko značajno češće kod ANBA (63,04%) nego kod SOBA (36,96%).

DISKUSIJA I ZAKLJUČAK: Stenoza - okluzivna bolest abdominalne aorte se manifestuje klaudikacijama, gubitkom femoralnih pulseva i progresivnom ishemijom donjih ekstremiteta i dijagnostikuje se mjerenjem Doppler indeksa i aortografijom. Ovi bolesnici imaju povišene vrijednosti CRP-a , snižene ABI, češće pate od diabetes mellitusa što sve

može ukazivati da je ovo stanje posljedica progresivnih aterosklerotskih inflamatornih promjena. Aneurizmatska bolest infrarenalne aorte dugo je asimptomatska a kasnije praćena bolovima u leđima i truhu, ima palpabilne periferne pulzacije, uredne ABI pa se otkriva najčešće slučajno EHO ultrazvučnim pregledom truha. Ovi bolesnici imaju snižene vrijednosti alfa 1 antitripsina, povišene vrijednosti MMP-2 i češće trombotične komplikacije što ukazuje da ovi agensi učestvuju u genezi aneurizmatske bolesti različito od razvoja stenozantno - okluzivne bolesti. Metode liječenja ovih bolesnika su različite: parcijalna resekcija i interpozicija sintetskog grafta (ANBA) i aorto-bifemoralna rekonstrukcija sintetskim graftom (SOBA) i praćene su zadovoljavajućim neposrednim postoperativnim rezultatima.

KLJUČNE RIJEČI: aneurizmatska bolest aorte, stenozantno – okluzivna bolest aorte, matriks metaloproteinaze, ateroskleroza

NAUČNA OBLAST: HIRURGIJA

UŽA NAUČNA OBLAST : VASKULARNA HIRURGIJA

UDK BROJ :

Analysis of pathomorphological, pathophysiological and clinical features of steno - occlusive and aneurysmal disease of the infra renal part of the aorta.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Steno-occlusive changes in the aortoiliac segment (AIOD) mainly occur due to degenerative and inflammatory atherosclerotic changes on the blood vessel wall. Lately, there has been increasing evidence suggesting the inflammatory component of atherogenesis (Mulenix 2005; Zhongzhi, 2017). Aneurysmatic aortic disease (AAA) is a localized permanent enlargement of the aorta whose diameter is at least 50% greater than the normal diameter. AAA does not have an undeniably clear etiology. The most common causes are: connective tissue disorders (Ehlers-Danlos syndrome, Marfan syndrome), degenerative processes, infections, inflammatory arteritis, dissection, etc. (Davidović 2015; Humphrey 2012). Although there is substantial data about the significance of genetic factors that determine both atherosclerosis and aneurysmal disease, more and more papers focus on the importance of metalloproteinases (Shapiro 1999) for the onset and complications of AAA.

AIM OF WORK: The aim of the paper is to compare the immunohistochemical parameters, the pathomorphological characteristics, the clinical presentation, and the method of treating the patients with AAA and patients with AIOD, for better determination of these two pathological conditions of the infrarenal segment of the abdominal aorta.

MATERIAL AND METHODS: Two studies were carried out: retrospective (72 patients with AAA and 59 patients with AIOD) and prospective (30 AAA and 30 AIOD patients) in UKC RS Banja Luka (Department of Vascular Surgery) for a period of 3 years (1.4 2010 - 1. 4. 2013). The retrospective study examined the demographic characteristics (distribution of patients by gender, age), anamnestic data (claudication, pain), risk factors and harmful habits (smoking, alcoholism), accompanying comorbidities, laboratory findings (lipid profile), objective clinical finding (pulse status), Doppler indexes and ECHO ultrasound findings of the aorta, angiography, methods of surgical treatment and results of immediate

outcome of treatment by examined groups (AAA and AIOD). The prospective study was used to monitor clinical (distribution of patients by gender, age, clinical presentation, pulse status, Doppler indexes, colored duplex scans of aorta, angiographic findings, diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, smoking, alcoholism, sedentary lifestyle, chronic obstructive pulmonary disease, chronic renal insufficiency, coronary disease, cerebrovascular diseases, and type of operative care), laboratory (values of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine α -1 antitrypsin), histologic (Hematoxylin and eosin stained sections of the infrarenal aorta and detected cholesterol crystals, calcification, inflammatory infiltrates) and immunohistochemical parameters (concentrations of metalloproteinases 2 and 9 (MMP2 and MMP9) and tissue inhibitors of metalloproteinases 2 and 9 (TIMP 1, TIMP 2) on 5 μ m sections of the abdominal aortic wall by a complex reaction technique between antigens and monoclonal antibodies) in patients with AAA and AIOD. Statistical processing was done according to the usual methodological recommendations using the relevant statistical data standards for parametric and non-parametric research and using standard software for proving statistical significance

RESULTS: Aneurysmal aortic disease is more frequent in men (55.45%) and AIOD in women, but differences are not statistically significant. The average age of patients with AAA is 66.78 y and with AIOD is 62.14% (statistical significance). The clinical presentation of the examined patients is significantly different: AAA (asymptomatic or with abdominal and back pain, palpable femoral pulses, normal Doppler indices) and AIOD (claudication and ischemic symptoms, non-palpable femoral pulsations, reduced Doppler indices). Smoking, hypertension, and cerebrovascular disease approximately equally occur in both groups of patients. The use of alcohol (70%) and the finding of diabetes mellitus (65.38%) are significantly more frequent in AIOD, and coronary disease is significantly more often found in AAA patients. There is no significant difference in the finding of hypertension, hyperlipidemia, hypercholesterolemia and other risk factors in the investigated groups. The AIOD has significantly larger concentration of CRP (32.12 mg / L average) and α -1 antitrypsin (1.74 g / L) than AAA (10.62 mg / h or 1.53 g / L). MMP2 metalloproteinases are significantly more common in AAA (55.77%) than In AIOD (44.23%). No significant differences in MMP9, TIMP1, and TIMP 2 values were found, in

the examined groups. Aortic thrombosis was histologically verified significantly more often with AAA (63.04%) than with AIOD(36.96%).

DISCUSSION AND CONCLUSION: Steno-occlusive disease of the abdominal aorta is manifested by claudication, loss of femoral pulses, and progressive ischemia of the lower extremities, and is diagnosed with Doppler index measurement and aortography. These patients have elevated values of CRP, decreased ABI, more often suffer from diabetes mellitus, which can all indicate that this condition is the consequence of progressive atherosclerotic inflammatory changes. Aneurysmal infrarenal aortic disease remains asymptomatic for long and is subsequently accompanied by pain in the back and abdomen, has palpable peripheral pulsations, normal ABI and, as such, is found most often incidentally by ECHO ultrasound examination of the abdomen. These patients have reduced values of alpha-1 antitrypsin, elevated values of MMP2 and more often thrombotic complications which indicates that these agents participate in the genesis of aneurysmal disease differently from the development of steno-occlusive disease. Treatment methods for these patients are different: partial resection and interposition of synthetic graft (AAA) and aorto-bifemoral reconstruction by synthetic graft (AIOD), both being followed with satisfactory direct postoperative results.

KEY WORDS: abdominal aortic aneurysm, steno-occlusive aortic disease, matrix metalloproteinases, atherosclerosis

SCIENTIFIC AREA: SURGERY

NARROW SCIENTIFIC FIELD: VASCULAR SURGERY

UDC NUMBER:

SADRŽAJ

I. UVOD	1
<i>I.1. ANEURIZMATSKA BOLEST AORTE (ANBA)</i>	1
<i>I.1.1. Definicija</i>	1
<i>I.1.2. Istorijat</i>	1
<i>I.1.3. Anatomija abdominalne aorte</i>	3
<i>I.1.4. Histološka građa abdominalne aorte</i>	4
<i>I.1.5. Hemodinamika (fiziologija i patofiziologija) protoka</i>	6
<i>I.1.6. Epidemiologija</i>	11
<i>I.1.7. Riziko faktori</i>	11
<i>I.1.8. Etiologija</i>	12
<i>I.1.9. Značaj biohemijskih parametara u nastanku aneurizmi</i>	13
<i>I.1.10. Klinička slika</i>	18
<i>I.1.11. Dijagnoza</i>	19
<i>I.1.12. Liječenje</i>	22
<i>I.2. STENOZANTNO - OKLUZIVNA BOLEST AORTE (SOBA)</i>	25
<i>I.2.1 Istorijat</i>	25
<i>I.2.2. Ateroskleroza - definicija</i>	26
<i>I.2.3. Riziko faktori</i>	27
<i>I.2.4. Patogeneza ateroskleroze</i>	30
<i>I.2.5. Uloga endotelnog oštećenja</i>	31

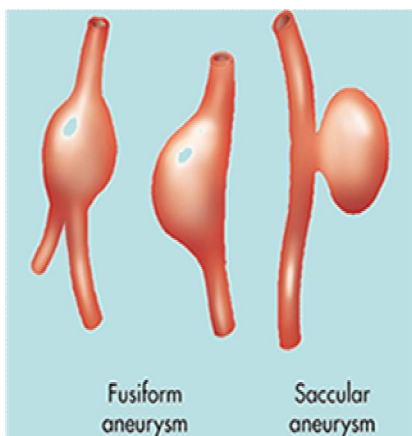
<i>I.2.6. Uloga upale u patogenezi ateroskleroze</i>	31
<i>I.2.7. Uloga lipida u nastanku ateroskleroze</i>	33
<i>I.2.8. Uloga glatkomišićnih ćelija u nastanku ateroskleroze</i>	33
<i>I.2.9. Ostali faktori u stvaranju ateroskleroze</i>	34
<i>I.2.10. Simptomi stenozantno-okluzivne bolesti aorte (SOBA)</i>	35
<i>I.2.11. Tipovi bolesti</i>	36
<i>I.2.12. TASC klasifikacija</i>	38
<i>I.2.13. Kolateralna cirkulacija</i>	41
<i>I.2.14. Dijagnoza</i>	46
<i>I.2.15. Tretman</i>	50
II. RADNA HIPOTEZA	55
III. CILJ ISTRAŽIVANJA	56
IV. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA	57
V. REZULTATI	69
VI. DISKUSIJA	131
VII. ZAKLJUČCI	154
VIII.LITERATURA	157

I. UVOD

I.1. ANEURIZMATSKA BOLEST AORTE (ANBA)

I.1.1. DEFINICIJA

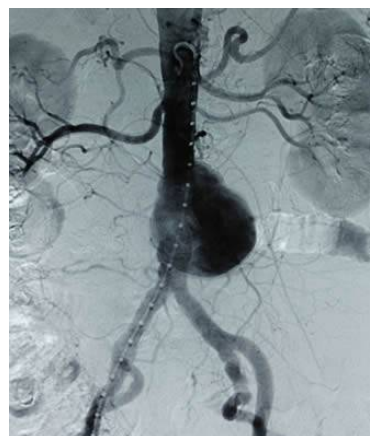
Naziv aneurizma dolazi iz grčkog jezika a znači proširenje. Aneurizma predstavlja lokalizovano, trajno proširenje dijametra krvnog suda za najmanje 50% u odnosu na normalan promjer krvnog suda i po tome se razlikuje od ektazije koja takođe predstavlja lokalizovano i trajno proširenje dijametra krvnog suda ali za manje od 50% normalnog promjera krvnog suda. Za razliku od toga ukoliko postoji difuzno proširenje više arterijskih segmenata u organizmu za više od polovine njihovog normalnog promjera ta pojava se naziva arteriomegalija¹.



Slika 1. Shematski prikaz fuziformne i sakularne aneurizme



Slika 2. Angiogram fuziformne aneurizme



Slika 3. Angiogram sakularne aneurizme

I.1.2. ISTORIJA

Pulsirajuća tvorba kod koje postoji velika opasnost od puknuća spominje se u Ebersovom papirusu 1550 godina prije Hrista². Galen dva vijeka prije Hrista opisuje pulsirajući otok koji nestaje prilikom pritiska. Prvi detaljan anatomsko-patološki opis aneurizme trbušne aorte potiče iz XVI vijeka od flamanskog ljekara i anatora Andreea Vezalijusa³. Prvo uspješno proksimalno podvezivanje aneurizme trbušne aorte je izveo

Matas⁴ 1923 godine, nekih 106 godina nakon prvobitne Cooper-ove operacije a radilo se o mladom pacijentu sifilitičaru koji je imao aneurizmu trbušne aorte udruženu sa aneurizmom obe zajedničke ilijačne arterije a umro je skoro 18 mjeseci postoperativno od masivne plućne hemoragije⁵. Autopsija koja je kasnije rađena je pokazala da nije došlo do potpune obliteracije lumena aorte. Dvije godine kasnije 1925, Brooks je objavio prvu uspješnu totalnu proksimalnu ligaciju velike aneurizme bifurkacije trbušne aorte. U martu 1951 godine Dubost i njegov tim u Parizu su izveli prvu potpuno uspješnu resekciju aneurizme trbušne aorte uz restauraciju protoka upotrebom homografta ekstraperitonealnim pristupom⁶. U aprilu 1953 godine Bahnson objavljuje prvi slučaj bolesnika operisanog zbog rupturirane aneurizme trbušne aorte⁷. Novi revolucionaran napredak u liječenju aneurizmi aorte uvodi argentinski hirurrg Huan Parodi 7. septembra 1990 godine upotrebom stent grafta dizajniranog od strane Hulija Palmaza kada je prvi put uspješno izveden endovaskularni tretman aneurizme trbušne aorte (EVAR – endovascular aneurysm repair)⁸.



Slika 4. Andreas Vesalius



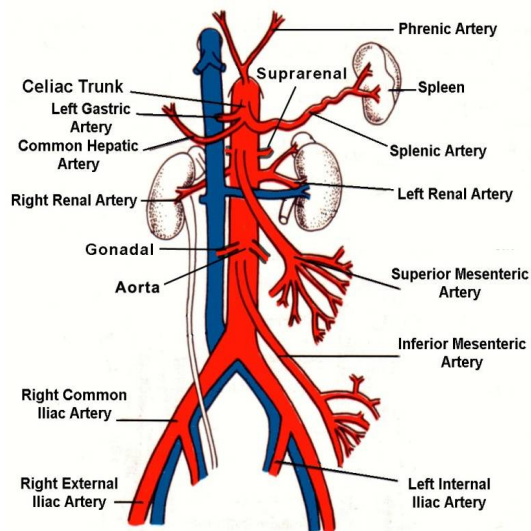
Slika 5. Huan Parodi



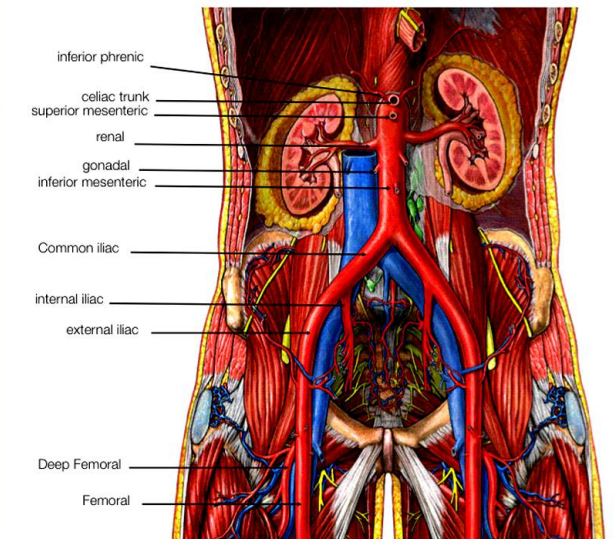
Slika 6. Charles Dubost

1.1.3. ANATOMIJA ABDOMINALNE AORTE

Trbušna aorta (aorta abdominalis)⁹ pruža se od aornog otvora dijafragme, koji leži u visini XII grudnog pršljena gdje nastavlja grudnu aortu, lijevim bokom kičmenog stuba do donje ivice četvrtog slabinskog pršljena gdje se završava bifurkacijom, dijeleći se na dvije završne grane: desnu i lijevu zajedničku bedrenu arteriju (a. iliaca communis dextra et sinistra) (Slika 7). Trbušna aorta dalje daje parijetalne i visceralne bočne grane. Obje grupe bočnih grana se prema broju dijele na parne i neparne. Parne parijetalne grane su: donja prečazna arterija (a. phrenica inferior), i četiri slabinske arterije (aa. lumbales), dok je neparna parijetalna grana središnja krsna arterija (a. sacralis mediana). Parne visceralne grane su namijenjene parnim trbušnim organima i polnim žlijezdama: a. renalis, a. suprarenalis i a. testicularis (kod muškog pola), odnosno a. ovarica (kod ženskog pola). Neparne visceralne grane su: truncus coeliacus, a. mesenterica superior i a. mesenterica inferior. Celijačno arterijsko stablo (truncus coeliacus) se poslije veoma kratkog puta dijeli na tri završne grane (a. gastrica sinistra, a. hepatica communis, a. lienalis) koje vaskularizuju želudac, duodenum, jetru, žučnu kesicu, slezinu i veći dio pankreasa. Gornja mezenterična arterija (a. mesenterica superior) svojim desnim bočnim granama ishranjuje desnu polovinu debelog crijeva, a lijevim granama mezenterijalno tanko crijevo (jejunum i ileum). Donja crijevna arterija (a. mesenterica inferior) vaskularizuje lijevu polovinu debelog crijeva i dio rektuma. Trbušna aorta kroz retroperitonealni prostor ide paralelno sa donjom šupljom venom, koja se nalazi desno od nje. Kako se spušta prema udovima aorta postaje sve manja u prečniku, jer se od nje odvajaju njene velike bočne grane (celijačno stablo, gornja mezenterična arterija, lijeva i desna bubrežna arterija, i donja mezenterična arterija). U predjelu XI rebra, ona je prečnika oko 25 mm, iznad odvajanja bubrežnih arterija, 22 mm, ispod bubrega, 20 mm, i na račvanju na ilijačne arterije 19 mm.



Slika 7. Anatomija abdominalne aorte (shematski prikaz)



Slika 8. Anatomija abdominalne aorte

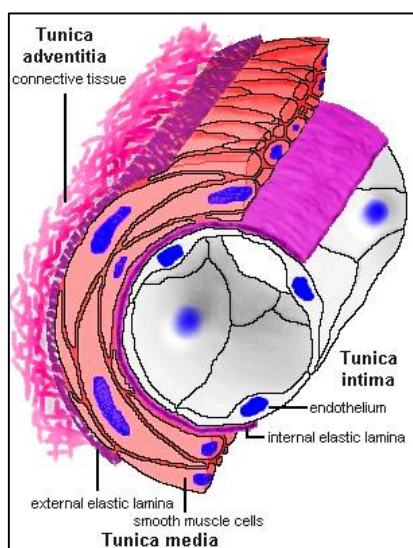
1.1.4. HISTOLOŠKA GRAĐA ABDOMINALNE AORTE

Abdominalna aorta pripada grupi najvećih arterija organizma. One se nazivaju arterije“ elastičnog tipa“ jer sadrže velike količine elastičnih vlakana u svojim zidovima. Glavna funkcija elastičnih vlakana u ovim arterijama je da održavaju prenos pulsog talasa i krvni pritisak na određenom nivou i za vrijeme srčanih dijastola. Kao i kod svih ostalih arterija, zid aorte se sastoji od 3 dobro razvijena omotača: tunica intima, tunica media i tunica adventitia¹⁰.

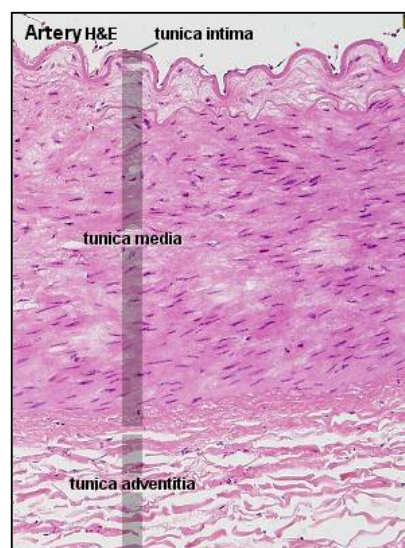
1. Tunica intima aorte je omotač debljine oko 100 mikrometara. Sastoji se od endotela, subendotelno vezivnog tkiva i unutrašnje elastične membrane. Endotel se sastoji od jednog sloja tipičnih spljoštenih ćelija sa jedrom koje prominira u lumen suda. Bazalni dio endotelnih ćelija posjeduje male produžetke koji prolaze kroz subendotelno vezivno tkivo. Subendotelno tkivo sadrži vezivne ćelije (fibroblaste, makrofage), kolagena i elastična vlakna, kao i glatke mišićne ćelije. Unutrašnja elastična membrana koja odvaja intimu od medije slična je ostalim vlaknima koja je slijede pa se zbog toga ne izdvaja jasno kao posebna elastična lamina kao što je slučaj u arterijama mišićnog tipa.

2. Tunica media aorte čini najveći dio ukupnog zida arterije (oko 500 mikrometara). Ona se sastoji od koncentrično raspoređenih, fenestriranih elastičnih lamina debljine nekoliko mikrometara. Broj ovih lamina varira sa godinama. Sa starošću raste i njihova debljina. U intersticijumu između elastičnih lamina, u amorfnoj međucelijskoj masi nalaze se glatke mišićne ćelije i fina kolagena i elastična vlakna oko njih koje skupa grade lamelarne jedinice. Broj ovih jedinica je u funkciji tenzije arterijskog zida. Ovaj odnos je dobro očuvan u svih sisara osim kod čovjeka čija aorta sadrži manji broj ovih jedinica od očekivanog, imajući u vidu opterećenja koja nosi. Ova zanimljiva činjenica može biti jedan od razloga što je aneurizma abdominalne aorte relativno česta kod čovjeka.

3. Tunica adventitia elastičnih arterija pa i aorte je veoma tanka. Sastoji se od vezivnog tkiva sa kolagenim i elastičnim vlaknima koja su raspoređena u spiralnom i longitudinalnom pravcu. Takođe sadrži male krvne sudove, vasa vasorum, zatim mijelinska i amijelinska nervna vlakna i limfne sudove. Posebno izražena spoljašnja elastična membrana se ne uočava.



Slika 9. Histološka građa aorte (shematski prikaz)



Slika 10. Histološka građa aorte (mikroskopski prikaz)

1.1.5. HEMODINAMIKA (FIZIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA) PROTOKA

1.1.5.1. HEMODINAMIKA

Naučna disciplina koja proučava mehanizme ili odnose između pritiska, viskoznosti krvi, vaskularnog otpora protoku i količinu protoka krvi u kardiovaskularnom sistemu naziva se hemodinamika cirkulacije krvi. Najvažnija karakteristika cirkulacije je da se ona odvija u neprekinutom, zatvorenom krugu. To praktično znači da količina krvi koju srce izbacila za vrijeme sistole mora proći kroz sve dijelove cirkulacionog sistema. Budući da krv kao i svaka druga tečnost posjeduje određene fizičke osobine to se i kretanje krvi odvija po određenim fizičkim principima-principima hemodinamike.

Protjecanje krvi kroz krvne sudove u potpunosti određuju dva faktora¹¹:

1. razlika pritiska između dva kraja krvnog suda, što je sila koja protiskuje krv kroz krvni sud
2. otežavanje protjecanja krvi kroz krvni sud, što nazivamo vaskularni otpor

Protok krvi kroz krvni sud može se izračunati slijedećom formulom koja predstavlja najvažniji od svih odnosa koje treba shvatiti da bi se razumjela hemodinamika cirkulacije:

$$Q = \Delta P / R$$

gdje je:

Q= protok krvi

ΔP ($P_1 - P_2$) = razlika pritiska između dva kraja krvnog suda

R= otpor

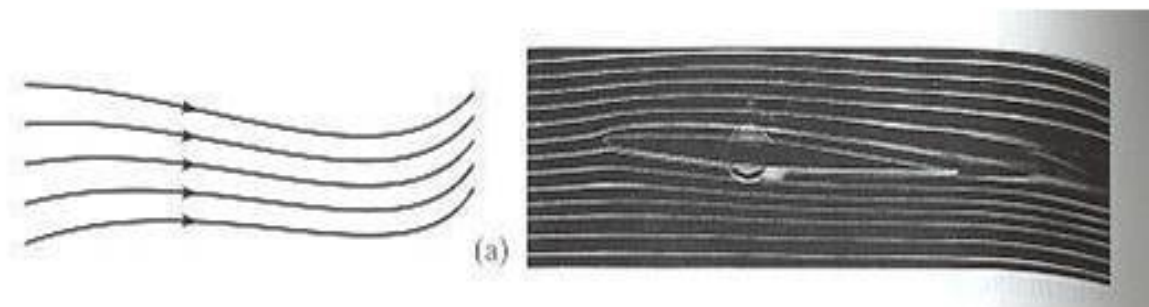
Ovdje treba posebno istaknuti da veličinu protoka ne određuje apsolutni pritisak u krvnom sudu nego razlika pritisaka između dva kraja krvnog suda. To praktično znači da kada bi pritisak na oba kraja krvnog suda iznosio 100 mm Hg pa ne bi postojala razlika

između dva kraja, onda ne bi ni bilo toka usprkos tome što postoji pritisak od oko 100 mm Hg.

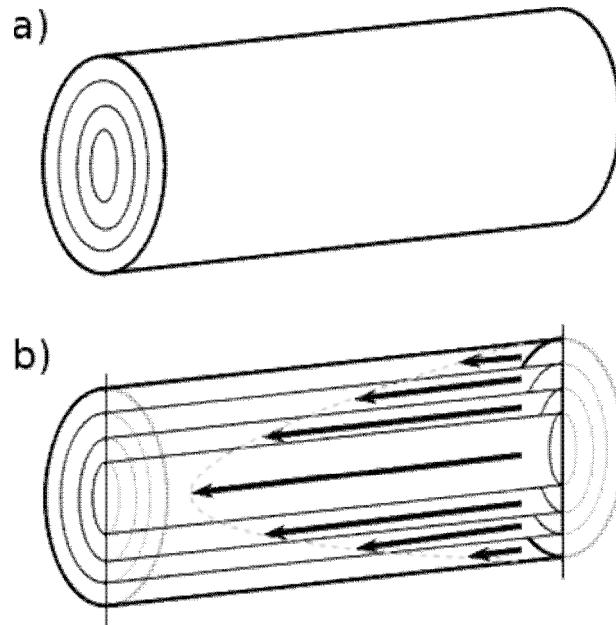
Protok krvi predstavlja količinu krvi koja prođe kroz zadanu tačku u danom vremenskom periodu. On se obično izražava u mililitrima ili litrima na minutu ali se može izraziti i u mililitrima na sekundu. Ukupan protok krvi kroz cirkulaciju odrasla čovjeka u mirovanju iznosi oko 5000 ml u minuti i to nazivamo minutni volumen srca jer je to količina krvi koju izbací srce u tom vremenskom periodu.

1.1.5.2. LAMINARAN TOK KRVI

Kada krv teče kroz dugačke krvne sudove glatkih zidova, ona to čini laminarno (slojevito) ili kretanjem u obliku ravnih koncentričnih strujnih slojeva pri čemu svaki sloj krvi ostaje na jednakoj udaljenosti od zida krvnog suda. Ovakva vrsta kretanja koja je nečujna naziva se laminarni tok krvi i odvija se do određene kritične brzine¹². Kada je tok laminaran, brzina toka u sredini krvnog suda je mnogo veća nego u dijelovima prema spoljašnjim krajevima. Ova pojava se zove parabolični profil brzine toka krvi.



Slika 11. Laminaran tok krvi



Slika 12. Parabolični profil brzine kod laminarnog toka

1.1.5.3. TURBULENTAN TOK KRVI

Kada veličina toka krvi postane suviše velika, ili kada krv prolazi pored neke prepreke u krvnom sudu, ili naglo skreće, ili prelazi preko hrapave površine, onda tok može preći iz laminarnog u turbulentan¹³. Turbulentan tok znači da krv, osim što teče duž krvnog suda, teče i popreko stvarajući obično pri tome vrtložne struje. Kada postoje vrtložne struje, otpor toku krvi je mnogo veći nego pri laminarnom toku, jer vrtložne struje jako povećavaju ukupno trenje u krvnom sudu. Tendencija ka turbulentnom toku raste upravno srazmjerno brzini toka krvi i poluprečniku krvnog suda a obrnuto srazmjerno viskoznosti krvi podijeljenoj s gustoćom krvi. To se može izraziti ovom jednačinom:

$$Re = vd\rho / \eta$$

u kojoj je:

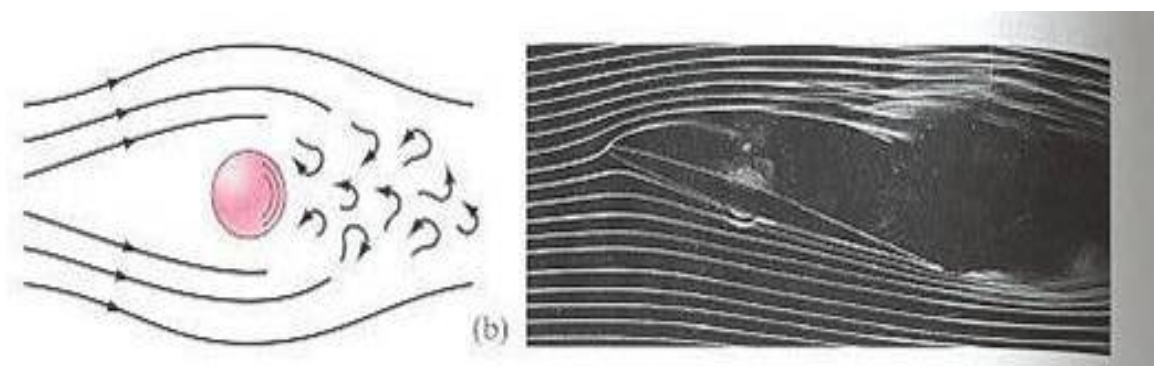
Re =Reynoldsov broj (mjera tendencije za nastajanje turbulencije)

v =brzina toka krvi m/s

d =poluprečnik lumena krvnog suda

η =viskoznost

ρ =gustoća



Slika 13. Turbulentan tok krvi

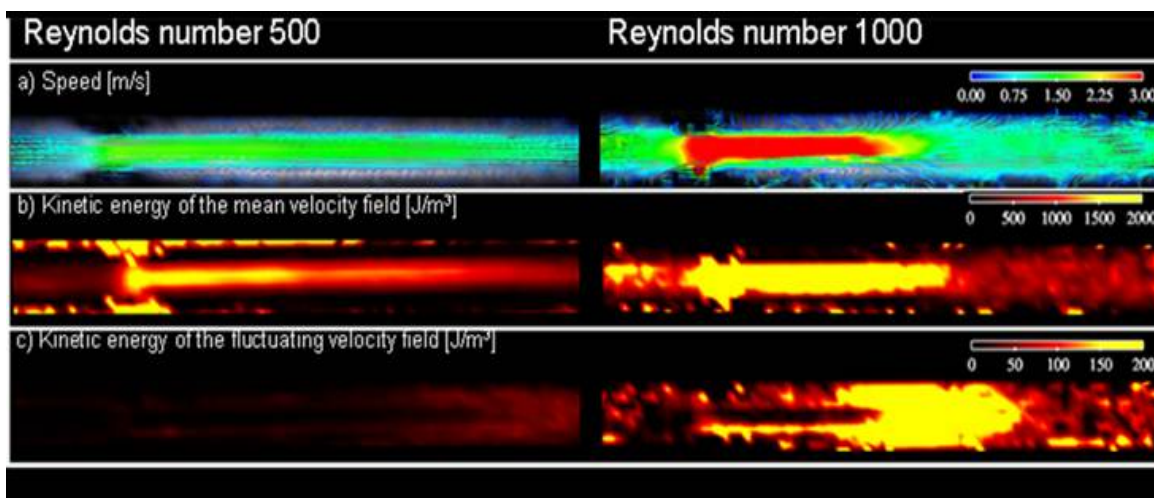
1.1.5.4. REYNOLDSOV BROJ

Kada Reynoldsov broj poraste iznad 200 do 400 nastaje turbulentan tok na mjestu grananja krvnih sudova, koji će nestati ili preći u laminaran tok u pravim dijelovima krvnog suda. Kada Reynoldsov broj poraste na vrijednost 2000 turbulencija će najvjerojatnije nastati i u pravim i glatkim dijelovima krvnog suda. Reynoldsov broj za tok u vaskularnom sistemu je iznad 200 do 400 u velikim arterijama, a rezultat toga je da normalno postoji znatna turbulentnost toka na mjestima na kojima se ovi krvni sudovi granaju. U proksimalnoj aorti Reynoldsov broj može porasti čak na nekoliko hiljada u vrijeme brze faze pumpanja krvi iz ventrikula, što uzrokuje izrazitu turbulenciju u proksimalnoj aorti gdje postoje mnogi uslovi što pogoduju turbulenciji¹⁴:

1. velika brzina toka krvi
2. pulsativan tok
3. nagle promjene promjera krvnog suda
4. veliki promjer krvnog suda.

U uskim krvnim sudovima Rejnoldsov broj nije nikad tako velik da bi nastala turbulencija.

U svakom je segmentu cirkulacije brzina tok krvi obrnuto srazmjerna površini poprečnog presjeka tako da u aorti čija je površina poprečnog presjeka $2,5 \text{ cm}^2$ srednja brzina kod čovjeka koji miruje iznosi 33 cm u sekundi. U kapilarima pak čija ukupna površina poprečnih presjeka iznosi 2500 cm^2 brzina iznosi samo $1/1000$ od one u aorti tj. $0,3 \text{ mm}$ u sekundi.



Slika 14. Rejnoldsov broj

1.1.6. EPIDEMIOLOGIJA

Predilekciono mjesto za nastanak aneurizmi na trbušnoj aorti predstavlja infrarenalna aorta i tu je lokalizovano 95% aneurizmi dok se u suprarenalnom segmentu javljaju u svega 5% slučajeva. S hirurškog aspekta, ovo ima veliki značaj s obzirom da je infrarenalni segment aorte dostupniji i lakši za operativno liječenje. Incidenca iznosi 5-7% za životnu dob iznad 60 godina a 75% aneurizmi se sreće iznad 60 godina sa predominacijom muškog pola koja se kreće od 3:1 u životnoj dobi od 85-90 godina, do 11:1 u životnoj dobi od 60-64 godine. Epidemiološki podaci iz SAD-a govore da se u posljednje vrijeme u Sjedinjenim Američkim Državama godišnje otkrije 150.000 novih slučajeva aneurizmi trbušne aorte, dok podaci iz 2001. godine pokazuju da je prosječna životna dob operisanog bolesnika zbog aneurizme trbušne aorte 72 godine^{36,37}. Prirodni tok bolesti vodi ka komplikacijama (pritisk na okolne strukture, tromboza, distalna embolizacija, ruptura) koje su praćene značajnim morbiditetom, invaliditetom i mortalitetom, te zbog toga aneurizme trbušne aorte imaju veliki medicinski i socio-ekonomski značaj.

1.1.7. RIZIKO FAKTORI

Glavni faktori rizika za nastanak aneurizmi trbušne aorte uključuju:

1. pušenje
2. pozitivna porodična anamneza
3. ateroskleroza
4. hipertenzija
5. hronična opstruktivna bolest pluća
6. starija životna dob
7. muški pol

Tabela 1. Faktori rizika za nastanak , uvećanje i rupturu aneurizme abdominalne aorte³⁸

Obilježje	Riziko faktori
Nastanak AAA	<ul style="list-style-type: none">- Pušenje- Hiperholesterolemija- Hipertenzija- Muški pol- Pozitivna porodična anamneza
Uvećanje AAA	<ul style="list-style-type: none">- Starija životna dob- Teška srčana slabost- Prethodni moždani udar- Pušenje- Prethodna transplatacija srca ili bubrega
Ruptura AAA	<ul style="list-style-type: none">- Ženski pol- ↓FEV₁- Velik inicijalni dijametar AAA- Povišen srednji arterijski pritisak- Nastavak pušenja- Prethodna transplatacija srca ili bubrega- Poremećen odnos, kritične tenzije („wall stress“) u zidu AAA i snage zida

1.1.8. ETIOLOGIJA

Danas u svijetu postoje brojne klasifikacije aneurizmi prema uzroku a sve one su nastale kao posljedica pokušaja da se formira jedinstvena i opšte prihvaćena podjela. Prema aktuelnoj klasifikaciji aneurizmatске bolesti koju su donijeli Internacionalno udruženje za kardiovaskularnu hirurgiju-Potkomitet za predložene standarde za arterijske aneurizme (International Society of Cardiovascular Surgery-Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms) uzroci aneurizmi su slijedeći³⁹:

Tabela 2. Etiološka klasifikacija arterijskih aneurizmi

Primarni defekti vezivnog tkiva	<ul style="list-style-type: none"> - Marfanov sindrom - Ehlers-Danlosov sindrom
Mješoviti	<ul style="list-style-type: none"> - Fokalna medijalna agenezija - Tuberozna skleroza - Turnerov sindrom - Menkesov sindrom
Mehanički (hemodinamski)	<ul style="list-style-type: none"> - Poststenotičke - Arteriovenske fistule i postamputacione
Pseudoaneurizme	<ul style="list-style-type: none"> - Traumatske - Disekcije - Posljedice pankreatitisa - Anastomotičke
Posljedice arteritisa	<ul style="list-style-type: none"> - Takayasu arteritis - Arteritis džinovskih ćelija - Sistemski lupus eritematodes - Bechet-ov sindrom - Kawasaki arteritis
Infektivne (mikotičke)	<ul style="list-style-type: none"> - Bakterijske - Gljivične - Sifilitične
Uzrokovane trudnoćom	
Degenerativne	<ul style="list-style-type: none"> - Nespecifične (istorijski zvane „arteriosklerotske“) - Inflamatorne
Disfunkcija grafta	

1.1.9. ZNAČAJ BIOHEMIJSKIH PARAMETARA U NASTANKU ANEURIZMI

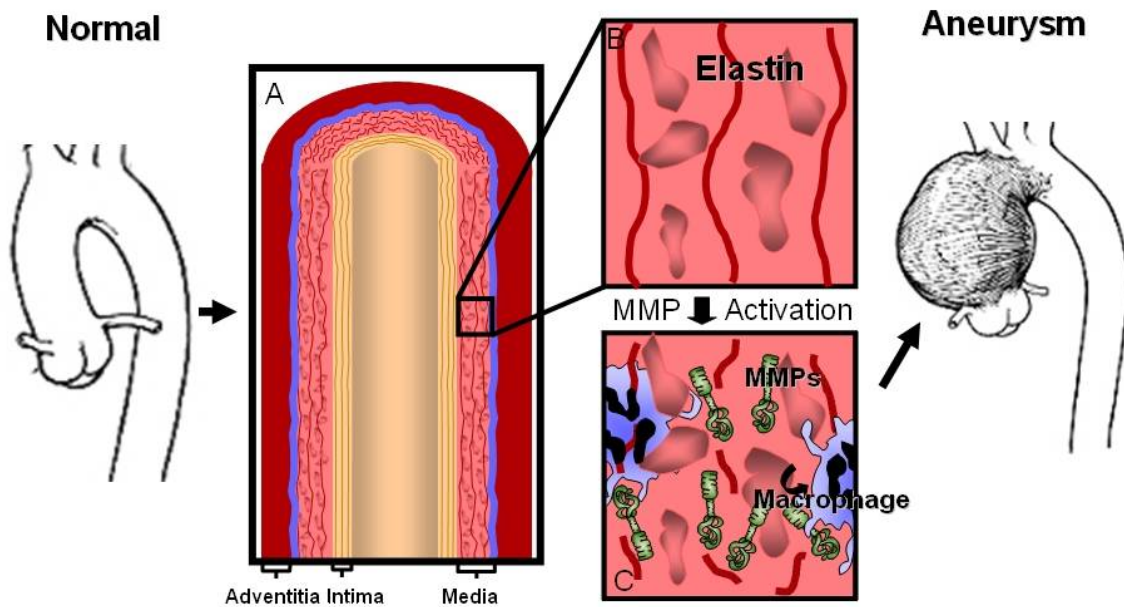
Posljednjih godina u svijetu je sve više radova koji ukazuju da je u osnovi aneurizmatске bolesti nekakav genetski poremećaj. Tako je Powel 1992 godine utvrdio da se radi o polimorfizmu drugog gena na dugom kraku XVI-og hromozoma što uzrokuje proces elastolize^{40,41}. Kod bolesnika sa aneurizmatском u odnosu na bolesnike sa aorto-ilijačnom okluzivnom bolešću vrijednost enzima elastaza koje dovode do elastolize je

drastično povećana. Elastin, kao dio elastičnih vlakana zajedno sa glatkim mišićnim ćelijama u mediji gradi lamele. Od broja tih lamela direktno zavisi snaga aortnog zida. Broj tih lamela je veći kod sisara nego kod čovjeka, pa je čovjek jedini sisar koji obolijeva od aneurizmatičke bolesti. Cohen je pak prvi utvrdio da kod bolesnika sa aneurizmatičkom u odnosu na one sa aorto-ilijačnom okluzivnom bolešću postoji potpuno različit odnos elastaze i njenog inhibitora α_1 antitripsina. Kod bolesnika sa aneurizmom trbušne aorte vrijednost elastaze je drastično veća nego kod onih koji imaju aorto-ilijačnu okluzivnu bolest. Elastoliza je gotovo ireverzibilan proces jer je reparacija elastina veoma limitirana^{42,43}. Ona se spontano dešava kod svih osoba starijih od 65 godina i to je jedan od razloga zašto su aneurizme češće u starijoj životnoj dobi.

1.1.9.1. ZNAČAJ METALOPROTEINAZA U NASTANKU ANEURIZMI

Još veći značaj se pridaje metaloproteinazama⁴⁴. Ovi enzimi su drastično povišeni kod bolesnika sa aneurizmom trbušne aorte a posebno u momentu rupture da bi poslije rupture iščezli iz krvi. Ukoliko se metaloproteinaze daju životinjama koje normalno ne obolijevaju od aneurizmatičke bolesti te životinje će je dobiti. Vanćelijski matriks (od engl. extracellular matrix, ECM) predstavlja kompleksnu mrežu strukturalnih i funkcionalnih makromolekula koje imaju važnu ulogu u morfogenezi organa i tkiva te u održavanju ćelijske i tkivne strukture i funkcije. Međutim, osim utjecaja vanćelijskog matriksa na fiziološke procese, sve se više pojavljuju i pokazatelji o njegovoj ulozi tokom patoloških stanja, posebno prilikom odgovora domaćina na infekcije. Matriks metaloproteinaze (MMP) predstavljaju porodicu strukturalno sličnih proteinaza koje razgrađuju vanćelijski matriks⁴⁷. Do sada je otkriveno više od 20 MMP. One se dijele na osnovi specifičnosti njihovog supstrata i funkcije na želatinaze (MMP-2, MMP-9), kolagenaze (MMP-1, MMP-8, MMP-13), stromelizine (MMP-3, MMP-10), membranske vrste MMP (MT-MMP, MT1-MMP, MT1-MMP-3), te druge kao što su matrilizin (MMP-7), stromelizin 3 (MMP-11) i metaloelastaze (MMP-12). Proizvodnja i aktivnost MMP je visoko regulisana, osim neutrofilne kolagenaze i želatinaze B koje su smještene u sekundarnim i tercijarnim granulama da bi se mogle brzo osloboditi. U normalnim okolnostima tkiva ne pohranjuju MMP i njihova konstitutivna ekspresija je minimalna. Ekspresija MMP je regulisana faktorima rasta,

citokinima, hemijskim agensima, fizikalnim stresom i vanćelijskim matriksom. MMP secerniraju različite vrste ćelija u inaktivnoj formi, a proteolitička im je aktivnost u tkivima regulisana enzimskom aktivacijom i inhibicijom⁴⁸. Budući da imaju sposobnost katalizirati degradaciju strukturnih proteina ECM, pretpostavlja se da je njihova glavna uloga u fiziološkom remodelovanju tkiva za vrijeme razvoja, rasta, uterinog ciklusa, postpartalne involucije i reparacije povreda. Nekontrolisana ekspresija MMP može uzrokovati oštećenja tkiva i dovesti do razvoja brojnih destruktivnih bolesti, kao što su artritis, ruptura aterosklerotskog plaka, aneurizma aorte i progresija tumora. Isto tako MMP se povezuju s različitim plućnim bolestima, uključujući astmu, HOBP, ARDS i pleuritis. Vjeruje se da MMP imaju važnu ulogu u patogenezi akutnih i hroničnih destruktivnih bolesti preko degradacije ECM⁵¹. Neravnoteža između ekspresije i inhibicije MMP generiše destrukciju tkiva ili abnormalnu reparaciju. Bazalna membrana je poseban oblik ECM-a. Pojedine MMP, kao što su želatinaze (MMP-2, MMP-9) imaju sposobnost prekida kolagena, odnosno degradacije struktura bazalne membrane jer posjeduju supstrat koji je specifičan za kolagen tip IV. Prekidanje vanćelijskog matriksa može dodatno utjecati na strukturnu nestabilnost. Ćelije u kontaktu s intaktnim ECM normalno funkcionišu. Međutim, kontakt s promijenjenim ili prekinutim ECM trigerira brojne patofiziološke signale koji rezultuju različitim ćelijskim odgovorima. MMP mogu cijepati različite proteine koji ne pripadaju ECM-u generišući biološke procese. Isto tako, MMP imaju sposobnost oslobađati različite bioaktivne molekule s površine ćelije, kao što su TNF- α , L-selektin, IL-6 i druge. Na taj način MMP mogu biti uključene u kontrolu ćelijske smrti, infekcije i angiogeneze. Najvažniji nespecifični inhibitor MMP je α 2-makroglobulin. In vivo MMP se inaktivišu uglavnom preko tkivnih inhibitora (TIMP) koji se vežu s visokim afinitetom na katalitičko mjesto MMP. Do sada su otkrivena četiri homologna TIMP-a (TIMP1-TIMP4). TIMP proizvode različite vrste ćelija, kao što su makrofagi, fibroblasti i polimorfonukleari⁵².



Slika 15. Značaj metaloproteinaza u nastanku aneurizme

1.1.9.2. ULOGA TKIVNIH INHIBITORA MATRIKS METALOPROTEINAZA (TIMP)

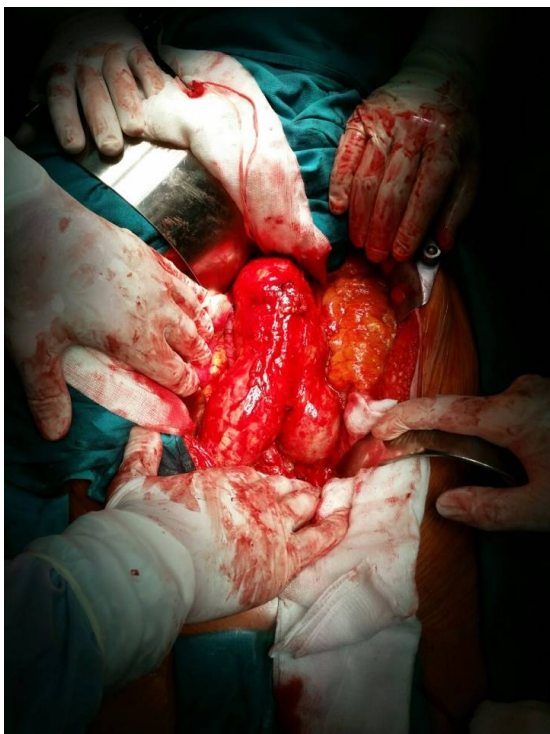
Aneurizme trbušne aorte se karakterišu znacima hronične lokalne upale aortnog zida, smanjenjem broja glatkih mišićnih ćelija medije aortnog zida i fragmentacijom ekstracelularnog matriksa aorte na mjestu aneurizme. Studije na razini mRNK i proteina su pokazale povećanje lokalne ekspresije proinflamatornih citokina i MMP kao i neravnotežu između MMP ekspresije i ekspresije njihovih prirodnih inhibitora. Čini se da tip MMP koji je prisutan u mediji aortnog zida diktira razvoj aneurizme. Alternativno, različite MMP su prisutne u različitim fazama razvoja aneurizme. Tako je MMP2 prisutna u visokim koncentracijama u malim aneurizmama, dok se MMP9 može naći u srednjim i velikim aneurizmama kao i kod rupture. Nedavne studije su pokazale da se nivo MMP9 može smanjiti nakon isključenja aneurizme iz cirkulacije. Cilj razvoja inhibitora MMP je stabilizacija aneurizmske bolesti i sprečavanje daljeg širenja, čime se odgađa ili eliminiše potreba za operativnim liječenjem. Do danas, međutim nema specifičnog inhibitora MMP ,

međutim postoje inhibitori koji inhibiraju sve ili većinu MMP nespecifično. Jedan od nespecifičnih inhibitora je doksiciklin. Doksiciklin inhibira MMP sličnim mehanizmom kao i endogeni inhibitori MMP. Prall i saradnici su pokazali da doksiciklin inhibira aktivnost MMP u dozama (100 mg/kg) a to su doze mnoge veće nego one potrebne za antimikrobnu aktivnost. Ista studija je pokazala da doksiciklin ima maksimalni inhibitorski efekat na MMP-2 i MMP-9⁷¹. Pyo i saradnici su pokazali da je u aortama miševa koji su primali doksiciklin promjer AAA manji nego u miševa koji nisu primali doksiciklin i da su miševi koji su primali doksiciklin manje skloni razvoju novih aneurizmi^{59,62,63}. Direktna inhibicija MMP kako je izmjereno pomoću in vitro ispitivanja, može biti samo jedan od mehanizama kojim doksiciklin sprečava MMP-om posredovanu degradaciju ECM-a.

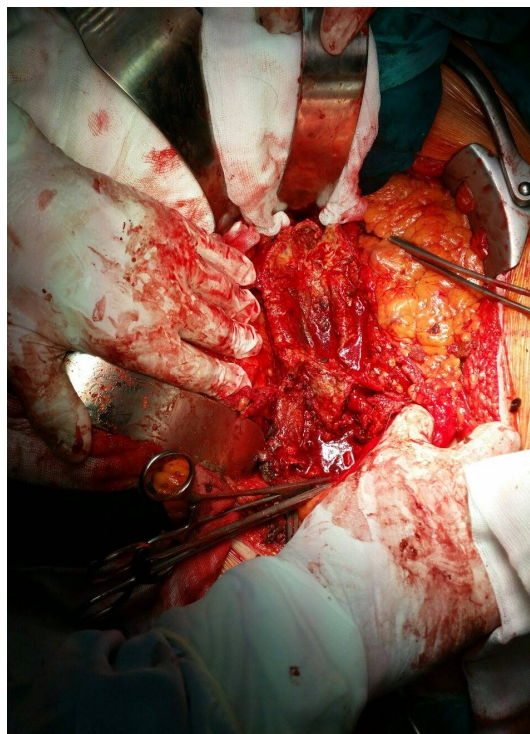
S obzirom da doksiciklin nije specifičan za određeni tip MMP nije se pokazao učinkovit u kliničkim studijama u niskim dozama a kako ima i određene nus efekte to postoji potreba za razvojem specifičnih inhibitora MMP. Ciljani pristup ka razvoju specifičnih inhibitora MMP-9 i ostalih ključnih igrača u patogenezi AAA vjerovatno će biti budućnost farmakoterapije kardiovaskularnih bolesti. Takvi “ lijekovi za održavanje” mogli bi spriječiti razvoj AAA kod osoba koje su pod povećanim rizikom za razvoj ove smrtonosne bolesti zbog genetskih faktora rizika koji imaju u nacrtu njihovog genoma ili zbog izloženosti faktorima rizika iz okoline. Preliminarni eksperimenti na životinjama pokazuju obećavajuće dokaze da takvi lijekovi mogu takođe spriječiti rast već postojećih malih aneurizmi trbušne aorte te time odgoditi ili u potpunosti eliminisati potrebu za hirurškim liječenjem. Očekuje se da će takvi inhibitori biti korisni ne samo u liječenju AAA nego i kod drugih hroničnih kardiovaskularnih bolesti, poput ateroskleroze, cerebrovaskularne bolesti, hipertrofije lijevog ventrikula, kao i drugih bolesti uključujući rak i artritis, bolesti u kojima MMP igraju takođe važnu ulogu.

1.1.10. KLINIČKA SLIKA

Aneurizme trbušne aorte najčešće su dugo asimptomatske i često se sasvim slučajno otkriju prilikom rutinskih UZ pregleda abdomena. Ukoliko su simptomi prisutni uglavnom su nespecifični poput osjećaja punoće, nadutosti, pojačanih pulsacija i treperenja trbuha. Mogu biti prisutni i tupi bolovi u trbuhu i leđima. Prirodni tok bolesti vodi ka komplikacijama a to su kompresija na okolne strukture (korjenovi kičmenih živaca, duodenum, donja šuplja vena), tromboza, distalna embolizacija i ruptura. Zbog kompresije na korjenove kičmenih živaca aneurizma trbušne aorte izaziva bol u leđima koji veoma liči na lumboishialgiju ili renalnu koliku. Svakako najozbiljnija komplikacija je ruptura koja se manifestuje simptomima hipovolemijskog šoka i zahtijeva urgentno hirurško liječenje kao i aorto-kavalna fistula sa ili bez otoka nogu.



Slika 16. Aneurizma trbušne aorte i ilijačnih arterija (originalna fotografija)



Slika 17. Otvorena aneurizmatična kesa (originalna fotografija)

1.1.11. DIJAGNOZA

Dijagnoza aneurizme trbušne aorte se može postaviti na osnovu anamneze, objektivnog kliničkog pregleda te vizuelizujućih pregleda.

1.1.11.1. ANAMNEZA

Anamnezom prikupljamo podatke o prirodnom toku bolesti i simptomima kao i podatke iz porodične anamneze koja je važan pokazatelj mogućih anomalija na aorti. Naime, oko 15-25% pacijenata sa aneurizmom trbušne aorte ima bliskog rođaka sa istom bolešću u poređenju sa svega 2-3% pacijenata bez aneurizme trbušne aorte.

Aneurizme trbušne aorte su obično dugo vremena asimptomatskog toka sve dok značajno ne porastu ili ne rupturiraju. Simptomi ukoliko se jave uglavnom su nespecifični. Bolesnici se mogu žaliti na nekarakteristični bol u leđima, slabinama, truhu ili u preponama. Izolovan bol u preponama je obično podmukao simptom, jer ukazuje na retroperitonealnu ekspanziju sa kompresijom na desni ili lijevi femoralni živac. I bez drugog kliničkog nalaza, ovaj simptom može biti visoko signifikantan za postavljanje dijagnoze aneurizme trbušne aorte.

Bol je najčešći i najurgentniji znak aneurizmi. Kod aneurizmi trbušne aorte bol je najčešće po tipu neuralgije, intermitentan i paroksizmalan, zrači kroz abdomen obično u leđa, karlicu, bazu toraksa a često i u prepone. Bol može biti i kontinualan, ako aneurizma komprimuje kičmeni stub. Simptomatologija je u principu posljedica kompresije aneurizme na abdominalne organe. Tako, može se javiti žutica kod pritiska aneurizme na duktus hepaticus ili holedohus, disfagija kod pritiska na jednjak, povraćanje kod opstrukcije pilorusa. Gastrointestinalni simptomi (zasićenost, nauzeja, gubitak u tjelesnoj težini) mogu biti posljedica kompresije aneurizme na duodenum ili drugi dio crijevnog trakta. Slično, hidronefroza usljed uretralne opstrukcije može dovesti do bola u slabinama. Pokrenuti muralni trombi iz aneurizme mogu embolizovati i dovesti do akutne ishemije donjih ekstremiteta.

1.1.11.2. OBJEKTIVNI KLINIČKI PREGLED

Objektivnim kliničkim pregledom se vizuelno, palpacijom i auskultacijom mogu otkriti pulsacije aneurizme. Ograničenja objektivnog pregleda se odnose na veličinu aneurizme, gojaznost pacijenta te vještinu i iskustvo ljekara⁶⁷.

Tumor se obično projektuje ulijevo od medijalne linije, ima tendenciju spuštanja naniže, gladak je i elastičan. Pulzatilnost sinhrona sa pulsom radijalne arterije je pouzdan, ali nije uvijek prisutan znak. Senzitivnost palpacije zavisi od veličine aneurizme:

veličina	senzitivnost
3-3,9 cm	29 %
do 4,9 cm	50%
<i>preko 5,0 cm</i>	<i>76%</i>

Ako se na aneurizmu trbušne aorte misli dijagnoza je relativno laka. U 90% slučajeva se može postaviti samo na osnovu običnog fizičkog pregleda, jer je palpatorni nalaz trbuha više nego ilustrativan (palpira se bolno osjetljiva, respiratorno nepokretna, pulzirajuća tumefakcija). Trećina bolesnika sa aneurizmom trbušne aorte ima takođe, lako palpabilne aneurizme poplitealne ili femoralne arterije.

1.1.11.3. VIZUELIZUJUĆI (“IMAGING”) PREGLEDI ^{31,32}

1. Radiografija grudnog koša

Koristi se za prethodnu procjenu stanja srca i pluća kao i sumnju na postojanje aneurizme torakalne aorte. Pošto većina bolesnika sa aneurizmom trbušne aorte ima generalizovanu arteriosklerozu prethodno je potrebno provjeriti kardiovaskularni sistem bolesnika.

2. Ultrazvuk

Ultrasonografija je najbolji način za brzo, neinvazivno i ekonomično ispitivanje i njom se može jasno odrediti prisustvo , veličina i proširenost aneurizme. Naročito je pogodan za

praćenje aneurizmi koje su još premale za operativno liječenje. Ograničenja njegove primjene se odnose na gojazne i meteoristične bolesnike. Isto tako ultrazvuk ne može uvijek dovoljno jasno da prikaže ilijačne i renalne arterije.

3. Kompjuterizovana tomografija

Skuplja je metoda od ultrazvuka i podrazumijeva izlaganje zračenju ali je preciznija i tačnije određuje veličinu aneurizme.

4. MSCT angiografija

Veoma precizno može da odredi lokaciju aneurizme u odnosu na bubrežne arterije, dužinu aortnog vrata, stanje na ilijačnim arterijama i anatomske varijetete poput retroaortalne lijeve bubrežne vene ili potkovičastog bubrega. Predstavlja metodu izbora za preoperativnu pripremu bolesnika i izbor operativnog zahvata.

5. Klasična aortografija

Nije precizna u utvrđivanju prisustva ili u određivanju veličine aneurizme zbog tromba koji se obično nalazi u aneurizmi i koji smanjuje kontrastom punjeni lumen aorte. Kao metoda potrebna je i opravdana kada se sumnja na proširenje aneurizme iznad i u nivou bubrežnih arterija kao i na neke abnormalnosti bubrega (potkovičasti bubreg, nisko postavljeni bubreg).

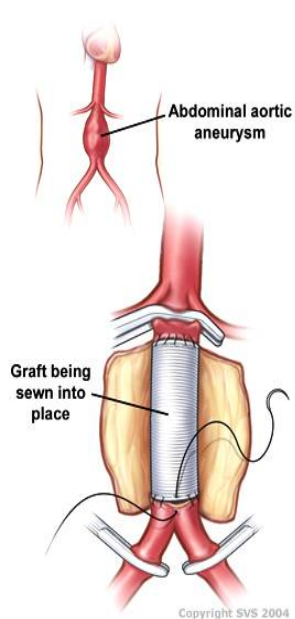
6. MR angiografija³³

Radi se o metodi koja je uspoređiva sa CT angiografijom i čija je prednost izbjegavanje zračenju. Još uvijek nije dostupna u svim centrima tako da još nije u masovnijoj upotrebi.

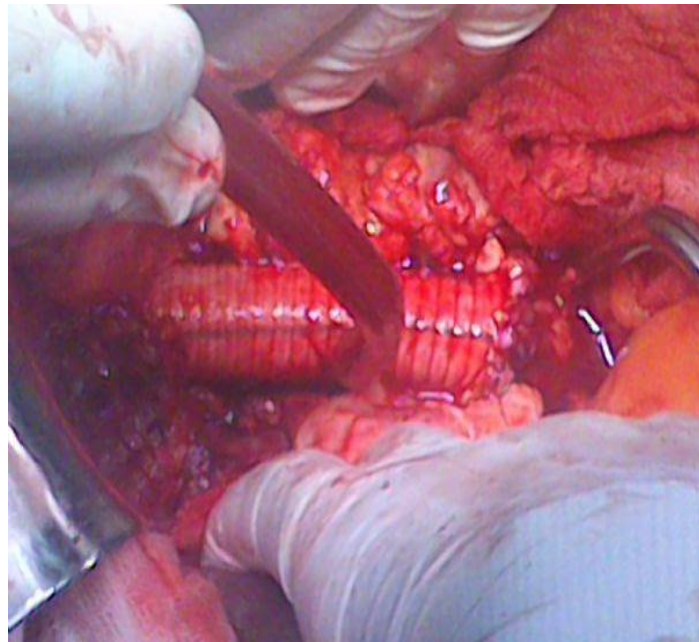
1.1.12. LIJEČENJE

Liječenje aneurizmi trbušne aorte može biti konzervativno i operativno³⁹. U vaskularnoj hirurgiji trenutno postoje dva načina za operativno liječenje:

1. Reparacija aneurizme na otvorenom trbuhu

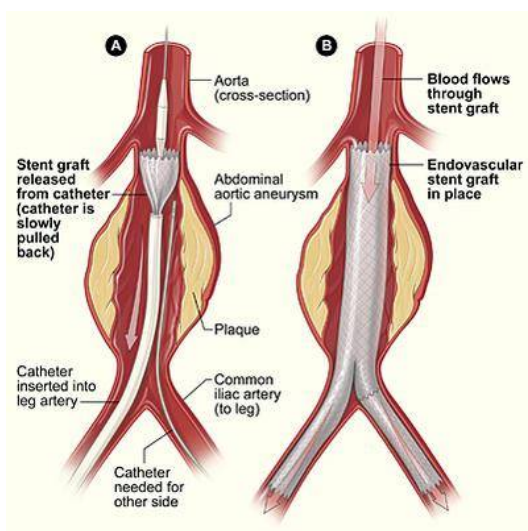


Slika 18. Shematski prikaz otvorene reparacije aneurizme

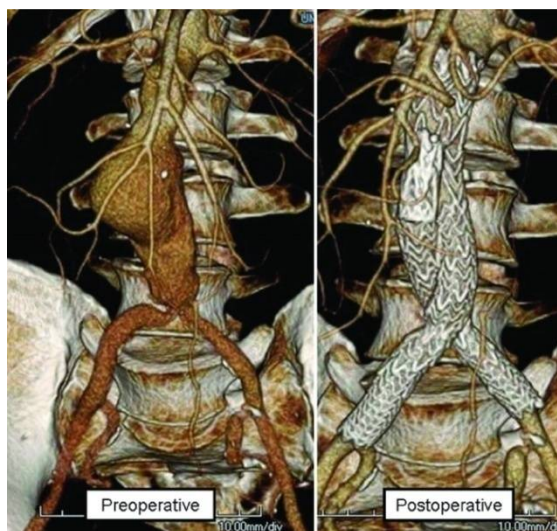


Slika 19. Interpozicija grafta (originalna fotografija)

2. Endovaskularna reparacija aneurizme



Slika 20. Shematski prikaz endovaskularne reparacije aneurizme



Slika 21. Angiografski nalaz pre i post proceduralno

Pored ovih standardnih procedura u svijetu su se posljednjih 20 godina u tretmanu aneurizme trbušne aorte pojavile još tri nove metode⁶⁹:

- otvorena hirurgija kroz mini laparotomiju
- totalna laparoskopjska hirurgija aneurizme trbušne aorte⁷⁰
- robotska hirurgija aneurizme trbušne aorte⁶⁸

Metoda reparacije aneurizme na otvorenom truhu primijenjuje se kod mlađih pacijenata kao metoda izbora, kod brzo rastućih aneurizmi, velikih aneurizmi i u slučaju rupture. Ova metoda je bila glavni oblik hirurškog liječenja od polovine prošlog vijeka do nedavno. Endovaskularna reparacija aneurizme je prvi put izvedena 1990 godine⁸. Generalno ona se prvenstveno primjenjuje kod starijih i visoko rizičnih pacijenata te kod pacijenata kod kojih je kontraindikovan otvoreni operativni zahvat. Dva preduslova za primjenu konzervativnog liječenja su prestanak pušenja i regulacija krvnog pritiska uz redovne kontrole. Nedavne studije su pokazale moguće zaštitne učinke konzervativne terapije sa angiotenzinima koji snižavaju krvni pritisak i statinima koji smanjuju enzimsku aktivnost.

Kod pacijenata sa asimptomatskom AAA, odluka o načinu liječenja zavisi prije svega od veličine aneurizme³⁸. Opšte je prihvaćeno da fuziformne AAA prečnika manjeg od 4,0 cm imaju mali rizik od rupture, pa ih je potrebno pratiti i kontrolisati. Nasuprot tome, fuziformne AAA veće od 5,4 cm u prečniku kod pacijenata bez značajnog komorbiditeta, zahtijevaju aktivan tretman. Elektivni tretman je takođe potreban kod pacijenata koji imaju sakularnu AAA.

Porast dijametra aneurizme veći od 0,7 cm za 6 mjeseci odnosno veći od 1 cm za godina dana prihvaćen je kao indikacija za operaciju bez obzira na njen dijametar. I dalje je diskutabilno šta je najbolje činiti s pacijentima koji imaju AAA između 4,0 cm i 5,4 cm u prečniku¹⁸⁸. Da li je bolje operisati ih odmah ili pratiti i čekati dok se AAA ne poveća preko 5,4 cm? United Kingdom Small Aneurysm Trial (UKSAT) odnosno Aneurysm Detection and Management Trial (ADAM) pokazali su tridesetodnevni mortalitet od 5,5% - UKSAT, odnosno 2,1% - ADAM nakon operacije kod ove kategorije pacijenata. Kada je u pitanju dugoročno preživljavanje, nije pronađena statistički značajna razlika između odmah operisanih, odnosno praćenih a neoperisanih pacijenata. Potencijalne prednosti ranih operacija ovakvih AAA zabilježene su i u UKSAT i u ADAM studiji za određene podgrupe bolesnika^{26,65}. U UKSAT, operacija je bila manje rizična kod mlađih pacijenata, kao i kod onih sa većim AAA, iako nije nađena statistički značajna razlika. Slični su dugoročni rezultati ADAM studije. Nije uvijek lako objasniti pacijentima koliko su terapijski stavovi nesigurni kod pacijenata sa asimptomatskim AAA prečnika od 4,0 cm do 5,4 cm. Na izvjestan način, ta odluka se prepušta samim pacijentima. U principu se starijim pacijentima i / ili onima sa značajnim komorbiditetom koji imaju asimptomatsku AAA prečnika od 4,0 cm do 5,4 cm, preporučuje praćenje. Nasuprot tome, mlađim pacijentima u boljoj kondiciji, iz ove kategorije, pogotovo ako su ženskog pola, preporučuje se elektivna operacija.

Tabela 3. Nezavisni prediktori
rupture AAA

Nezavisni prediktori rupture AAA
ženski pol
prečnik
HOBP
pušenje
hipertenzija
steroidi
imunosupresivi
biomehanički faktori

Tabela 4. Godišnja stopa rizika za rupturu
aneurizmi trbušne aorte

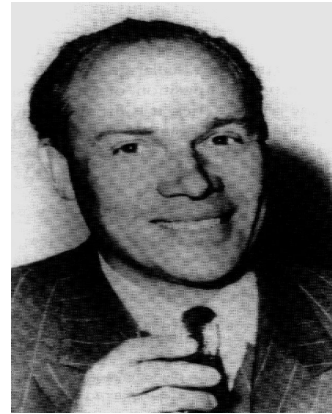
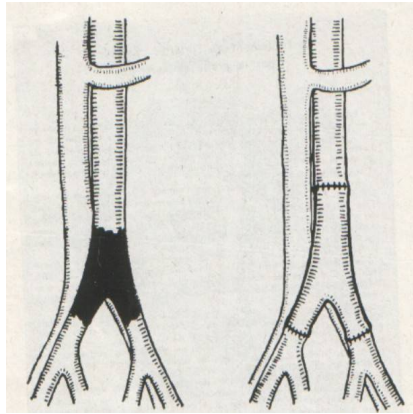
Prečnik AAA (cm)	Procenat ruptura (%)
< 3,0	0
3 - 3,9	0,4
4 - 4,9	1,1
5 - 5,9	3,3
6 - 6,9	9,4
7 - 7,9	24,0

Pacijenti sa simptomatskom aneurizmom trbušne aorte koja se manifestuje bolom u donjem dijelu leđa i/ili truhu i koja može biti znak prijeteće rupture zahtijevaju hitan hirurški tretman. Urgentna operacija je indicovana i u slučaju rupturirane aneurizme a mortalitet u prosjeku iznosi 50%.

I.2. STENOZANTNO - OKLUZIVNA BOLEST AORTE (SOBA)

I.2.1 ISTORIJA :

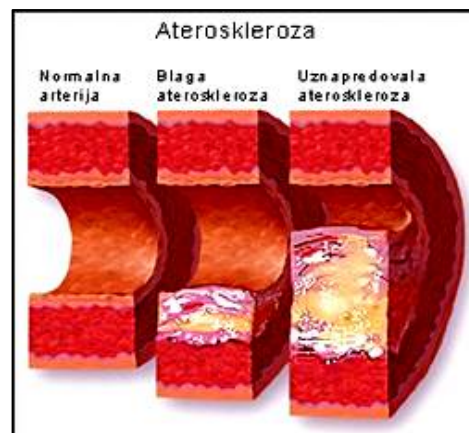
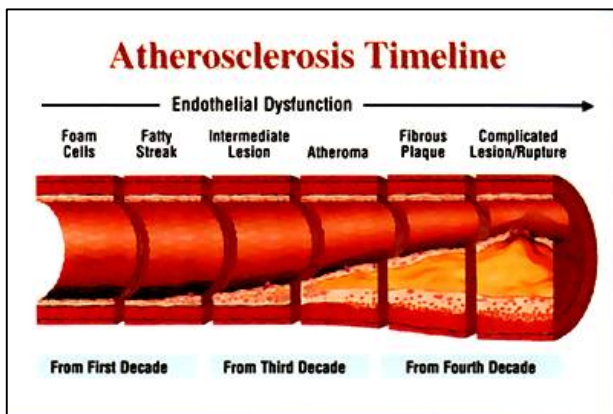
Karakteristična klinička slika aorto-ilijačne okluzivne bolesti prvi put je opisana 1923 godine od strane francuskog hirurga Rene Lerichea⁷². U njegovu čast trijas simptoma koje je naveo zvanično je nazvan Lerichovim sindromom: klaudikacije u jednoj ili objema nogama, smanjena seksualna potencija kod muškaraca i oslabljeni ili odsutni femoralni pulsevi. Prvi operativni zahvat na aortnoj bifurkaciji zahvaćenoj okluzivnom bolešću, izveo je francuski hirurg *Oudot* 1950. godine. On je kompletno resecirao oboljelu aortnu račvu i zamijenio je kadaveričnim homoarterijskim graftom⁷³.



Slika 22. René Leriche Slika 23. Shematski prikaz resekcije i Slika 24. Jacques Oudot
rekonstrukcije aortne račve

1.2.2. ATEROSKLEROZA - DEFINICIJA:

Ateroskleroza predstavlja oblik arterioskleroze i dosta često se dešava da se ova dva oblika koriste kao sinonim. Naime, arterioskleroza je termin koji se odnosi na proces zadebljanja zida velikih i srednjih arterija praćen gubitkom elastičnosti. Sa druge strane, ateroskleroza dovodi do gubitka elastičnosti i zadebljanja zida arterija u sklopu stvaranja aterosklerotskog plaka tokom procesa inkorporacije masti u zid krvnog suda. Njeno pojavljivanje nema nasumični karakter i tipično je za mjesto grananja krvnog suda. Ovaj proces je postepen pa je starija životna dob značajan faktor rizika za simptomatsku bolest.



Slika 25. Razvojne faze u nastanku ateroskleroze

Slika 26. Stepeni ateroskleroze

1.2.3. RIZIKO FAKTORI

Postoje četiri glavna “modifikujuća” faktora rizika za nastanak ateroskleroze:

1. Diabetes mellitus

Šećerna bolest je često udružena sa ubrzanim tokom i difuznim karakterom ateroskleroze, naročito kada se radi o perifernim arterijama malog kalibra. Naime uzrok tome je glikozilacija LDL lipoproteina koja onemogućava njihovo vezivanje za membranske receptore i podstiče nastajanje pjenušavih ćelija. Ovaj proces je posebno izražen kada postoji povećana vaskularna propustljivost usljed istanjenja bazalne membrane i promjene komponenata ekstracelularnog matriksa.

2. Hipertenzija

Povišen krvni pritisak uzrokuje povećanu vaskularnu propustljivost što povećava migraciju lipoproteina i makromolekula u intimu. Drugi mehanizam kojim hipertenzija doprinosi razvoju ateroskleroze jeste povećanje turbulentnog kretanja i ponavljano kružnog istezanja, tj. širenja krvnog suda pod pulsom talasom. Kao odgovor na to povećana je ekspresija adhezivnih molekula, aktivirani su putevi signalnog provođenja u endotelnim ćelijama što ima za posljedicu promjene u morfologiji i proliferaciji. Isto tako, promjene glatkih mišićnih ćelija u obliku, orijentaciji, proliferaciji i sekreciji ekstracelularnog matriksa doprinose razvoju aterosklerotskih lezija. Povećana je produkcija kolagena i angiotenzina II koji pospješuje hipertrofiju glatkih mišićnih ćelija.

3. Pušenje

Dim cigareta sadrži nekoliko potencijalno toksičnih sastojaka uključujući nikotin, aromatične hidrokarbonate, sterole, aldehide, nitrile, ciklične etre i komponente sulfura. Osim što djeluje na stimulaciju lipolize, nikotin potpomaže konverziju glatkih mišićnih ćelija iz kontraktilnog u sintetički fenotip. Povećan nivo fibrinogena, aktivnost trombocita zajedno sa povećanom viskoznosti krvi i sniženim nivoom prostaglandina doprinose promjenama.

4. Hiperlipidemija

Hronična hiperlipidemija, osobito hiperholesterolemija može direktno oslabiti funkciju endotelnih ćelija putem povećane produkcije slobodnih radikala kisika koji deaktiviraju azot monoksid (NO), glavni endotelni rekanalizirajući faktor. U hroničnoj hiperlipidemiji lipoproteini se akumuliraju unutar intime na mjestima povećane endotelne permeabilnosti. Hemijske promjene lipida indukovane slobodnim radikalima koji nastaju u makrofazima ili endotelnim ćelijama dovode do oksidiranih (modifikovanih) LDL-a. Oksidirani LDL fagocitiraju makrofazi preko receptora čistača, različitog od LDL receptora, formirajući tako pjenušave ćelije, koje povećavaju akumulaciju monocita u leziji te stimulišu oslobađanje faktora rasta i citokina, a oni su citotoksični za endotelne i glatkomišićne ćelije.

Osim ovih „modifikujućih“ faktora rizika za nastanak ateroskleroze postoje i faktori na koje se ne može utjecati a to su:

a) Dob

Infarkt miokarda se pet puta češće javlja u dobi od 40-60 godina nego ranije.

b) Pol

Do menopauze žene su rijetko pogođene aterosklerotskom bolešću. Poslije menopauze, vjerovatno zbog smanjenog estrogena, raste učestalost aterosklerotskih komplikacija a u sedmoj i osmoj dekadi se izjednačavaju s muškarcima.

c) Nasljeđe

Postoji poligenska familijarna predispozicija za aterosklerozu. Najčešće je genetika u relaciji s familijarnom grupom ostalih rizičnih faktora kao što su hipertenzija i diabetes, dok rjeđe genetika podrazumijeva dobro definisane hereditarne poremećaje metabolizma lipoproteina koji dovode do jako visokih razina lipida u krvi, poput familijarne hiperholesterolemije.

U novije vrijeme čine se veliki napori da bi se identifikovali novi, prediktivniji faktori ateroskleroze u nastanku kardiovaskularnih akcidenata⁷⁴. Faktori koji najviše obećavaju u tom pogledu su hsC-reaktivni protein, homocistein i IL-6. C-reaktivni protein (CRP) predstavlja komponentu krvi, čija se koncentracija dramatično povećava u slučaju aktivne inflamacije, infektivnih oboljenja, tkivnih nekroza i malignih oboljenja^{156,158,174}. Prvi put je identifikovan u serumu pacijenata sa pneumonijom dobivši ime zbog svoje precipitacije sa C-polisaharidom pneumokokusa. C-reaktivni protein se sintetiše u hepatocitima nakon stimulacije od strane interleukina 6 (IL-6), unutar nekoliko časova od nastanka lezije ili početka inflamacije. Vezuje se za izmijenjene sopstvene i strane molekule uključujući i LDL. Depoziti CRP-a su u aterosklerotski izmijenjenom sudu smješteni na intimo-medijalnoj granici. Pored uvriježenog shvatanja o dejstvu CRP-a u stimulaciji fagocitne aktivnosti i uloge u aktivaciji komplementa, novija istraživanja su pokazala da CRP aktivno učestvuje u ekspresiji adhezivnih molekula na površini endotelnih ćelija. Pored toga studije pokazuju značajnu ulogu CRP-a u regulaciji vaskularnog tonusa putem kalijumovih kanala. Tradicionalne tehnike detekcije CRP-a nisu u mogućnosti da verifikuju koncentracije manje od 5 mg/l. Međutim, tehnike sa upotrebom monoklonalnih i poliklonalnih antitijela (ELISA) mogu detektovati koncentracije visoko senzitivnog CRP-a (hs CRP) ispod 0,15 mg/l, koji se pokazao kao efikasniji prediktor budućeg kardiovaskularnog događaja u odnosu na svog srodnika. Pacijenti sa koncentracijama hsCRP većim od 3 mg/l imaju značajno veću mogućnost nastanka aterosklerotskog oboljenja.

Homocistinemija je autosomno recesivna bolest koja ima za posljedicu deficit enzima cistation reduktaze. Otprilike 5-7% populacije ima umjereno povišen nivo homocisteina a skorašnja istraživanja su potvrdila da povišen nivo homocisteina korelira sa povećanim rizikom od koronarne bolesti, šloga i perifernih vaskularnih bolesti¹⁴⁷. Homocistein izaziva disfunkciju endotelnih ćelija, proliferaciju glatkih mišićnih ćelija i povećava produkciju kolagena. Povećana oksidacija LDL i inhibicija endogenih antikoagulanata su dodatne osobine ovog poremećaja. IL-6 predstavlja glavni stimulus za sekreciju CRP-a iz hepatocita ali i za povećanu ekspoziciju adhezivnih molekula na endotelijalnim ćelijama preko E-selectina, ICAM-1 i VCAM^{105,178}. Pored toga IL-6 je značajan i nezavisan prediktor

promjene vrijednosti ABI indeksa nakon 5 i 12 godina praćenja nezavisno od ostalih inflamatornih faktora i kardiovaskularnih prediktora.

1.2.4. PATOGENEZA ATEROSKLEROZE

Danas se smatra da je glavni mehanizam nastanka aterosklerotske lezije odgovor na oštećenje. Ateroskleroza je hronični upalni odgovor na oštećenje endotela¹⁸⁰. Progresija lezije podržava se interakcijom između modifikovanih lipoproteina, makrofaga nastalih od monocita, T-limfocita i normalnih ćelija arterijskog zida.

U prilog ovoj tezi govore:

1. hronično oštećenje endotela (obično manje s posljedičnom endotelnom disfunkcijom) dovod do povećane permeabilnosti leukocita, leukocitne adhezije i trombotskog potencijala na mjestu lezija.
2. akumulacija lipoproteina, uglavnom LDL (eng. *low density lipoprotein*) i visokim udjelom holesterola u zidu arterije.
3. modifikacija lipoproteina putem oksidacije.
4. adhezija krvnih monocita (i drugih leukocita) na endotel iz čega slijedi njihova migracija u intimu i njihova transformacija u makrofage i pjenušave ćelije.
5. adhezija trombocita.
6. oslobađanje faktora iz aktiviranih trombocita i makrofaga koji uzrokuju migraciju glatkomišićnih ćelija iz medije u intimu.
7. proliferacija glatkomišićnih ćelija u intimi, pravljenje ekstracelularne tvari što vodi akumulaciji kolagena i proteoglikana.
8. povećana akumulacija lipida unutar (makrofagi i glatkomišićne ćelije) i izvan ćelija.

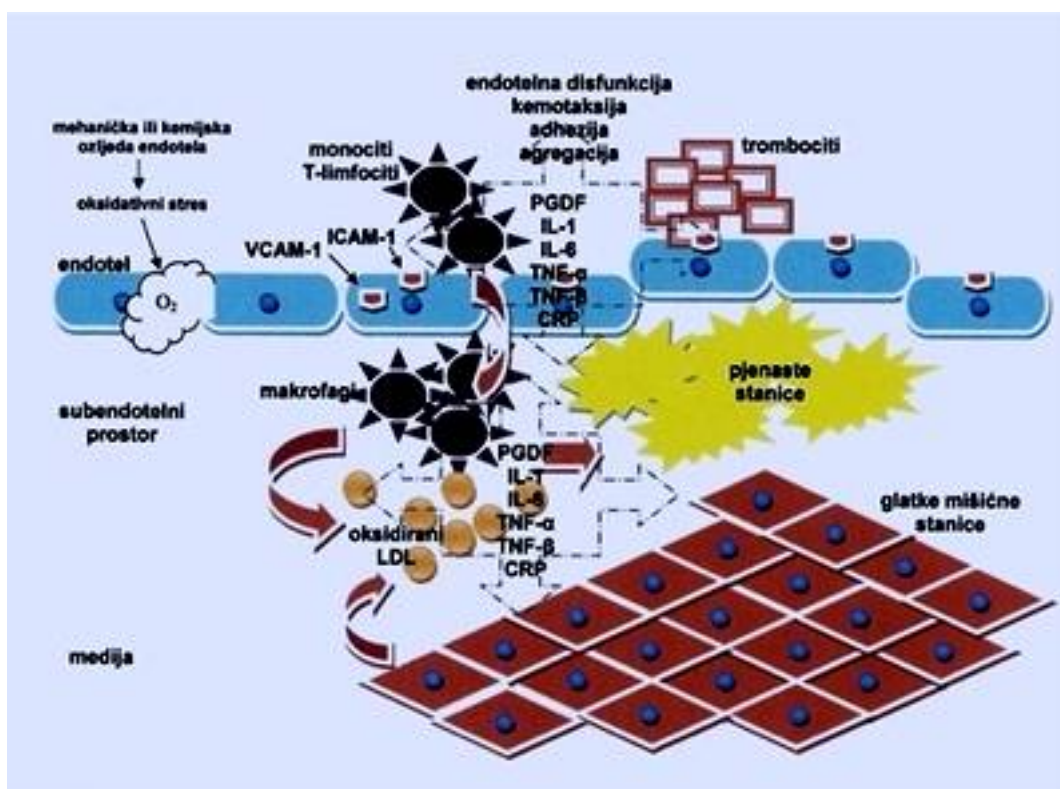
1.2.5. ULOGA ENDOTELNOG OŠTEĆENJA

Ključno u hipotezi je hronično ili ponavljano oštećenje endotela. U eksperimentima na životinjama do oštećenja može doći mehanički, hemodinamskim silama, odlaganjem imunih kompleksa, zračenjem i hemijski nakon čega zadeblja intima i u uslovima prehrane bogate lipidima, stvara se tipični aterom. U čovjeka rane lezije počinju na mjestima intaktnog endotela. Početna abnormalnost je endotelna disfunkcija koja uzrokuje povećanu permeabilnost endotela, povećanu adheziju leukocita i alteriranje u ekspresiji gena endotelne ćelije. Uzroci endotelne disfunkcije u ranoj aterosklerozi su potencijalno derivati cirkulišućeg cigaretnog dima, homocistein, virusi i drugi infektivni agensi. Upalni citokini, kao tumor necrosis factor (TNF) stimulišu ekspresiju endotelne ćelije koji potiču aterosklerozu. Dvije najvažnije determinante su udružene: hemodinamske smetnje u normalnoj cirkulaciji i štetni efekti hiperholesterolemije. Zato su plakovi češći na ušćima velikih grana u aorti i duž zadnjeg zida gdje dolazi do otežanog protoka. Područja pošteđena od lezije imaju normalni laminarni protok. On sprečava upalni mehanizam koji potiče endotelnu disfunkciju i apoptozu endotelne ćelije značajnih u stvaranju endotelne erozije.

1.2.6. ULOGA UPALE U PATOGENEZI ATEROSKLEROZE

Upalni mehanizmi su ključni u začetku, progresiji i komplikacijama aterosklerotske lezije. Normalni endotel ne potiče vezivanje leukocita. Rano u aterosklerozi endotelne ćelije počinju stvarati na svojoj površini selektivne adhezivne molekule koje vežu različite grupe leukocita. Vaskularno-ćelijska adhezivna molekula-1 (VCAM-1 - Vascular Cell Adhesion Molecule-1) precizno veže tipove leukocita koji se nađu u raznim humanim i eksperimentalnim ateromima (monocite i T-limfocite). Nakon prijanjanja monocita na endotel oni migriraju između endotelne ćelije da bi se lokalizovali u intimi i transformišu se u makrofage koji fagocitiraju lipoproteine većinom oksidisane LDL-om. Premda privlačenje monocita i njihovo pretvaranje u makrofage i na kraju u pjenušave ćelije inicijalno ima protektivnu ulogu u smislu uklanjanja potencijalno opasnih lipidnih čestica,

progresivna akumulacija rezultuje na kraju progresijom lezije. Makrofazi proizvode IL-1 (Interleukin 1) i TNF (tumor necrosis factor) koji povećava adheziju leukocita. Nekoliko hemokina koje proizvode makrofazi, uključujući monocitni hemotaktični protein-1 (MCP-1 - Monocyte Chemoattractant Protein-1) može privući više leukocita u plak. Makrofazi proizvode toksične molekule kisika koji također uzrokuju oksidaciju LDL-a u leziji i oni stvaraju faktore rasta koji mogu doprinijeti proliferaciji glatkomišićnih ćelija. U intimu se hemijski privlače T-limfociti. Interakcije između makrofaga i T-limfocita dovode do ćelularnih i humoralnih imunih reakcija koje čine hroničnu upalu. U završnici se umnožavaju glatkomišićne ćelije koje stvaraju gusti ekstracelularni matriks karakterističan za uznapredovalu aterosklerotsku leziju.



Slika 27. Uloga upale u nastanku ateroskleroze

1.2.7. ULOGA LIPIDA U NASTANKU ATEROSKLEROZE

Abnormalnosti lipoproteina koji se često nađu u bolesnika su:

1. povećani LDL-holesterol (en. *Low Density Lipoprotein*)
2. smanjeni HDL-holesterol (en. *High Density Lipoprotein*)
3. povećani abnormalni lipoproteini

Dosadašnje spoznaje koje govore u prilog hiperholesterolemije kao uzroku ateroskleroze:

- glavni lipidi u ateromskom plaku su holesterol porijeklom iz plazme i holesterolski esteri
- oksidirani LDL se pronalazi u makrofazima arterija i na mjestima masnih tračaka (antioksidansi štite od razvoja ateroskleroze u hiperholesterolemičnih eksperimentalnih životinja)
- genetski defekti metabolizma lipoproteina koji uzrokuju hiperlipoproteinemiju povezani su s ubrzanom aterosklerozom
- u eksperimentalnih životinja s visokim unosom holesterola se često nađe ateroskleroza
- epidemiološke analize pokazuju značajnu povezanost između težine ateroskleroze i razine ukupnog plazma holesterola i LDL holesterola
- snižavanjem razine holesterola u serumu putem prehrane ili lijekovima se usporava ateroskleroza, dolazi do regresije mekih plakova i redukuje se rizik kardiovaskularnih komplikacija

1.2.8. ULOGA GLATKOMIŠIĆNIH ĆELIJA U NASTANKU ATEROSKLEROZE

Glatkomišićne ćelije (SMC – Smooth Muscle Cells) migriraju iz medije u intimu¹⁷⁷, gdje proliferiraju i odlažu ekstracelularne komponente glatkomišićnih ćelija, pretvarajući masni tračak u zreli vezivno-masni aterom i doprinose progresivnom rastu aterosklerotske lezije. Nekoliko faktora rasta je uključeno u proliferaciji glatkomišićnih ćelija uključujući

PDGF (Platelet-Derived Growth Factor), oslobađaju ga trombociti adherisani na mjesto endotelnog oštećenja te makrofazi, FGF (Fibroblast Growth factor) i TGF- α (Transforming Growth Factor Alpha). Glatkomišićne ćelije mogu također unositi modifikovane lipide, doprinoseći nastanku pjenušavih ćelija. Vaskularne glatkomišićne ćelije proizvode i ekstracelularni matriks. Aktivirane upalne i imune ćelije u plaku mogu izazvati smrt glatkomišićnih ćelija. Nastajući aterom se sastoji od hronične upalne reakcije s makrofazima, limfocitima, endotelnim ćelijama i glatkomišićnim ćelijama gdje svi proizvode niz faktora koji utiču na ćelijsku funkciju. U početku se plak sastoji od pjenušavih ćelija, porijeklom od makrofaga i glatkomišićnih ćelija, od kojih su neke odumrle i oslobodile lipide i detritus. Napredovanjem se aterom modifikuje kolagenom i proteoglikanima koje sintetiziraju glatkomišićne ćelije. Vezivno tkivo je osobito izraženo u intimi i stvara fibroznu kapu, ali mnoge lezije zadržavaju središnju srž od ćelija punih lipida i masnog detritusa. Disrupcija fibrozne kape s nastajanjem tromba je povezana s katastrofalnim kliničkim zbivanjima. Povrh toga upalna zbivanja značajno doprinose akutnim komplikacijama ateroskleroze.

1.2.9. OSTALI FAKTORI U STVARANJU ATEROSKLEROZE

1. Infekcije^{170,171}: najviše se povezuju kao uzročnik bakterija *C. pneumoniae* i virus *Cytomegalovirus*. Oba uzročnika su vrlo proširena i mogu inficirati ćelije zida krvnog suda i biti uzrokom perzistentne, latentne ili rekurentne infekcije. Međutim nejasan je mehanizam kojim bakterije ili virusi utiču na nastanak ateroskleroze. Možda se radi o sekundarnoj infekciji lezije koja dalje doprinosi toj leziji. Ekstravaskularna infekcija može utjecati na metabolizam lipida ili na otpuštanje cirkulišućih upalnih medijatora (endotoksin, pro-inflamatorni citokini kao IL-6). Infektivni organizmi mogu potencirati komplikacije postojećih lezija. Ateroskleroza se uvijek prikazuje kao hronični upalni odgovor na niz zbivanja koji počinju rano tokom života a multipli mehanizmi doprinose formiranju i progresiji plaka, uključujući endotelnu disfunkciju, adheziju i infiltraciju monocita, akumulaciju i potom oksidaciju lipida, proliferaciju glatkomišićnih ćelija i odlaganje ekstracelularnog matriksa i tromba.

2. Hipertenzija ubrzava stvaranje ateroskleroze i uzrokuje degenerativne promjene u zidu velikih i srednjih arterija¹⁵². Hipertenzija je također povezana s dva oblika bolesti malih krvnih sudova: hijalinom arteriolosklerozom i hiperplastičnom arteriolosklerozom.

3. Diabetes mellitus (DM) je jedan od uzročnika ozljeda endotela i rizični faktor aterosklerotskog procesa¹⁵¹. Za to postoji nekoliko mogućih objašnjenja vaskularnih oštećenja u dijabetičara. Bolesnici s DM tip II imaju povišene vrijednosti inzulina i glukoze, što je dokazano nezavisnim stimulansom proliferacije glatkih mišićnih ćelija, a visoka koncentracija glukoze potiče proizvodnju endotelnog kolagena tip IV i fibronektina kao i aktivnost enzima uključenih u sintezu kolagena. Slično kao kod pušenja, DM ne uzrokuje samo oštećenje endotela, već smanjuje sposobnost regeneracije endotelne ćelije. Bolesnici s DM često imaju pridružene bolesti, kao što su arterijska hipertenzija i hiperlipidemija koji i sami predstavljaju riziko faktore ateroskleroze. Prisutnost više inicijatora endotelnog oštećenja može imati poticajni učinak i dovesti do jačeg i bržeg napredovanja aterosklerotskog procesa u tih bolesnika.

1.2.10. SIMPTOMI STENOZANTNO – OKLUZIVNE BOLESTI AORTE (SOBA)

Najčešće mjesto lokalizacije hronične aterosklerotske opstruktivne bolesti su infrarenalna abdominalna aorta i ilijačne arterije. Simptomi se uglavnom manifestuju na donjim ekstremitetima i to: mišićnom slabošću za vrijeme hodanja (claudicatio intermittens), bljedilom kože stopala, atrofijom miškulature, dok se kod muškaraca ponekad javlja impotencija. U uznapredovalim stadijima se javljaju trofički ulkusi te gangrene stopala. Pošto je ateroskleroza generalizovan proces, obliterantna bolest aortoilijačnog segmenta je često udružena sa infraingvinalnom bolešću. Međutim, uprkos njenoj generalizovanoj prirodi, bolest je često segmentnog karaktera što je čini pogodnom za hirurško liječenje.

1.2.10.1. STADIJUMI BOLESTI PO FONTENU

Stadij 1 - asimptomatski ili nespecifična simptomatologija (trnjenje , žarenje , osjećaj hladnoće...)

Stadij 2a – klaudikacije nakon 200 m hoda

Stadij 2b – klaudikacije ispod 200 m hoda

Stadij 3 – bol u miru (rest pain)

Stadij 4 – trofički ulkus ili gangrena.

U savremenoj kliničkoj praksi je djelimično modifikovana Fontenova klasifikacija tako da IIa stadijum predstavlja pojavu klaudikacija preko 100 m hoda, a IIb stadijum pojavu klaudikacija ispod 100 m hoda.

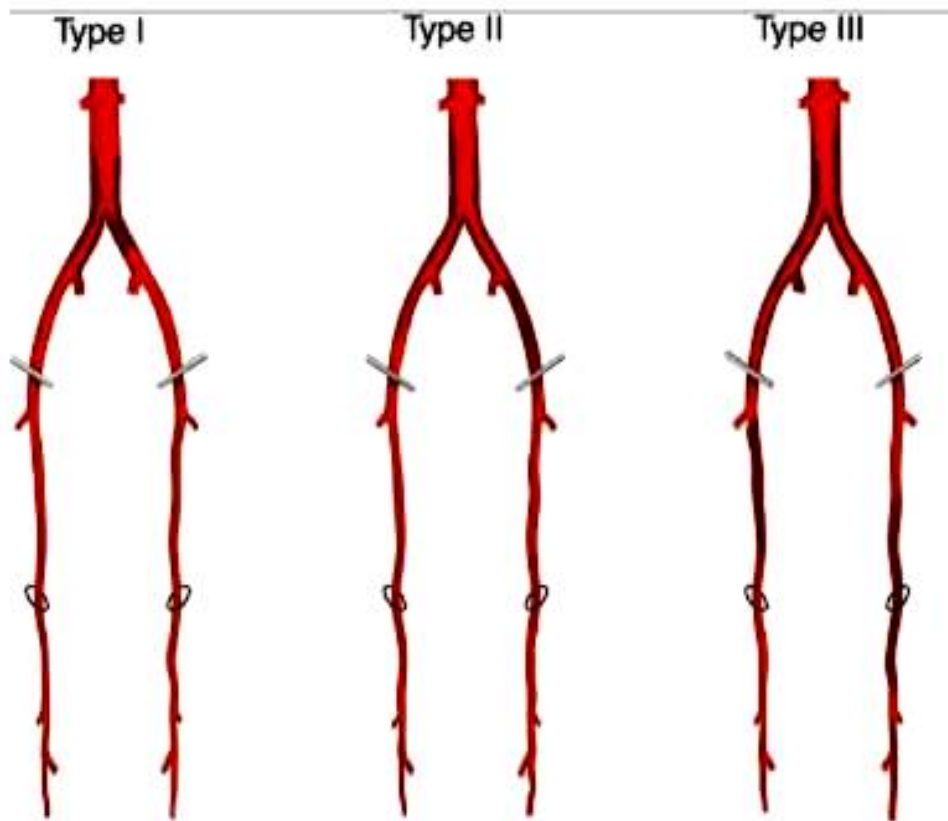
1.2.11. TIPOVI BOLESTI

Manifestacije i simptomatologija aorto-ilijačne okluzivne bolesti prevashodno zavise od distribucije i stepena raširenosti promjena tako da razlikujemo tri tipa bolesti¹⁶⁸.

Tip 1 bolesti je strogo ograničen na terminalnu aortu i proksimalne segmente ilijačnih arterija a predstavlja relativno rijedak tip bolesti koji se sreće u oko 10 % hirurških kandidata. Ovaj lokalizovani oblik bolesti je mnogo vjerovatniji u ranijim fazama patološkog procesa kada su simptomi oskudni ili sasvim odsutni i kada se obično ne preduzima invazivno ispitivanje. Pacijenti sa tipom 1 bolesti su karakteristično mlađi, sa relativno rijedom udruženošću hipertenzije ili dijabeta i sa čestim nalazom hiperlipoproteinemije i trombofilije. Za razliku od predominacije muškog pola u hroničnoj POAB, gotovo 50% pacijenata sa lokalizovanom aorto-ilijačnom okluzivnom bolesti su žene, često sa malom aortom, ilijačnim i femoralnim arterijama. Takva karakteristična klinička slika se često naziva sindrom hipoplastične aorte.

Tip 2 –lokalizovana bolest isprva ograničena na predio bifurkacije, obično napreduje u okluziju jedne zajedničke ilijačne arterije, ili se proteže na spoljnu ilijačnu ili femoralnu arteriju. Iako krvotok za obe noge može biti održan preko mreže kolateralnih puteva, ovaj oblik bolesti je relativno nestabilan i sreće se u 20-25% bolesnika. Obostrana okluzija ilijačnih arterija dovodi do retrogradne propagacije tromba i potpune okluzije infrarenalne aorte do nivoa donje mezenterične arterije ili ako je ona od ranije okludirana sekundarni tromb se proteže proksimalno do jukstarenalnog nivoa. Dalja proksimalna ekstenzija ugruška može kompromitovati renalne arterije ili gornju mezenteričnu arteriju ali to se dešava sasvim rijetko osim ako su i same one sužene udruženom okluzivnom bolešću. Kompletna okluzija aorte se viđa kod 5-10% pacijenata podvrgnutih hirurgiji aortoilijačnog segmenta.

Tip 3- oko 65% bolesnika ima takozvanu višespratnu „tandem“ bolest, odnosno difuzne promjene na aortoilijačnom i infraingvinalnom segmentu. Pacijenti sa ovim tipom bolesti tipično su stariji, muškog pola (odnos oko 6:1), sa mnogo većom vjerovatnoćom dijabetesa, hipertenzije i udružene bolesti koronarnih, cerebralnih i visceralnih arterija. Većina pacijenata sa multisegmentnom bolesti ima simptome uznapredovale ishemije, poput bola u miru ili nekroze tkiva pa se operativni zahvati češće preduzimaju u cilju spašavanja ekstremiteta. Češća udruženost sistemske ateroskleroze i ostalih komorbidnih stanja kod pacijenata sa multisegmentnom bolešću povećava operativni rizik (morbidity i mortalitet), a takođe skraćuje životni vijek ovih pacijenata za po 10 i više godina. Za razliku od toga pacijenti sa lokalizovanom bolešću imaju gotovo normalno udaljeno preživljavanje.



Slika 28. Tipovi stenozantno-okluzivne bolesti
aorto-ilijačnog segmenta

1.2.12. TASC KLASIFIKACIJA¹⁷⁹

TIP A LEZIJA

-unilateralna ili bilateralna stenoza zajedničke ilijačne arterije

-unilateralna ili bilateralna stenoza spoljašnje ilijačne arterije < 3 cm

TIP B LEZIJA

- stenozna infrarenalna aorta kraća od 3 cm
- unilateralna okluzija zajedničke ilijačne arterije
- lokalizovana ili multipla stenozna dužine 3-10 cm koja zahvata spoljašnju ilijačnu arteriju ali se ne širi na zajedničku femoralnu arteriju.
- unilateralna okluzija spoljašnje ilijačne arterije koja ne zahvata ishodište hipogastrične arterije niti zajedničku femoralnu arteriju

TIP C LEZIJA

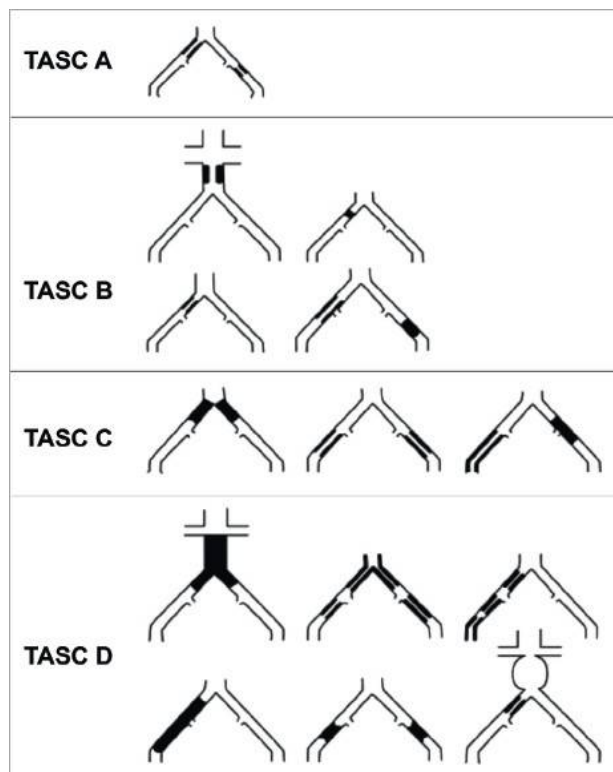
- bilateralna okluzija zajedničke ilijačne arterije
- bilateralne stenozne spoljašnje ilijačne arterije dužine 3-10 cm koje se ne šire na zajedničku femoralnu arteriju.
- unilateralna stenozna spoljašnje ilijačne arterije koja zahvata zajedničku femoralnu arteriju
- unilateralna okluzija spoljašnje ilijačne arterije koja zahvata ishodište hipogastrične arterije ili zajedničke femoralne arterije
- teška kalcifikovana unilateralna okluzija spoljašnje ilijačne arterije sa ili bez zahvatanja ishodišta hipogastrične ili zajedničke femoralne arterije

TIP D LEZIJA

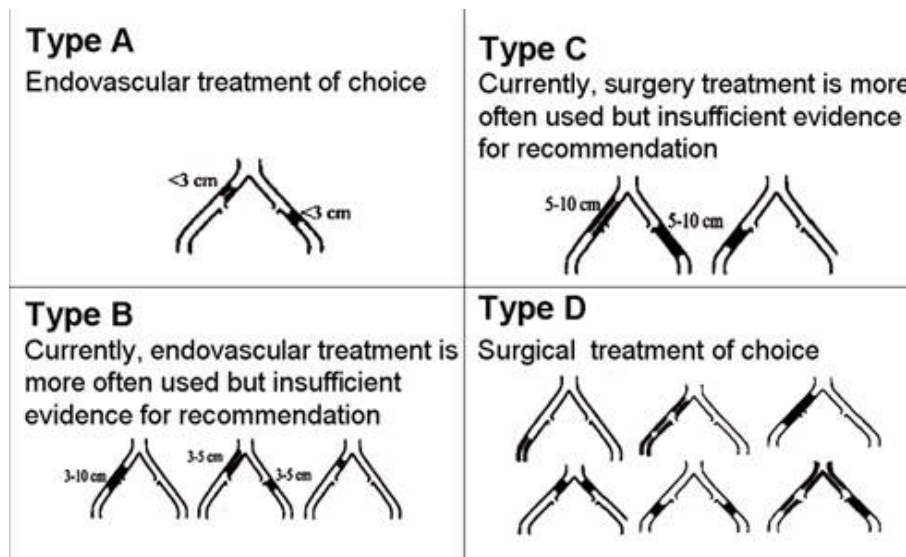
- difuzna bolest koja zahvata aortu i obe ilijačne arterije
- difuzne multiple stenozne koje unilateralno zahvataju zajedničku, spoljašnju ilijačnu arteriju i zajedničku femoralnu arteriju
- unilateralna okluzija obe zajedničke i spoljašnje ilijačne arterije

-bilateralna okluzija spoljašnjih ilijačnih arterija

-ilijačne stenozе kod pacijenata sa aneurizmom abdominalne aorte koje nisu podesne za endovaskularni tretman a zahtijevaju neki oblik hirurške intervencije



Slika 29. TASC klasifikacija
shematski prikaz



Slika 30. TASC lezije – tretman (shematski)

1.2.13. KOLATERALNA CIRKULACIJA

Kolateralna cirkulacija kod okluzivne bolesti aortoilijačnog segmenta uglavnom se obavlja kroz tri osnovna sistema¹⁸⁷. To su:

1. Gornji anastomotični sistem:

-visceralni izvor (a.mesenterica superior i a. mesenterica inferior)

-parijetalni izvor (a. sacralis media, aa lumbales i njene grane)

-sistemska kolateralna mreža unutrašnje torakalne arterije (a.epigastrica superior i a. epigastrica inferior)

2. Srednji anastomotični sistem formiran je od strane hipogastrične arterije i njenih grana. Uloga ovog sistema može biti trostruka. U slučaju okluzije spoljnje ilijačne arterije krv ide iz zajedničke ilijačne arterije u hipogastričnu arteriju, a potom preko njenih grana u femoralne krvne sudove. Kod okluzije zajedničke ilijačne arterije krv ide preko gornjeg

anastomotičnog sistema u sistem arterije hipogastrike a preko njenog stabla u spoljnu ilijačnu i zajedničku femoralnu arteriju. Najzad, kod okluzije zajedničke i spoljne ilijačne arterije krv se od gornjeg anastomotičnog sistema preko sistema arterije hipogastrike, prenosi u donji anastomotični kolateralni sistem.

3. Donji anastomotični sistem čine grane zajedničke i duboke femoralne arterije koje se široko anastomoziraju sa granama hipogastrične arterije. Na taj način obezbijeden je protok krvi od gornjeg do donjeg anastomotičnog sistema. Pri tome se zaobilaze glavna arterijska stabla u slučajevima kada su ona opstruirana i obezbjeđuje ishrana ekstremiteta. U zavisnosti od mjesta okluzije, postoji nekoliko tipova dobro definisanih kolateralnih puteva u nivou aortoilijačnog arterijskog stabla. Stoga se razlikuju kolateralni putevi kod:

1. Okluzije abdominalne aorte
2. Okluzije zajedničke ilijačne arterije
3. Okluzije spoljne ilijačne arterije
4. Okluzije unutrašnje ilijačne arterije

1. Okluzija abdominalne aorte

Generalno postoje dva anatomski kolateralna sistema kao odgovor na postepenu okluziju abdominalne aorte. Oni se mogu klasifikovati kao viscero-sistemi i sistemsko-sistemi, u odnosu na ishodište i završetak kolateralnih krvnih sudova. Ova dva sistema mogu biti podjednako razvijena, ili jedan u odnosu na drugi može dominirati. Kolateralna mreža preko unutrašnje torakalne arterije (Winslow) koja spada u sistemsko-sistemski kolateralni put, predstavlja izuzetno važan kolateralni put, a mjesto anastomoze ima projekciju u visini pupka. Doprinos ove anastomoze je utoliko veći ukoliko je nivo okluzije proksimalniji što se djelimično može objasniti činjenicom da kod proksimalnijih okluzija distalne kolaterale prestaju sa funkcijom. Faktori od kojih zavisi razvoj i vrsta kolateralne mreže su: nivo aortne okluzije, stepen i težina opstruktivnog procesa, stenoza gornje mezenterične arterije i prohodnost hipogastričnih arterija. Do okluzije abdominalne aorte

može doći iznad ili ispod odvajanja donje mezenterične arterije. Stoga se razlikuju jukstarenalna i bifurkaciona tromboza abdominalne aorte. Kod jukstarenalne okluzije glavni krvni sudovi koji formiraju kolateralnu cirkulaciju su:

-a. mesenterica superior, preko svoje grane a. colicae mediae, Riolanove arkade koja je jako nisko postavljena, dovodi krv do a. colicae sinistrae, grane a. mesentericae inferior. Iz donje mezenterične arterije, krv ide dalje u aortu, njene grane i gornju hemoroidalnu arteriju, pa preko anastomoza u zidu rektuma sa srednjom i donjom hemoroidalnom arterijom-granama hipogastrične arterije, u hipogastričnu arteriju. Preko anastomoza ove arterije krv dalje ide u spoljnu ilijačnu i femoralnu arteriju.

-a. epigastrica superior, grana a. mammariae internae anastomozira se u visini pupka sa a. epigastricom inferior-granom spoljašnje ilijačne arterije (Winslow).

-aa. intercostales

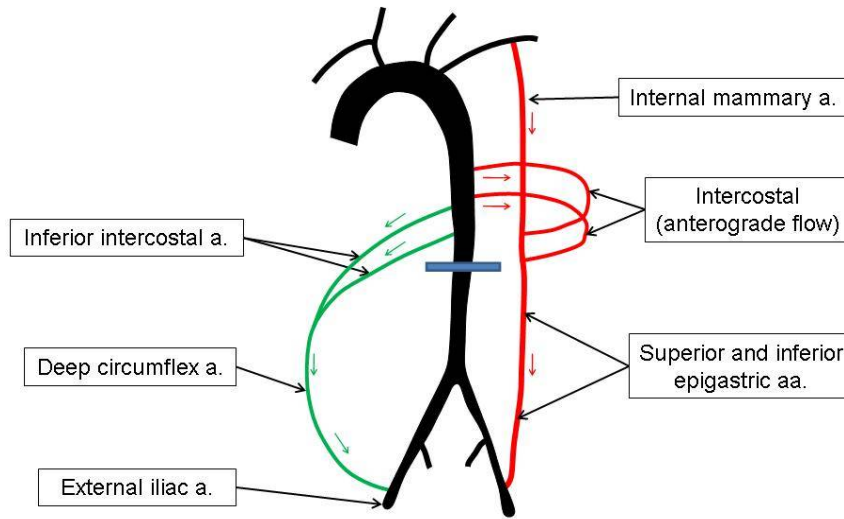
U slučaju okluzije ispod mjesta odvajanja donje mezenterične arterije kolateralni krvotok ide preko:

-a. mesentericae inferior, do njene završne grane, gornje hemoroidalne arterije koja se anastomozira u zidu rektuma sa srednjom i donjom hemoroidalnom arterijom koje pripadaju slivu hipogastrične arterije.

-aa. intercostales, niže interkostalne grane anastomoziraju sa lumbalnim arterijama, preko ovih sa a. circumflexa ilium profunda-granom spoljne ilijačne arterije, a preko sakralnih arterija sa iliolumbalnom arterijom i gornjom glutealnom arterijom-granom hipogastrične arterije.

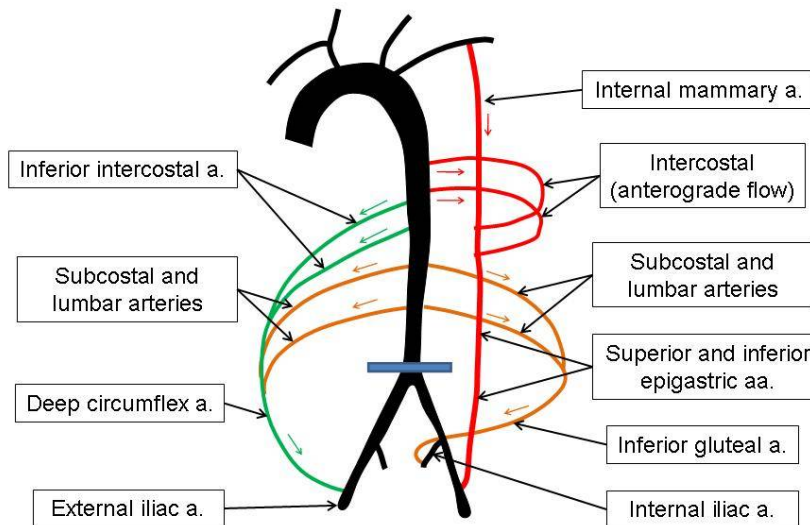
-a. epigastrica superior

Suprarenal aorta occlusion. Collateral pathways



Slika 31. Kolateralna cirkulacija kod suprarenalne okluzije trbušne aorte
(shematski prikaz)

Infarenal and aorto-iliac occlusion. Collateral pathways



Slika 32. Kolateralna cirkulacija kod infarenalne okluzije trbušne aorte
(shematski prikaz)

2. Okluzija zajedničke ilijačne arterije

U ovom slučaju glavni anastomotični putevi su: donja mezenterična arterija, lumbalne arterije, pubični i sakralni pleksus.

-a.mesenterica inferior se preko svoje hemoroidalne arterije anastomozira sa hemoroidalnim arterijama, granama hipogastrične arterije i na taj način, krv preko glavnog stabla ove arterije ukoliko je račva zajedničke ilijačne arterije prolazna, prelazi u spoljnu ilijačnu arteriju i nadalje u arteriju femoralis.

-aa.lumbales, preko iliolumbalne i gornje glutealne arterije dovode krv u hipogastričnu arteriju, a potom i u spoljnu ilijačnu arteriju.

Anastomoze grana hipogastrične arterije sa njihovim kontralateralnim parovima u slučaju unilateralnog procesa su od posebnog značaja. To su : sakralni i pubični pleksus.

-plexus sacralis, čine a. sacralis media sa svojim granama, a iliolumbalis i aa sacrales lateralis-parijetalne grane hipogastrične arterije.

-plexus pubicus, čine obturatorna arterija-grana hipogastrične arterije, donja epigastrična arterija-grana spoljne ilijačne arterije sa svojim homologim arterijama sa druge strane, i circumfleksa medialis lateralis - grana arterije profunde femoris.

3. Okluzija spoljne ilijačne arterije

U ovom slučaju krv preko zajedničke ilijačne dolazi do hipogastrične arterije i dalje preko njenih grana do zajedničke, ili duboke butne arterije. Glavni anastomotični putevi su.a.circumflexa ilium superficialis, a. pudenda externa, a. circumflexa femoris lateralis, a. circumflexa femoris medialis i aa. perforantes.

-a. circumflexa ilium superficialis je grana zajedničke femoralne arterije koja se anastomozira sa gornjom glutealnom arterijom, završnom granom hipogastrične arterije, i cirkumfleksom ilium profundom-granom spoljne ilijačne arterije.

-aa. pudendales externae su grane zajedničke femoralne arterije koje se anastomoziraju između sebe, sa homolognim arterijama sa suprotne strane, i sa granama unutrašnje pudendalne arterije-granama hipogastrične arterije.

-a. circumflexa femoris lateralis je grana duboke femoralne arterije i anastomozira se sa gornjom i donjom glutealnom arterijom-granama hipogastrične arterije

-a. circumflexa femoris medialis je grana duboke butne arterije koja se anastomozira sa donjom glutealnom i obturatornom arterijom-granama hipogastrične arterije

-aa. perforantes su grane duboke butne arterije koje se u gornjoj polovini natkoljenice anastomoziraju sa gornjom i donjom glutealnom arterijom-granama hipogastrične arterije.

4. Okluzija unutrašnje ilijačne arterije

Izolovane okluzije ove arterije su relativno rijetke. Glavni anastomotični putevi idu preko homolognih arterijskih stabala sa suprotne strane. Pored toga dolazi do anastomoza sa donjom mezenteričnom arterijom, i to preko njene hemoroidalne arterije koja se u zidu rektuma anastomozira sa srednjom i donjom hemoroidalnom arterijom-granama hipogastrične arterije. Potom slijedi anastomoza sa srednjom sakralnom arterijom, a preko njenih bočnih grana sa arterijom iliolumbalis i aa. sacrales laterales-granama hipogastrične arterije. Zatim dolaze anastomoze sa granama donje epigastrične i obturatorne arterije. Na kraju, anastomoza cirkumflekse ilium profunde-grane spoljne ilijačne arterije sa iliolumbalnom arterijom, granom hipogastrične arterije.

1.2.14. DIJAGNOZA

Dobra anamneza i brižljiv fizikalni pregled u većini slučajeva su dovoljni za dijagnozu aortoilijačne okluzivne bolesti. Pored toga na raspolaganju su nam i razna neinvazivna dijagnostička sredstva:

1. Doppler (ABI, PBI, ASPI) indeks predstavlja odnos pritiska na nivou nožnog zgloba i brahijalnog pritiska i najjednostavniji je pokazatelj prisutnosti i stepena obliterirajućih promjena arterija donjih ekstremiteta. ABI između 0,9 i 1,2 smatra se normalnim (bez značajne periferne arterijske bolesti), dok vrijednosti manje od 0,9 ukazuju na arterijske bolesti. ABI vrijednost veća od 1,3 takođe se smatra nenormalnom, i sugeriše na kalcifikacije zidova arterija i povećanu krutost krvnih sudova, kada ih nije moguće manžetnom aparata komprimovati. To je znak ozbiljnih perifernih vaskularnih bolesti (dijabetske angiopatije itd).

Pod uslovom da ne postoje drugi značajni uslovi koji utiču na arterije na nogama, slijedeće ABI vrijednosti mogu se koristiti za predviđanje težine periferne arterijske bolesti, kao i procjenu rizika.

ABI vrijednosti	tumačenje vrijednosti
iznad 1.2	povišene
1.0 - 1.2	normalne vrijednosti
0.9 - 1.0	optimalne vrijednosti
0.8 - 0.9	početak arterijske bolesti
0.5 - 0.9	srednja teška arterijska bolest
0.2 – 0.5	uznapredovala teška arterijska oboljenja sa znacima ugrožavajuće ishemije
ispod 0.2	ireverzibilne, ishemijske promjene

2. Pletizmografija: Upotrebljava se za registrovanje segmentnih pritisaka ekstremiteta i njome se u vidu krive analiziraju promjene zapremine krvi koje u ekstremitetu nastaju u vezi sa pulsirajućim arterijskim protokom. S obzirom da je volumen mišića, kostiju, kože i venske krvi iz sekunde u sekundu relativno konstantan, promjene zapremine ekstremiteta u mirovanju odraz su arterijskog protoka. Ovom metodom se zapravo indirektno mjeri protok krvi a promjene amplitude krive su pokazatelj perfuzije lokalnog tkiva.

3. Proba hodanjem na pokretnoj traci (Treadmill Testing): Hodanje na pokretnoj traci (3.3km/h, pod nagibom 12%) je najkorisniji test za ispitivanje pacijenata sa atipičnim klaudikacionim tegobama, u cilju isključivanja vaskularne osnove simptoma, ili dokumentovanja težine intermitentne klaudikacije. Pacijentu se nalaže da hoda 5 minuta ili dok ga tegobe ne primoraju da stane. Za potvrdu dijagnoze vaskularne klaudikacije vrijednost pritiska na nivou skočnog zgloba bi trebalo da padne ispod 50 mm Hg. Vraćanje na polaznu vrijednost tokom više od 5 min, ukazuje na multisegmentnu bolest i lošu razvijenost kolateralnog protoka.

4. Dupleks- ultrasonografija: Dupleks pregled koji kombinuje B mode ultrazvuk velike rezolucije u realnom vremenu sa spektralnom analizom pulsno doplera koristi se za dobijanje odgovora na specifična pitanja u pogledu morfologije bolesti, za mjerenje promjera krvnog suda, stepenovanje težine stenoze ili za određivanje dužine okluzije krvnog suda.

5. MSCT i MR angiografija: Obe metode imaju svoje prednosti i nedostatke koje je potrebno poznavati kako bi se za pojedinog bolesnika odabrala bolja metoda. CT ili MR pregledu krvnih sudova treba prethoditi doppler pregled, jer su doppler aparati znatno dostupniji, cijena pregleda je niža, pri pregledu se koriste ultrazvučni talasi, a nije potrebna primjena kontrastnog sredstva. U osoba s patološkim doppler nalazom indikovana je daljnja obrada jednom od navedenih metoda s ciljem odabira i planiranja liječenja. U bolesnika s ugrađenim srčanim elektrostimulatorom, kao i u većine bolesnika s metalnim implantatima, CT-angiografija je metoda izbora, no treba biti svjestan da i pri CT-angiografiji strana tijela uzrokuju artefakte snimanja koji otežavaju analizu struktura smještenih u blizini metalnog stranog tijela. U bolesnika s početnom renalnom insuficijencijom MR-angiografija bolja je metoda izbora nego CT-angiografija jer jodna kontrastna sredstva koja se koriste kod CT-angiografije mogu uzrokovati pogoršanje renalne funkcije. U osoba s uznapredovalom renalnom insuficijencijom potrebno je izbjegavati korištenje obe metode ukoliko je moguće, s obzirom na štetan učinak i jodnog i gadolinijevog kontrastnog sredstva. Za prikaz krvnih sudova uskog lumena CT-angiografija bolja je metoda u odnosu na MR-angiografiju s obzirom na bolju prostornu rezoluciju, dok je prikaz prohodnog lumena u arterijama izrazito kalcifikovane stijenke znatno bolji MR-

angiografijom. Kod djece, trudnica i mlađih osoba prednost svakako ima MR-angiografija s ciljem izbjegavanja ionizujućeg zračenja. CT-angiografija znatno je brža metoda snimanja što olakšava njezinu primjenu u nesaradljivih bolesnika, a CT-aparati su dostupniji u odnosu na MR-aparate. Pomoću obe metode moguća je detekcija, karakterizacija i određivanje značaja aterosklerotskih plakova, uz napomenu da se kalcifikacije unutar plakova prikazuju samo CT-angiografijom.

6. Invazivna dijagnostika:

Klasična odnosno konvencionalna angiografija može biti izvedena punkcijom ili kateterizacijom krvnog suda po Seldingeru. Tehniku angiografije je prvi put 1927 godine primijenio portugalski neurolog Antonio Moniz koji je 1949 godine za svoj doprinos medicini nagrađen Nobelovom nagradom. U zavisnosti od pristupa razlikujemo nekoliko vidova angiografije (arteriografije):

- translumbalna aortografija direktnom punkcijom aorte

- transfemoralna arteriografija

- radijalni pristup u distalnoj trećini podlaktice

- brahijalni pristup u području lakta

Prednost angiografije u odnosu na druge neinvazivne metode je da se u jednom aktu pored dijagnostičkog može obaviti i terapijski tretman:

- dilatacija stenoza na krvnim sudovima pomoću balon katetera

- postavljanje stentova na mjestu stenoziranih segmenata krvnih sudova

- postavljanje stent graftova na mjestima proširenja krvnih sudova

1.2.15. TRETMAN

Stenozanto-okluzivna bolest aortoilijačnog segmenta može se tretirati medikamentozno, endovaskularno i hirurški¹³¹

1. Medikamentozni tretman

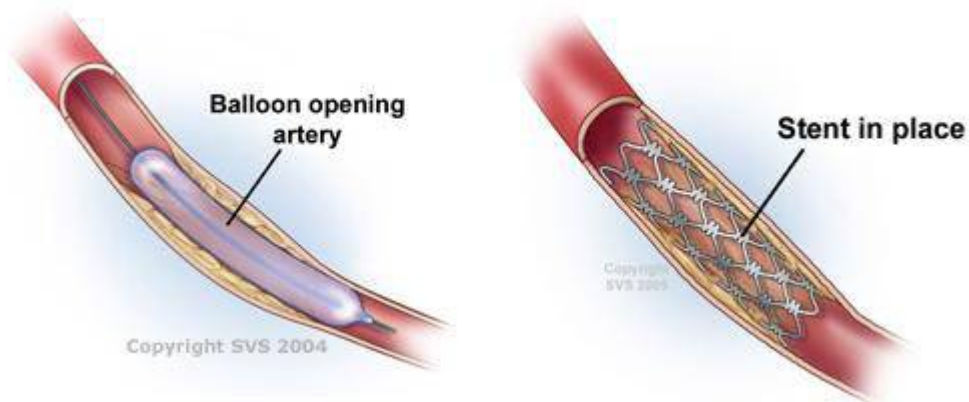
Cilj medikamentozne terapije je usmjeren na usporavanje progresije bolesti, podsticanje razvoja kolateralne cirkulacije kao i na sprečavanje traume i infekcije stopala. Prije svega bitna je promjena stila života i životnih navika. U to spada prestanak pušenja, smanjenje tjelesne mase, redovno vježbanje koje se sastoji od svakodnevnih šetnji, korekcija hiperlipemije te liječenje hipertenzije kao i regulacija glikemije u slučaju dijabetesa. Brižljiva njega stopala je veoma bitna pošto su trauma i infekcija često precipitujući uzroci gangrene i posljedične amputacije naročito kod oboljelih od diabetesa.

Od lijekova koji se koriste u hroničnoj okluzivnoj aortoilijačnoj bolesti pored dobro poznatih antiagregacionih lijekova (acetil-salicilna kiselina, klopidogrel) i hemoreoloških lijekova (pentoksifilin) u posljednje vrijeme u upotrebi je cilostazol koji pripada inhibitorima fosfodiesteraze III a pokazao se kao veoma efikasan u smanjivanju tegoba intermitentne klaudikacije.

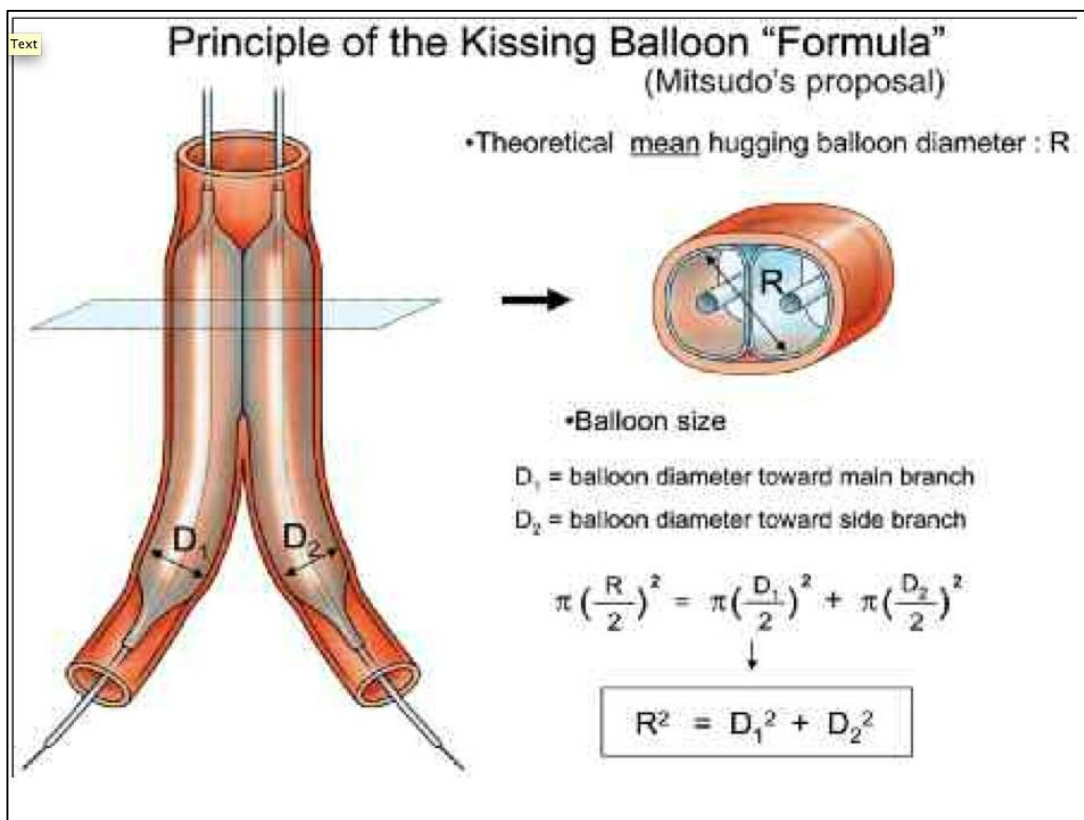
Sve ove mjere uz medikamentoznu potporu mogu kod znatnog broja bolesnika odgoditi ili u nekim slučajevima čak i potpuno otkloniti potrebu za operativnim liječenjem.

2. Endovaskularni tretman

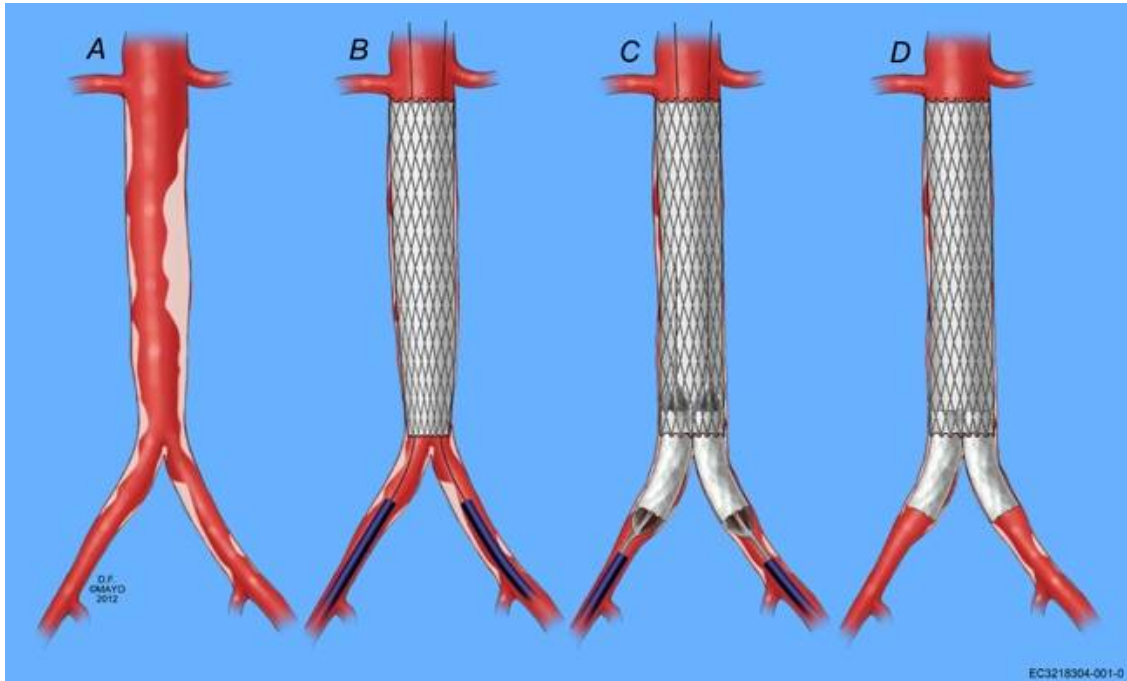
Uloga perkutane transluminalne angioplastike (PTA) sa ili bez stenta je važan modalitet liječenja aortoilijačne okluzivne bolesti a za uspjeh je bitan pravilan odabir pacijenata. PTA je indikovana u slučajevima ograničenih ,fokalnih lezija i to prije za stenoze nego okluzije.Tu spadaju bolesnici sa lezijama iz A i B grupe po TASC klasifikaciji. PTA se po pravilu ne preporučuje u liječenju pacijenata sa difuznom ilijačnom bolešću, osim ako su izrazito loši kandidati za hirurško liječenje, niti kod onih sa potpuno okludiranim ilijačnim arterijama, zbog većeg rizika komplikacija i reokluzije.



Slika 33. Balon dilatacija i stent



Slika 34. „Kissing ” balon dilatacija



Slika 35. Endovaskularni tretman

3. Hirurški tretman

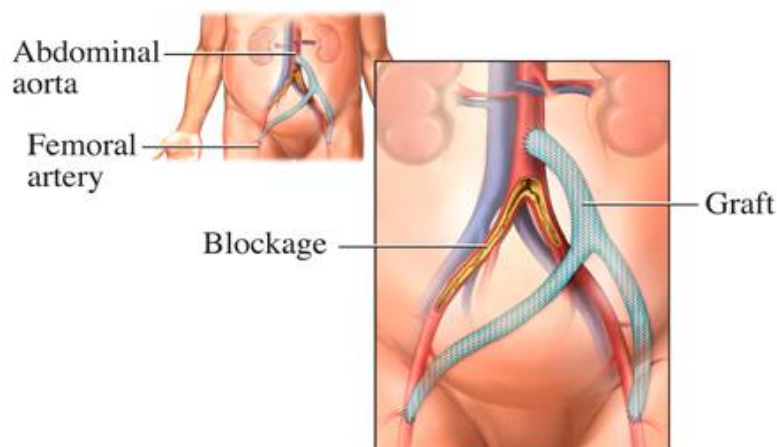
Hirurško liječenje aortoiliakalne okluzivne bolesti ima za cilj uspostavljanje normalne ili približno normalne cirkulacije. Ono je apsolutno indikovano kod pacijenata u III i IV stadijumu ishemije po Fontenu, odnosno kod pacijenata iz C i D grupe po TASC klasifikaciji. Pacijente sa II b stadijumom ishemije po Fontenu treba informisati o karakteru oboljenja, mogućnosti uspjeha operativnog liječenja kao i mogućnostima eventualnih komplikacija te odluku prepustiti njima. Od hirurških metoda koje se danas koriste na raspolaganju su nam:

1. Trombendarrektomija

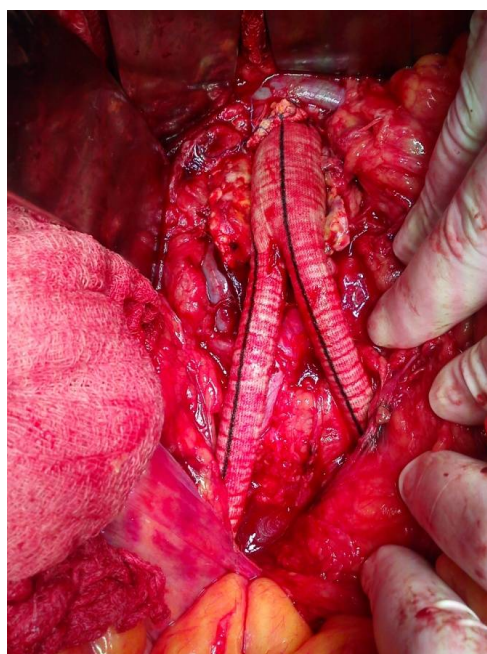
Podrazumijeva direktan pristup izmijenjenom dijelu arterije i odstranjenje tromba i promijenjenog dijela zida u cilju uspostavljanja normalne cirkulacije. Ona se danas rijetko koristi jer je pogodna samo za izolovane segmentne okluzije kakve se obično sreću na račvama arterija.

2. By-pass procedure

By-pass tehnika je danas suverena metoda liječenja okluzivne bolesti aortoilijačne regije. Premoštenja mogu biti izvedena anatomskim (aortofemoralni, aortobifemoralni, ilijakofemoralni by-pass) ili ekstraanatomskim putem (aksilofemoralni, aksilobifemoralni, femorofemoralni cross-over by-pass), što zavisi od lokalnog nalaza i opšteg operabiliteta.



Slika 36. Aortobifemoralni bajpas – shematski prikaz



Slika 37. Aortobifemoralni bajpas (originalna fotografija)

3. Resekcija i interpozicija grafta

Ova metoda se rijetko koristi u tretmanu okluzivne bolesti aortoilijačne regije ali je suverena u liječenju aneurizmatске bolesti aorte.

II. RADNA HIPOTEZA

1. Stenozično-okluzivne promjene na aortoilijačnom segmentu uglavnom nastaju kao posljedica degenerativnih i inflamatornih promjena na zidu krvnog suda, prvenstveno na endotelu.
2. Kod aneurizmatičke bolesti prisutne su patomorfološke promjene zida aorte, kao i promjene u koncentracijama pojedinih enzima (metaloproteinaze 2 i 9) i njihovih tkivnih inhibitora u zidu aorte.
3. Kliničkim, laboratorijskim (CRP, fibrinogen, homocistein), i imunohistochemijskim ispitivanjima (metaloproteinaze 2 i 9 i tkivni inhibitori metaloproteinaza 2 i 9) moguće je razlikovanje ova dva patološka stanja: stenozično-okluzivne bolesti aorte (SOBA) i aneurizmatičke bolesti aorte (ANBA), koja se mogu klinički manifestovati sličnim simptomima i znacima.

III. CILJ ISTRAŽIVANJA

1. Cilj rada je da se uporede imunohistohemijski parametri, patomorfološke osobnosti, klinička slika i način liječenja kod aneurizmatičke bolesti infrarenalne aorte (ANBA) i stenozantno-okluzivne bolesti infrarenalne aorte (SOBA) a sve u interesu da se pokušaju i preoperativno naći determinante koje bi razdvojile ova dva patološka stanja, koja mogu biti sličnih kliničkih manifestacija.

2. Predloženo ispitivanje trebalo bi da pokaže u kojoj mjeri se povišena koncentracija enzima metaloproteinaza 2 i 9 i njihovih tkivnih inhibitora može dovesti u vezu sa pojavom aneurizmatičke bolesti infrarenalne aorte, odnosno povišene vrijednosti inflamatornih markera (CRP, fibrinogen) i homocisteina u vezu sa nastankom stenozantno-okluzivne bolesti terminalne aorte.

3. Ovim istraživanjem trebalo bi da se utvrde razlike u koncentracijama metaloproteinaza 2 i 9, inflamatornih markera (CRP, fibrinogen) i homocisteina kod (ANBA) i (SOBA) što bi moglo pridonijeti razjašnjenju etiologije bolesti, kliničkim manifestacijama a što bitno utiče na izbor metode liječenja.

IV. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

Sprovedena su bazična i klinička istraživanja kroz dvije studije (prospektivna i retrospektivna) elektivno operisanih bolesnika zbog aneurizmatске bolesti abdominalne aorte (ANBA) i stenozantno - okluzivne bolesti abdominalne aorte (SOBA). Operativnim procedurama bili su podvrgnuti bolesnici sa značajnim stenozantno - okluzivnim promjenama, sniženim ABI, niskom klaudikacionom distancom (SOBA) i aneurizmom abdominalne aorte (ANBA) veličine 3,5 do 7,5 cm (prosječno 5,47 cm).

Dijagnoza i indikacije za operativnim liječenjem su utvrđene na osnovu kliničkih, laboratorijskih, doppler ultrazvučnih i angiografskih nalaza.

U ispitivanje nisu bili uključeni urgentno operisani bolesnici, reoperisani hronični bolesnici, niti operisani bolesnici na drugim (osim infrarenalnog segmenta aorte) dijelovima arterijskog sistema.

Sva istraživanja su sprovedena u Univerzitetском kliničkom centru Republike Srpske (Klinika za vaskularnu hirurgiju i Zavod za patologiju) u Banja Luci. Kompletна istraživanja su odobrena od strane Etičkog odbora Kliničkog centra, a kompletan protokol je usklađen sa zahtjevima Deklaracije Svjetskog medicinskog udruženja iz Helsinkija.

IV. 1. RETROSPEKTIVNA STUDIJA

Ova ispitivanja su obavljena kod 131 bolesnika (72 ANBA i 59 SOBA). Istraživanje je sprovedeno u UKC RS Banjaluka (Klinika za vaskularnu hirurgiju) u periodu od 3 godine (1. 4. 2010 - 1. 4. 2013) a podrazumijevalo je ispitivanje demografskih karakteristika (pol, životna dob, pozitivna porodična anamneza za aneurizmatску odnosno stenozantno-okluzivnu bolest aorte), anamnestičkih podataka (nespecifična simptomatologija, klaudikacije, bol u miru, trofički ulkus ili gangrene), navika (pušenje, alkoholizam, ishrana, sesilan način života), objektivnog kliničkog i UZ nalaza (pulsni status, doppler indeksi, CDS), angiografskog nalaza, lipidnog statusa (ukupni holesterol, LDL, HDL, trigliceridi), pratećeg komorbiditeta (diabetes mellitus, hipertenzija, hronična opstruktivna bolest pluća, hronična renalna insuficijencija, koronarna bolest, cerebrovaskularne bolesti), načina liječenja i neposrednog ishoda liječenja po ispitivanim grupama (ANBA i SOBA). Uključujući kriterij se odnosio na bolesnike sa (ANBA) i (SOBA) koji su tretirani

operativno kao i na bolesnike koji su operisani u elektivnom hirurškom programu, a kriteriji za isključivanje su bili bolesnici sa (ANBA) i (SOBA) koji su operisani u hitnoj hirurškoj službi, bolesnici koji su prethodno operisani zbog (ANBA) i (SOBA) kao i bolesnici sa pridruženim aneurizmama drugih lokalizacija.

Zavisna varijabla u retrospektivnoj studiji je ishod liječenja. Nezavisne varijable u retrospektivnoj studiji su: 1. demografske karakteristike (pol, starost, pozitivna porodična anamneza za aneurizmatiku odnosno stenozantno-okluzivnu bolest aorte); 2. anamnestički podaci (nespecifična simptomatologija, klaudikacije, bol u miru, trofički ulkus ili gangrene); 3. navike (pušenje, alkoholizam, ishrana, sesilan način života); 4. objektivni klinički i UZ nalaz (pulsni status, doppler indeksi, CDS); 5. angiografski nalaz; 6. lipidni status (ukupni holesterol, LDL, HDL, trigliceridi); 7. prateći komorbiditet (diabetes mellitus, hipertenzija, HOBP, HRI, koronarna bolest, cerebrovaskularne bolesti); 8. način liječenja

IV. 2. PROSPEKTIVNA STUDIJA

Prospektivna studija je sprovedena kod dvije grupe po 30 bolesnika sa aneurizmatikom bolesti infrarenalne aorte (ANBA) i 30 bolesnika sa stenozantno - okluzivnom bolesti infrarenalne aorte (SOBA). Kod svih bolesnika su praćeni klinički, laboratorijski, imunohistohemijski i patohistološki parametri.

Klinički parametri su praćeni u obe grupe bolesnika i to: distribucija bolesnika po polu, životnoj dobi, kliničkoj slici, pulsnom statusu, dopler indeksima, kolor duplex skenu aorte, angiografskom nalazu, diabetes mellitusu, hipertenziji, hiperlipidemiji, pušenju, alkoholizmu, sesilnom načinu života, hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća, hroničnoj renalnoj insuficijenciji, koronarnoj bolesti, cerebrovaskularnim bolestima i vrsti operativnog zbrinjavanja.

Laboratorijski parametri su praćeni takođe kod svih prospektivno posmatranih bolesnika (ANBA, SOBA) i to vrijednosti C- reaktivnog proteina, fibrinogena, homocisteina i alfa 1 antitripsina.

Histološki su odabrani uzorci aorte nakon fiksacije u 10% neutralnom puferovanom formalinu dehidrirani u rastućim koncentracijama etil alkohola (70%, 96%, 100%) i ukalupljeni u parafinske blokove.

Za histološku i imunohistohemijsku analizu parafinski blokovi su na rotacionom mikrotomu (microTec CUT 4055, SLEE MAINZ) sječeni na presjeke debljine 4-5 μm . Dobijeni presjeci su sakupljeni na odgovarajuća predmetna stakalca i sušeni na 60°C.

U prvom koraku histološke procedure tkivni presjeci su deparafinirani u ksilolu (dvije izmjene po 5 minuta) zatim rehidrirani u opadajućoj koncentraciji etil alkohola (100%, 96% i 70% , po 5 minuta za svaku izmjenu) i isprani u destilovanoj vodi. Nakon toga su bojeni standardnom metodom hematoksilin - eosin (HE) i analizirani svjetlosnim mikroskopom (Leica DM 2500).

Za imunohistohemijsku analizu tanki presjeci tkiva su montirani na pozitivno naelektrisana Super Frost predmetna stakla (Menzel-glaser). Nakon deparafinizacije i rehidratacije imunohistohemijsko bojenje je nastavljeno blokadom aktivnosti endogene peroksidaze (inkubacijom 10 minuta u 3% vodonik peroksidu), zatim kratkotrajnim ispiranjem destilovanom vodom i toplotnim pretretmanom u PT modulu (demaskiranje antigena obavljeno kuhanjem tkiva 20 minuta u citratnom puferu pH 6.0).

Da bi se spriječilo nespecifično bojenje pozadine i/ili da bi se smanjilo nespecifično vezivanje endogenih IgG presjeci tkiva su neposredno prije aplikacije primarnih antitijela inkubirani sa komercijalnim proteinskim blokom (Ultra V Block, Thermo Fisher Scientific USA) 5 minuta na sobnoj teperaturi.

Na tako pripremljenim tkivima imunohistohemijska detekcija antigena je izvedena reakcijom peroksidaze primjenom poliklalnog i monoklonalnih antitijela firme Thermo Fisher Scientific:

Za matriks metaloproteinaze su upotrebljena sljedeća antitijela:

1. Poliklonoalno zečje Anti MMP-9 antitijelo i
(*Rabbit polyclonal Anti MMP-9 antibody, RB-9234-R7*)
2. Monoklonoalno mišje Anti MMP-2 antitijelo, klon A-Gel VC2

(Mouse monoclonal Anti MMP-2 antibody, Ab-4 MS-806-P1)

Za inhibitore metaloproteinaza su upotrebljena mišja antitijela:

1. Monoklonalno mišje Anti TIMP-1 antitijelo, klon 102D1

(Mouse monoclonal Anti-TIMP-1 antibody, Ab-2 MS-608-R7) i

2. Monoklonalno mišje Anti TIMP-2 antitijelo, klon 3A4

(Mouse monoclonal Anti TIMP-2 antibody, Ab-5 MS-1485-R7).

Antitijela za MMP-9, TIMP-1 i TIMP-2 su korištena u ready to use formatu (bez dodatnog razrjeđivanja), dok je antitijelo TIMP-2 uz pomoć komercijalnog diluenta (UltraAb Diluent, Thermo Fisher Scientific, USA) razrijeđeno u omjeru 1: 100.

Nakon optimalizacije protokola, sva navedena antitijela su inkubirana preko noći u frižideru. Za vizualizaciju je korišten ready to use polimerni detekcioni sistem (UltraVision Detection sistem HRP polimer & DAB Plus Chromogen). U prvom koraku vizualizacije je primjenjen pojačivač primarnog antitijela (10 minuta) a zatim HRP polimer (15 minuta); oba na sobnoj temperaturi. Poslije svake izmjene (primarno antitijelo, pojačivač i polimer) tkiva su ispirana TBS puferom (Tris buffered saline) pH 7,4. Specifično imunohistohemijsko bojenje je vizualizovano petominutnom inkubacijom sa 3,3'-diaminobenzidine tetrachloride (DAB) hromogenom. (Svi reagensi su firme Thermo Fisher Scientific, Fermtont, CA 94539, USA).

Nakon ispiranja hromogena destilovanom vodom presjeci tkiva su kontrastirani Maierovim hematokilinom (30 sekundi), isprani tekućom vodom, dehidrirani u rastućoj koncentraciji etanola (70%, 90% i 100%), bistreni u ksilolu i trajno uklopljeni u kanada balzam. Nakon montiranja preparati su analizirani na svjetlosnom mikroskopu Leica DM2500 i fotografisani.

Kontrola kvaliteta imunohistohemijskog bojenja (pozitivna i negativna) je rađena na tkivima po preporci proizvođača. Za MMP-9 i MMP-2 je korišteno tkivo placente, za TIMP-1 karcinom dojke a za TIMP-2 karcinom kolona. Za negativnu kontrolu je na tkivo apliciran TBS pufer zbog čega se u kontrolnim presjecima zbog izostavljanja primarnog antitijela nije mogla naći nikakva imunološka aktivnost.

Imunohistohemijska analiza je vršena svjetlosnim mikroskopom, kvalitativnom ili semikvantitativnom metodom.

Za procjenu ekspresije MMP-9, MMP-2, TIMP-1 i TIMP-2 je korišten scoring sistem baziran na ocjeni intenziteta citoplazmatskog bojenja ćelija (A) i procjeni broja obojenih ćelija (B).

A. Intenzitet citoplazmatskog bojenja ćelija

- u odsustvu citoplazmatskog bojenja ekspresija je ocjenjena negativno (0),
- u slučaju žućkastog bojenja citoplazme ekspresija je ocjenjena kao slabo pozitivna (1),
- smeđe citoplazmatsko bojenje je ocjenjeno kao pozitivno (2),
- a tamno smeđe kao jako pozitivna ekspresija citoplazmatskog antigena (3) .

B. Procenat bojenja:

Na 100 nasumično odabranih ćelija

- 1% do 10% obojenih ćelija je ocjenjeno 0
- 11% do 25% obojenih ćelija sa 1
- 26% do 50% obojenih ćelija sa 2
- 51% do 75% obojenih ćelija sa 3
- Više od 75% obojenih ćelija sa 4

Ukupni skor za konačnu procjenu ekspresije je dobijen množenjem vrijednosti A i B čime su definisane četiri različite kategorije :

Negativna (0-2)

Slabo pozitivna (3-4)

Pozitivna (5-8)

Jako pozitivna (9 i više).

IV.3. STATISTIČKE METODE ISTRAŽIVANJA

Statistika istraživanja je urađena po uobičajenim metodološkim preporukama uz korištenje relevantnih statističkih standarda i korištenjem standardnog softvera .

Statistička metodologija koja je primjenjena u prikazu rezultata istraživanja komponovana je iz pet dijelova (istraživačkih faza):

1. Deskriptivna statistika: Prikaz (slika) istraživačkog uzorka

U ovom dijelu opisuje se uzorak. Opis (slika) uzorka daje se „fotografskom snimkom“ stanja za svako demografsko obilježje i svako istraživačko obilježje. Osim toga, tamo gdje je to moguće, daju se deskriptivne statistike uzorka (broj, minimalna i maksimalna vrijednost, aritmetička sredina, mod, medijana, standardna devijacija i koeficijent varijacije).

Za prospektivnu studiju daju se demografska obilježja (pol, starost, porodična anamneza u odnosu na ANBA i SOBA), anamnestički podaci (nespecifična simptomatologija, klaudikacije, bol u miru, trofički ulkus i gangrena), navike (pušenje, alkoholizam, ishrana, sesilan način života), objektivni klinički nalaz i UZ nalaz (pulsni status, doppler indeksi, CDS), angiografski nalaz (MSCT, DSA), lipidni status (ukupni holesterol, LDL, HDL, trigliceridi), prateći komorbiditet (diabetes mellitus, hipertenzija, HOBP, hronična renalna insuficijencija, koronarna bolest, cerebrovaskularne bolesti), upalni markeri (CRP i fibrinogen), homocistein, koncentracija metaloproteinaza 2 i 9 i tkivnih inhibitora metaloproteinaza 2 i 9, način liječenja, ishod liječenja.

Za retrospektivnu studiju daju se demografska obilježja (pol, starost, porodična anamneza u odnosu na ANBA i SOBA), anamnestički podaci (nespecifična simptomatologija, klaudikacije, bol u miru, trofički ulkus i gangrena), navike (pušenje, alkoholizam, ishrana, sesilan način života), objektivni klinički nalaz i UZ nalaz (pulsni status, doppler indeksi, CDS), angiografski nalaz (MSCT, DSA), lipidni status (ukupni holesterol, LDL, HDL, trigliceridi), prateći komorbiditet (diabetes mellitus, hipertenzija, HOBP, hronična renalna insuficijencija, koronarna bolest, cerebrovaskularne bolesti), način liječenja, ishod liječenja.

Snimak stanja daje se na tri reprezentativna načina: tabelom (učestalosti, procenti), grafikonom (kružni dijagram: predstavljanje dijela u odnosu na cijelu pojavu) i tekstom (opis, komentar očekivanja, komentar odstupanja u odnosu na očekivanje, poređenje sa sličnim rezultatima, komentar-zaključak o razlikama u odnosu na očekivanje – teorijski model).

2. Statistička analiza: Analiza rezultata istraživanja u odnosu na demografska obilježja, anamnestička obilježja, klinički nalaz, lipidni status, komorbiditet i navike pacijenata

Analiza rezultata istraživanja u odnosu na demografska obilježja pacijenata realizovana je za svaku studiju i svaku grupu analizom učestalosti, poređenjem relevantnih istraživačkih obilježja u odnosu na:

- demografska obilježja (pol, starost, porodična anamneza u odnosu na ANBA i SOBA) pacijenata;
- anamnestičke podatke (nespecifična simptomatologija, klaudikacije, bol u miru, trofički ulkus i gangrena),
- navike (pušenje, alkoholizam, ishrana, sesilan način života),
- objektivni klinički nalaz i UZ nalaz (pulsni status, doppler indeksi CDS),
- angiografski nalaz (MSCT, DSA),
- lipidni status (ukupni holesterol, LDL, HDL, trigliceridi),
- prateći komorbiditet (diabetes mellitus, hipertenzija, HOBP, hronična renalna insuficijencija, koronarna bolest, cerebrovaskularne bolesti),
- upalne markere (CRP i fibrinogen),
- homocistein,
- koncentraciju metaloproteinaza 2 i 9 i tkivnih inhibitora metaloproteinaza 2 i 9,
- način liječenja,
- ishod liječenja.

Za analizu učestalosti korišteno je standardno tabelarno i grafičko prikazivanje i tekstualni opis. Tabelama su prikazane učestalosti svakog istraživačkog obilježja u odnosu na demografske karakteristike. Grafikoni (stubičasti dijagrami) su grafička interpretacija

tabelarnog prikazivanja. Tekstom se opisuje stanje po pojedinim obilježjima, daje se stav o očekivanju i komentar razlika u odnosu na očekivanje, a na kraju se daje komentar rezultata testiranja implicitnih istraživačkih hipoteza o razlikama između istraživačkih varijabli u odnosu na demografsko obilježje pacijenata.

3. Statistička komparativna analiza: Komparativna analiza rezultata istraživanja između prospektivne i retrospektivne studije i istraživačkih grupa u odnosu na istraživačka obilježja

Komparativna analiza rezultata istraživanja u odnosu na istraživačke karakteristike pacijenata realizovana je analizom učestalosti poređenjem relevantnih istraživačkih obilježja u odnosu na studije i grupe pacijenata. Za analizu učestalosti korišteno je standardno tabelarno i grafičko prikazivanje i tekstualni opis. Tabelama su prikazane učestalosti svakog istraživačkog obilježja u odnosu na studije i grupe pacijenata. Grafikoni (stubičasti dijagrami) su grafička interpretacija tabelarnog prikazivanja. Tekstom se opisuje stanje po pojedinim obilježjima, daje se stav o očekivanju i komentar razlika u odnosu na očekivanje, a na kraju se daje komentar rezultata testiranja implicitnih istraživačkih hipoteza o razlikama između relevantnih grupa u odnosu na istraživačko obilježje.

4. Inferencijalna statistika: Testiranje i zaključivanje o implicitnim istraživačkim hipotezama o razlikama između istraživačkih grupa i grupa pacijenata u odnosu na ostale istraživačke parametre.

Kod testiranja implicitnih istraživačkih hipoteza o postojanju razlika između istraživačkih studija i grupa pacijenata u odnosu na relevantne istraživačke varijable koristile su se dvije vrste testova:

1. Neparаметarski χ^2 test

Neparаметarski χ^2 test primjenjuje se na situacije kad ne postoje ili su nepoznate implicitne istraživačke hipoteze po postojanju distribucije frekvencija ispitivanog obilježja (istraživačke varijable), odnosno kad postoje samo učestalosti pojedinih istraživačkih varijabli. Razlikuje se upotreba χ^2 testa kao testa slaganja i primjenom tabela kontigencije. U oba slučaja se primjenjuje ista formula za izračunavanja:

gdje je:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(f_{ei} - f_{ti})^2}{f_{ti}}$$

- f_{ei} – empirijske frekvencije (učestalosti),

- f_{ti} – teorijske (očekivane) frekvencije (učestalosti).

Statistička značajnost razlike ispitivanih obilježja direktno se određuje poređenjem izračunate vjerovatnoće p sa graničnim vjerovatnoćama $p=0,01$ i $p=0,05$. Ukoliko je izračunata vjerovatnoća $p>0,05$ zaključuje se da ne postoji statistička značajnost između ispitivanih obilježja. Ukoliko je izračunata vjerovatnoća $p<0,05$ zaključuje se da postoji statistička značajnost između ispitivanih obilježja. Ukoliko je izračunata vjerovatnoća $p<0,01$ zaključuje se da postoji visoka statistička značajnost između ispitivanih obilježja.

2. Neparametarski Fišerov (Fisher) test egzaktne vjerovatnoće nulte hipoteze

Fišerov test egzaktne vjerovatnoće nulte hipoteze primjenjuje se kod testiranja učestalosti na tabele kontigencije tipa 2×2 isključivo. Ovdje je primjenjen zbog njegove osobine da se primjenjuje na male uzorke (<30) i u situacijama kad u tabeli kontigencije tipa 2×2 pojedine ćelije imaju učestalosti manje od 5 ili čak i vrijednost 0. Test se realizuje računanjem vjerovatnoće primjenom faktorijela. Faktorijel nekog broja ($N!$) predstavlja sukcesivni proizvod svih brojeva od 1 do tog broja. Na primjer $5! = 1 * 2 * 3 * 4 * 5$.

Na osnovu tabele kontigencije tipa 2×2

Strukturalno obilježje	Funkcionalno obilježje		Ukupno
	I	II	
I	a	b	a+b
II	c	d	c+d
Ukupno	a+c	b+d	a+b+c+d=n

formula testa glasi:

$$p = \frac{(a+b)! \cdot (c+d)! \cdot (a+c)! \cdot (b+d)!}{a! \cdot b! \cdot c! \cdot d! \cdot (a+b+c+d)!}$$

(4.0.1)

gdje je:

- ~ p – vjerovatnoća nulte hipoteze,
- ~ a, b, c, d, n – vrijednosti pojedinih ćelija u tablici kontigencije,
- ~ ! – oznaka za faktorijel.

Statistička značajnost razlike ispitivanih obilježja direktno se određuje poređenjem izračunate vjerovatnoće p sa graničnim vjerovatnoćama p=0,01 i p=0,05. Ukoliko je izračunata vjerovatnoća p>0,05 zaključuje se da ne postoji statistička značajnost između ispitivanih obilježja. Ukoliko je izračunata vjerovatnoća p<0,05 zaključuje se da postoji statistička značajnost između ispitivanih obilježja. Ukoliko je izračunata vjerovatnoća p<0,01 zaključuje se da postoji visoka statistička značajnost između ispitivanih obilježja.

3. Parametarski t-test (Studentov t-test) za testiranje značajnosti razlika između aritmetičkih sredina

Za ispitivanje razlika između aritmetičkih sredina koristiće se tzv. Studentov t-test, sa varijantom za dva mala nezavisna uzorka ($n_1 + n_2 \leq 60$) i dva velika nezavisna uzorka.

Za varijantu t-testa za dva mala nezavisna uzorka koristi se sljedeća formula:

$$t_{\text{emp}} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{n_1 \cdot SD_1^2 + n_2 \cdot SD_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \cdot \frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2}}}$$

(4.0.2)

gdje je:

- ~ \bar{x}_i - aritmetičke sredine posmatranih obilježja za istraživačke studije i grupe respektivno: prospektivna-retrospektivna studija i grupe pacijenata,

\tilde{s}_i - standardne devijacije posmatranih obilježja za istraživačke grupe respektivno: prospektivna-retrospektivna studija i grupe,

\tilde{n}_1 i \tilde{n}_2 – broj jedinica posmatranja u istraživačkoj grupi, respektivno: prospektivna-retrospektivna studija i grupe pacijenata.

Za varijantu t-testa za dva mala nezavisna uzorka koristi se sljedeća formula:

$$t_{emp} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{SD_1^2}{n_1} + \frac{SD_2^2}{n_2}}}$$

gdje je:

\tilde{x}_i - aritmetičke sredine posmatranih obilježja za istraživačke grupe respektivno: prospektivna-retrospektivna studija i grupe pacijenata,

\tilde{s}_i - standardne devijacije posmatranih obilježja za istraživačke grupe respektivno: prospektivna-retrospektivna studija i grupe pacijenata,

\tilde{n}_1 i \tilde{n}_2 – broj jedinica posmatranja u istraživačkoj grupi, respektivno: prospektivna-retrospektivna studija i grupe pacijenata.

5. Istraživačko zaključivanje i odlučivanje

Na osnovu rezultata dobijenih statističkom analizom sprovedeno je istraživačko zaključivanje i odlučivanje u dva koraka:

- Prvi korak: Transformacija rezultata statističke analize u formu pogodnu za validaciju istraživačke hipoteze i istraživačko zaključivanje i odlučivanje. Dobijeni podaci za svaku istraživačku grupu (prospektivna-retrospektivna studija i grupe pacijenata) transformisaće se zbirno po rezultatima za relevantne istraživačke parametare. Za transformaciju i izračunavanje rezultata koristiće se statistički softverski alat MS Excel 2010.
- Drugi korak: Zaključivanje i odlučivanje: U ovom dijelu statističkog zaključivanja i odlučivanja koristiće se multivarijantni logistički i linearni regresioni modeli rezultata

mjerenja kao jedinstvena informaciona osnova pogodna za zaključivanje. U tom smislu, zavisna varijabla (ishod liječenja) u svakoj studiji i svakoj grupi izraziće se preko nezavisnih varijabi:

o Prospektivna studija: nezavisne varijable:

- Upalni markeri (CRP, fibrinogen),
- Homocistein,
- Koncentracije metaloproteinaza 2 i 9,
- Tkivni inhibitori metaloproteinaza 2 i 9,
- Porodična anamneza,
- Klinički nalaz,
- Navike,
- Način liječenja.

o Retrospektivna studija:

- Porodična anamneza,
- Klinički nalaz,
- Navike,
- Način liječenja.

V. REZULTATI

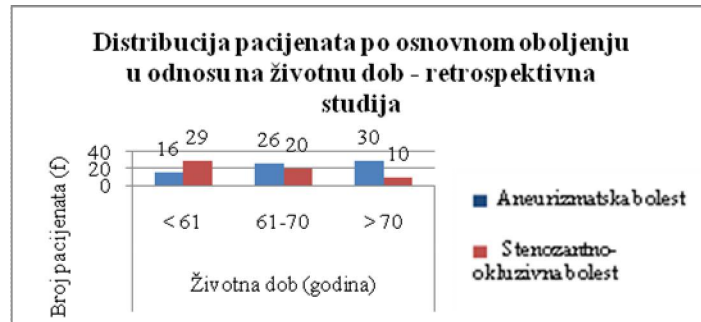
V.1. RETROSPEKTIVNA STUDIJA

Retrospektivno je praćeno je 131 bolesnik sa stenozantno-okluzivnom bolesti aorte (SOBA) i aneurizmatском bolesti abdominalne aorte (ANBA) elektivno operisanih u UKC RS Banjaluka (Klinika za vaskularnu hirurgiju) u periodu 1.4.2010. do 1.4.2013. (Tabela V. 1.1.). Kod svih bolesnika vršeno je ispitivanje demografskih karakteristika, anamnestičkih podataka, objektivnog kliničkog i UZ nalaza, angiografskog nalaza, pratećeg komorbiditeta i rezultata lijećenja.

Tabela V.1.1. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na životnu dob – retrospektivna studija (H_i^2 -test=13,38; $p=0,00124$; visoka statistička značajnost)

Osnovno oboljenje	Životna dob (godina)						Ukupno	
	< 61		61-70		> 70			
	f	%	f	%	f	%	f	%
Aneurizmatска bolest	16	22,2	26	36,1	30	41,7	72	100,00
Stenozatno - okluzivna bolest	29	49,2	20	33,9	10	16,9	59	100,00

Aneurizmatска bolest se najčešće ispoljava u sedmoj i osmoj deceniji života a stenozantno – okluzivna bolest zahvata mlađu populaciju (najčešće šestu i sedmu deceniju). Te razlike su statistički visoko značajne.



Grafikon V.1.1. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na životnu dob – retrospektivna studija

Najveći broj bolesnika sa aneurizmatičkom bolesti (ANBA) imao je više od 70 godina, dok su kod stenozično-okluzivne bolesti (SOBA) prevladavali bolesnici mlađi od 61 godine što je bilo statistički visoko značajno (H_i^2 -test: $p=0,00124$; visoka statistička značajnost)

Tabela V.1.2. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na životnu dob – retrospektivna studija (t-test: $p=0,0015$; visoka statistička značajnost)

Deskriptivne statistike - retrospektivna studija		Godine starosti	
		Aneurizmatička bolest	Stenozično-okluzivna bolest
Broj pacijenata	N	72	59
Minimum	Min	39	48
Maksimum	Max	82	81
Aritmetička sredina	Xsr	66,78	62,14
Standardna devijacija	SD	8,09	8,09
Koeficijent varijacije	CV%	12,12	13,01

Prosječna starost bolesnika sa aneurizmatičkom bolesti (ANBA) iznosila je 66,78 godina dok su bolesnici sa stenozično-okluzivnom bolesti (SOBA) u prosjeku bili nešto mlađi i njihova prosječna starost iznosila je 62,14 godina.

Tabela V.1.3. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na pol – retrospektivna studija (H_i^2 -test: $p=0,79531$; nema statističke značajnosti)

Osnovno oboljenje	Pol				Ukupno	
	m		ž			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmataska bolest	61	84,72	11	15,28	72	100,00
Stenozatno - okluzivna bolest	49	83,05	10	16,95	59	100,00

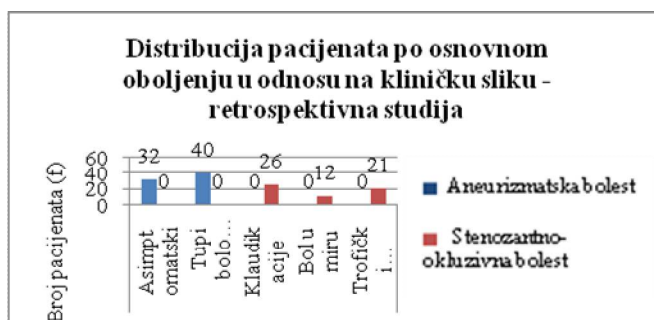


Grafikon V.1.2. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na pol – retrospektivna studija

Nije bilo statističke značajnosti između ove dvije grupe oboljenja u odnosu na pol (H_i^2 -test: $p=0,79531$; nema statističke značajnosti)

Tabela V.1.4. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na kliničku sliku – retrospektivna studija (Hi²-test: nema uslova za testiranje)

Osnovno oboljenje	Klinička slika										Ukupno	
	Asimptomatski		Tupi bolovi u trbuhu i leđima		Klaudikacije		Bol u miru		Trofički ulkus ili gangrena			
	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%
Aneurizmatška bolest	32	44,4	40	55,6	0	0,00	0	0,00	0	0,00	72	100,0
Stenozično - okluzivna bolest	0	0,00	0	0,00	26	44,1	12	20,3	21	35,6	59	100,0

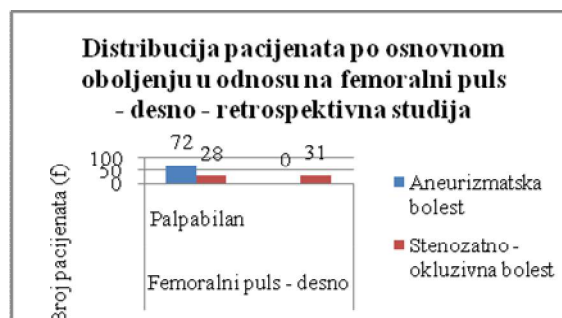


Grafikon V.1.3. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na kliničku sliku – retrospektivna studija

U kliničkoj slici bolesnika sa aneurizmatškom bolesti (ANBA) dominirali su tupi bolovi u trbuhu, leđima ili preponama ili se bolest javljala asimptomatski. Bolesnici sa stenozično-okluzivnom bolesti (SOBA) najčešće su imali klaudikacije i trofičke promjene na nogama.

Tabela V.1.5. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na femoralni puls – desno (Hi²-test: Nema uslova za testiranje)

Osnovno oboljenje	Femoralni puls – desno				Ukupno	
	Palpabilan		Nepalpabilan			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmatska bolest	72	100,0	0	0,00	72	100,0
Stenozatno - okluzivna bolest	28	47,5	31	52,5	59	100,0

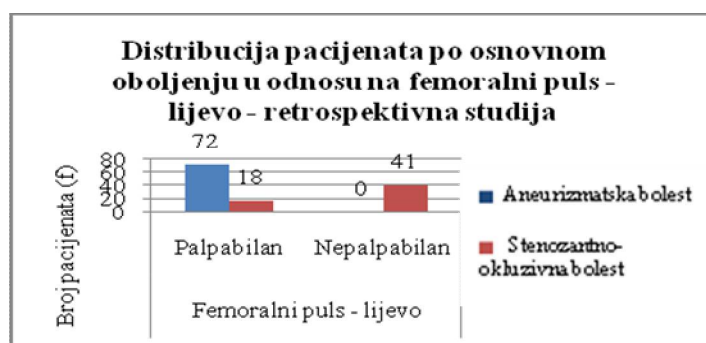


Grafikon V.1.4. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na femoralni puls – desno – retrospektivna studija

Svi bolesnici sa aneurizmatskom bolesti (ANBA) imali su palpabilan femoralni puls ,dok više od polovine bolesnika sa stenozantno-okluzivnom bolesti (SOBA) nije imalo palpabilan femoralni puls što korelira sa kliničkim manifestacijama.

Tabela V.1.6. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na femoralni puls – lijevo – retrospektivna studija (H_i^2 -test: Nema uslova za testiranje)

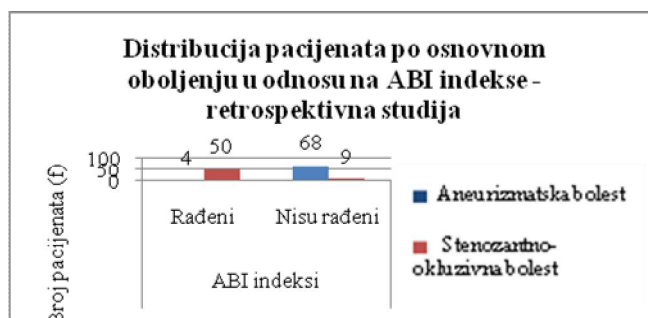
Osnovno oboljenje	Femoralni puls - lijevo				Ukupno	
	Palpabilan		Nepalpabilan			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmataska bolest	72	100,0	0	0,00	72	100,0
Stenozatno - okluzivna bolest	18	30,5	41	69,5	59	100,0



Grafikon V.1.5. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na femoralni puls – lijevo – retrospektivna studija

Tabela V.1.7. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na ABI indekse – retrospektivna studija (H_i^2 -test=80,6928; $p < 0,0001$; visoka statistička značajnost)

Osnovno oboljenje	ABI indeksi				Ukupno	
	Rađeni		Nisu rađeni			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmataska bolest	4	5,6	68	94,4	72	100,0
Stenozatno - okluzivna bolest	50	84,7	9	15,3	59	100,0

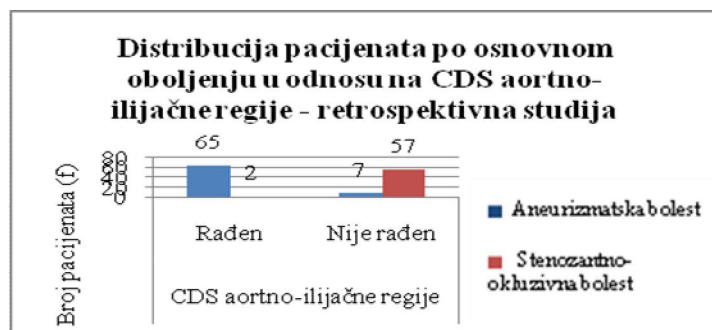


Grafikon V.1.6. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na ABI indekse – retrospektivna studija

Doppler indeksi preoperativno su rađeni kod samo 4 bolesnika sa aneurizmatičkom bolesti (ANBA) i kod većine bolesnika sa stenozačno-okluzivnom bolesti (SOBA) što su diktilali klinička slika i indikacije a to se pokazalo kao visoko statistički značajno. (H^2 -test: $p=0,0001$; visoka statistička značajnost)

Tabela V.1.8. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na CDS aortno-ilijačne regije – retrospektivna studija (H^2 -test=96,41; $p<0,001$; visoka statistička značajnost)

Osnovno oboljenje	CDS aortno-ilijačne regije				Ukupno	
	Rađen		Nije rađen			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmatička bolest	65	90,3	7	9,7	72	100,0
Stenozačno - okluzivna bolest	2	3,4	57	96,6	59	100,0



Grafikon V.1.7. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na CDS aortno-ilijačne regije – retrospektivna studija

U zavisnosti od kliničke slike i indikacija rađen je i CDS aorto-ilijačne regije i to je bilo statistički visoko značajno (H_i^2 -test: $p=0,001$; visoka statistička značajnost)

Tabela V.1.9. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na faktore rizika i navike – diabetes mellitus – retrospektivna studija (H_i^2 -test=4,4478; $p=0,01985$; statistička značajnost)

Osnovno oboljenje	Diabetes mellitus				Ukupno	
	Da		Ne			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmatička bolest	9	12,5	63	87,5	72	100,0
Stenozačno - okluzivna bolest	17	28,8	42	71,2	59	100,0

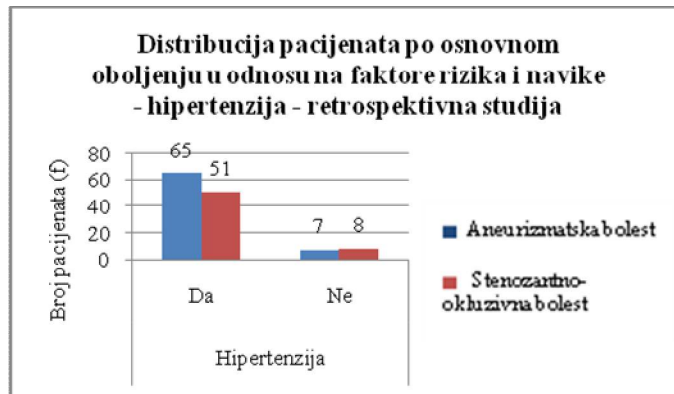


Grafikon V.1.8. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na faktore rizika i navike – diabetes mellitus – retrospektivna studija

Diabetes mellitus je češće bio zastupljen u grupi bolesnika sa stenozaatno-okluzivnom bolesti (SOBA) što je bilo statistički značajno (H_i^2 -test: $p=0,01985$; statistički značajno)

Tabela V.1.10. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na faktore rizika i navike – hipertenzija – retrospektivna studija (H_i^2 -test: $p=0,49258$; nema statističke značajnosti)

Osnovno oboljenje	Hipertenzija				Ukupno	
	Da		Ne			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmataska bolest	65	90,3	7	9,7	72	100,0
Stenozaatno - okluzivna bolest	51	86,4	8	13,6	59	100,0



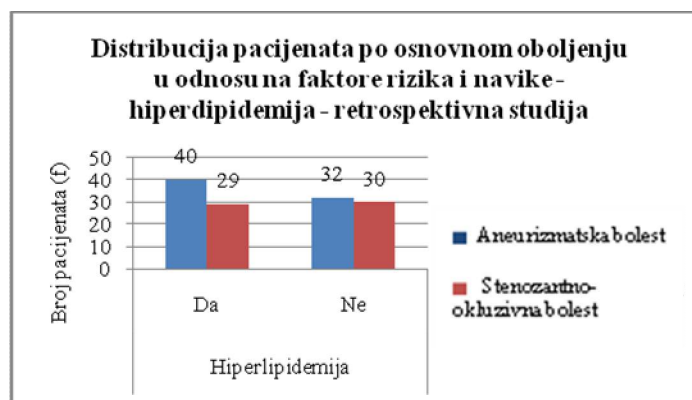
Grafikon V.1.9. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na faktore rizika i navike – hipertenzija – retrospektivna studija

Iz tabele i grafikona je vidljivo da je hipertenzija kao faktor rizika bila veoma zastupljena u obe grupe bolesnika ali nije bilo statističke značajne razlike među ispitivanim grupama.

Tabela V.1.11. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na faktore rizika i navike – hiperlipidemija – retrospektivna studija (H_i^2 -test: $p=0,46522$; nema statističke značajnosti)

Osnovno oboljenje	Hiperlipidemija				Ukupno	
	Da		Ne			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmatička bolest	40	55,6	32	44,4	72	100,0
Stenozačno - okluzivna bolest	29	49,2	30	50,8	59	100,0

Više od polovine bolesnika sa ANBA imalo je povišene lipide u krvi, a oko polovine bolesnika sa SOBA nije imalo povišene lipide. Nadene razlike nisu signifikantne.



Grafikon V.1.10. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na faktore rizika i navike – hiperlipidemija – retrospektivna studija

Tabela V.1.12. Deskriptivne statistike pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na faktore rizika i navike – hiperlipidemija – retrospektivna studija (t-test: UH: $p=0,6145$; nema statističke značajnosti; LDL: $p=0,6589$; nema statističke značajnosti; HDL: $p=0,5392$; nema statističke značajnosti; Trigliceridi: $p=0,1494$; nema statističke značajnosti)

Deskriptivne statistike - retrospektivna studija		Ukupni holesterol (mmol/L)		LDL (mmol/L)		HDL (mmol/L)		Trigliceridi (mmol/L)	
		Aneurizmatna bolest	Stenozaantno-okluzivna bolest	Aneurizmatna bolest	Stenozaantno-okluzivna bolest	Aneurizmatna bolest	Stenozaantno-okluzivna bolest	Aneurizmatna bolest	Stenozaantno-okluzivna bolest
Broj pacijenata	N	33	28	28	19	25	18	34	27
Minimum	Min	4,3	3,9	2,92	2,6	0,8	0,4	1	1,1
Maksimum	Max	9,73	9,1	5,8	5,9	3,1	2,9	4,8	3,8
Aritmetička sredina	Xsr	7,17	7,01	4,67	4,77	1,63	1,76	2,38	2,04
Standardna devijacija	SD	1,17	1,17	0,69	0,83	0,67	0,69	1,12	0,70
Koeficijent varijacije	CV%	16,37	16,69	14,88	17,29	41,03	39,03	46,89	34,39

Svi bolesnici (ANBA i SOBA grupe) su imali značajno povišene vrijednosti holesterola, LDL, HDL i triglicerida. Nije bilo statističke značajne razlike u srednjim vrijednostima pojedinih lipidnih faktora po ispitivanim grupama (t-test: UH: $p=0,6145$; nema statističke značajnosti; LDL: $p=0,6589$; nema statističke značajnosti; HDL: $p=0,5392$; nema statističke značajnosti; Trigliceridi: $p=0,1494$; nema statističke značajnosti)

Tabela V.1.13. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na faktore rizika i navike – pušenje – retrospektivna studija (Hi^2 -test: $p=0,10249$; nema statističke značajnosti)

Osnovno oboljenje	Pušenje				Ukupno	
	Da		Ne		f	%
	f	%	f	%		
Aneurizmataska bolest	44	61,1	28	38,9	72	100,0
Stenozatno - okluzivna bolest	44	74,6	15	25,4	59	100,0



Grafikon V.1.11. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na faktore rizika i navike – pušenje – retrospektivna studija

Navika pušenja registrovana je u značajnom procentu u obe grupe bolesnika ali nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti pušenja po grupama (Hi^2 -test: $p=0,10249$; nema statističke značajnosti)

Tabela V.1.14. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na faktore rizika i navike – alkoholizam – retrospektivna studija (H_i^2 -test=8,5302; $p=0,00175$; visoka statistička značajnost)

Osnovno oboljenje	Alkoholizam				Ukupno	
	Da		Ne			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmataska bolest	9	12,5	63	87,5	72	100,0
Stenozatno - okluzivna bolest	21	35,6	38	64,4	59	100,0

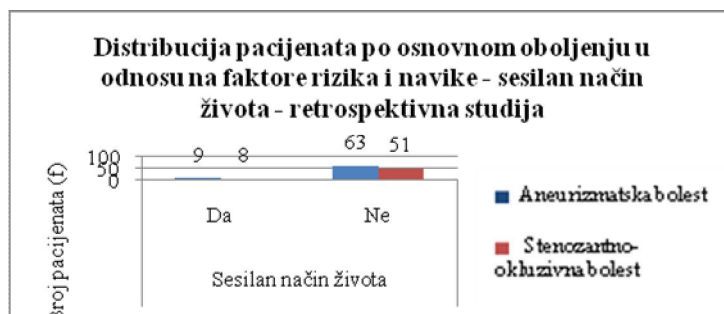


Grafikon V.1.12. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na faktore rizika i navike – alkoholizam – retrospektivna studija

Alkoholizam je bio u većoj mjeri zastupljen kod bolesnika sa stenozantno-okluzivnom bolesti (35,6%) nego kod bolesnika sa aneurizmataskom bolesti aorte (12,5%) što se pokazalo kao visoko statistički značajno (H_i^2 -test: $p=0,00175$; visoka statistička značajnost).

Tabela V.1.15. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na faktore rizika i navike – sesilan način života – retrospektivna studija (H_i^2 -test: $p=0,46522$; nema statističke značajnosti)

Osnovno oboljenje	Sesilan način života				Ukupno	
	Da		Ne			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmataska bolest	9	12,5	63	87,5	72	100,0
Stenozaatno - okluzivna bolest	8	13,6	51	86,4	59	100,0



Grafikon V.1.13. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na faktore rizika i navike – sesilan način života – retrospektivna studija

Većina bolesnika u obe grupe je navelo da nema pasivan , sesilan način života, pa nije bilo statističke značajnosti među grupama u odnosu na ovaj faktor rizika (H_i^2 -test: $p=0,46522$; nema statističke značajnosti).

Tabela V.1.16. Deskriptivne statistike upalnih markera (CRP, Fibrinogen) pacijenata po osnovnom oboljenju – retrospektivna studija (t-test: CRP: $p=0,0014$; visoka statistička značajnost; Fib: $p=0,4130$; nema statističke značajnosti)

Deskriptivne statistike - retrospektivna studija		CRP (mg/L)		Fibrinogen (g/L)	
		Aneurizmatička bolest	Stenozijska bolest	Aneurizmatička bolest	Stenozijska bolest
Broj pacijenata	N	26	21	25	21
Minimum	Min	0,9	0,5	2,1	1,9
Maksimum	Max	76,6	221,2	64,4	7,1
Aritmetička sredina	Xsr	13,37	74,05	5,93	3,87
Standardna devijacija	SD	18,80	72,59	12,01	1,35
Koeficijent varijacije	CV%	140,64	98,03	202,56	34,99

Statistički je utvrđena značajno veća koncentracija CRP-a u grupi bolesnika sa stenozijskom okluzivnom bolešću aorte (SOBA) dok nije bilo statističke razlike u odnosu na koncentraciju fibrinogena među grupama. (t-test: CRP: $p=0,0014$; visoka statistička značajnost; Fib: $p=0,4130$; nema statističke značajnosti)

Tabela V.1.17. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na faktore rizika i navike – način ishrane – redovnost – retrospektivna studija (χ^2 -test: $p=0,05874$; nema statističke značajnosti)

Osnovno oboljenje	Način ishrane - redovnost				Ukupno	
	Redovna		Neredovna			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmatička bolest	41	68,3	19	31,7	60	100,0
Stenozijska - okluzivna bolest	22	50,0	22	50,0	44	100,0

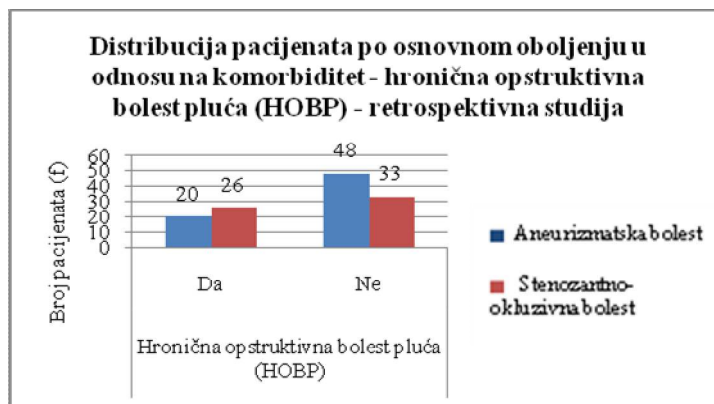


Grafikon V.1.14. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na faktore rizika i navike – način ishrane – redovnost – retrospektivna studija

Nije bilo razlike među grupama u odnosu na redovan način ishrane (H_i^2 -test: $p=0,05874$; nema statističke značajnosti)

Tabela V.1.18. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na komorbiditet – hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) – retrospektivna studija (H_i^2 -test = 2,337; $p=0,08655$; nema statističke značajnosti)

Osnovno oboljenje	Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP)				Ukupno	
	Da		Ne			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmatička bolest	20	29,4	48	70,6	68	100,0
Stenozijsko - okluzivna bolest	26	44,1	33	55,9	59	100,0

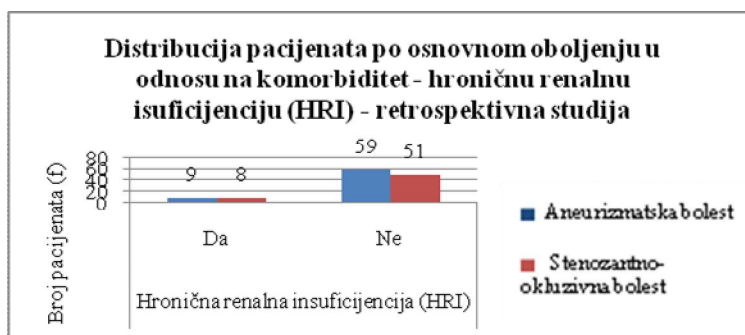


Grafikon V.1.15. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na komorbiditet – hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) – retrospektivna studija

Nije bilo razlike među ispitivanim grupama u odnosu na hroničnu opstruktivnu bolest pluća koja je bila visoko zastupljena u obe grupe (H_i^2 -test: $p=0,08655$; nema statističke značajnosti)

Tabela V.1.19. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na komorbiditet – hronična renalna insuficijencija (H_i^2 -test: $p=0,95734$; nema statističke značajnosti)

Osnovno oboljenje	Hronična renalna insuficijencija (HRI)				Ukupno	
	Da		Ne			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmatična bolest	9	13,2	59	86,8	68	100,0
Stenozačno - okluzivna bolest	8	13,6	51	86,4	59	100,0

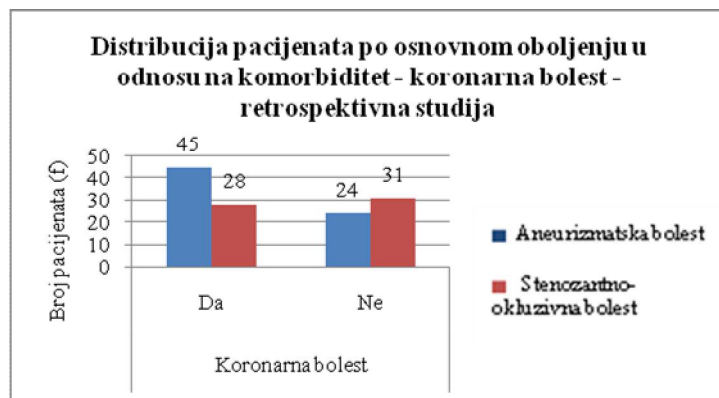


Grafikon V.1.16. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na komorbiditet – hronična renalna insuficijencija – retrospektivna studija

Hronična renalna insuficijencija je bila skoro identično (oko 13%) zastupljena u obe grupe. (Hi²-test: p=0,95734; nema statističke značajnosti)

Tabela V.1.20. Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama oboljenja u odnosu na komorbiditet – koronarna bolest – retrospektivna studija (Hi²-test: p=0,04305; statistički značajno)

Osnovno oboljenje	Koronarna bolest				Ukupno	
	Da		Ne			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmatična bolest	45	65,2	24	43,64	69	100,0
Stenozačno - okluzivna bolest	28	47,5	31	52,5	59	100,0

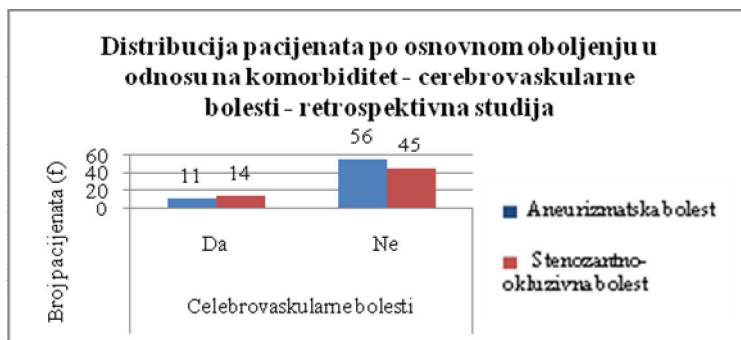


Grafikon V.1.17. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na komorbiditet – koronarna bolest – retrospektivna studija

Koronarna bolest je bila zastupljenija u grupi bolesnika sa aneurizmatičkom bolesti aorte (ANBA) nego kod bolesnika sa SOBA što se pokazalo statistički značajnim. (H_i^2 -test: $p=0,04305$; statistički značajno)

Tabela V.1.21. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na komorbiditet – cerebrovaskularne bolesti – retrospektivna studija (H_i^2 -test: $p=0,30451$; nema statističke značajnosti)

Osnovno oboljenje	Cerebrovaskularne bolesti				Ukupno	
	Da		Ne			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmatička bolest	11	16,4	56	83,6	67	100,0
Stenoziatno - okluzivna bolest	14	23,7	45	76,3	59	100,0

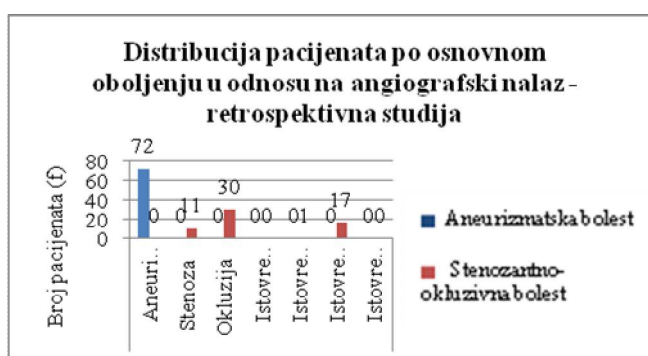


Grafikon V.1.18. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na komorbiditet – cerebrovaskularne bolesti – retrospektivna studija

Nije bilo statističke značajnosti između dvije grupe oboljenja u odnosu na cerebrovaskularne bolesti.

Tabela V.1.22. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na angiografski nalaz – retrospektivna studija (Hi²-test: nema uslova statističkog testiranja)

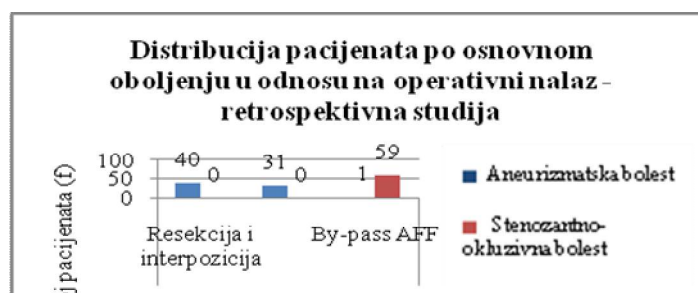
Osnovno oboljenje	Angiografski nalaz														Ukupno	
	Aneurizma		Stenoza		Okkluzija		Istovremeno: A; S		Istovremeno: A; O		Istovremeno: S; O		Istovremeno: A; S; O			
	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%
Aneurizmatična bolest	72	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	72	100,0
Stenozačno - okluzivna bolest	0	0,00	11	18,6	30	50,8	0	0,00	1	1,7	17	28,8	0	0,00	59	100,0



Grafikon V.1.19. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na angiografski nalaz – retrospektivna studija

Tabela V.1.23. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na operativni nalaz – retrospektivna studija (Hi²-test: nema uslova statističkog testiranja)

Osnovno oboljenje	Operativni nalaz						Ukupno	
	Resekcija i interpozicija		By-pass AII		By-pass AFF			
	f	%	f	%	f	%	f	%
Aneurizmatska bolest	40	55,6	31	43,1	1	1,4	72	100,0
Stenozatno - okluzivna bolest	0	0,00	0	0,00	59	100,0	59	100,0



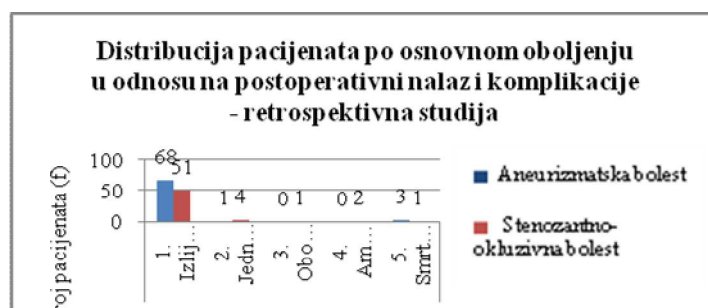
Grafikon V.1.20. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na operativni nalaz – retrospektivna studija

Najčešći operativni zahvat kod aneurizmatske bolesti (ANBA) bila je resekcija i interpozicija grafta dok je kod stenozantno-okluzivne bolesti (SOBA) isključivo primijenjena aorto-bifemoralna rekonstrukcija što je i razumljivo imajući u vidu morfologiju i anatomiju patoloških promjena.

Tabela V.1.24. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na postoperativni nalaz i komplikacije – retrospektivna studija (H_i^2 -test: nema uslova statističkog testiranja)

Osnovno oboljenje	Postoperativni nalaz i komplikacije										Ukupno	
	Izliječen		Jednostrana tromboza grafta		Obostrana tromboza grafta		Amputacija		Smrtni ishod			
	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%
Aneurizmatička bolest	68	94,4	1	1,4	0	0,00	0	0,00	3	4,2	72	100,00
Stenozično - okluzivna bolest	51	86,4	4	6,8	1	1,7	2	3,4	1	1,7	59	100,00

Hirurške metode su u neposrednom postoperativnom toku dovele do većeg procenta izlječenja bolesnika sa ANBA. Međutim, u toj grupi je veći mortalitet (4,2%) nego kod SOBA (1,7%), ali statistička signifikantnost nije mogla biti dokazana zbog nemogućnosti matematičkog postupka.



Grafikon V.1.21. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na postoperativni nalaz i komplikacije – retrospektivna studija

Smrtni ishod je češći bio kod aneurizmatičke bolesti aorte (ANBA) dok je tromboza grafta češće registrovana kod stenozično-okluzivne bolesti aorte.

V. 2. PROSPEKTIVNA STUDIJA

Prospektivna studija je urađena na 60 bolesnika (30 ANBA, 30 SOBA).

Tabela V.2.1. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju – prospektivna studija

Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju - prospektivna studija	Broj pacijenata	
	f	%
Aneurizmataska bolest	30	50,00
Stenoziatno - okluzivna bolest	30	50,00
Ukupno	60	100,00



Grafikon V.2.1. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju – prospektivna studija

Tabela V.2.2. Distribucija pacijenata po angiografskom nalazu (dijagnoza) – prospektivna studija

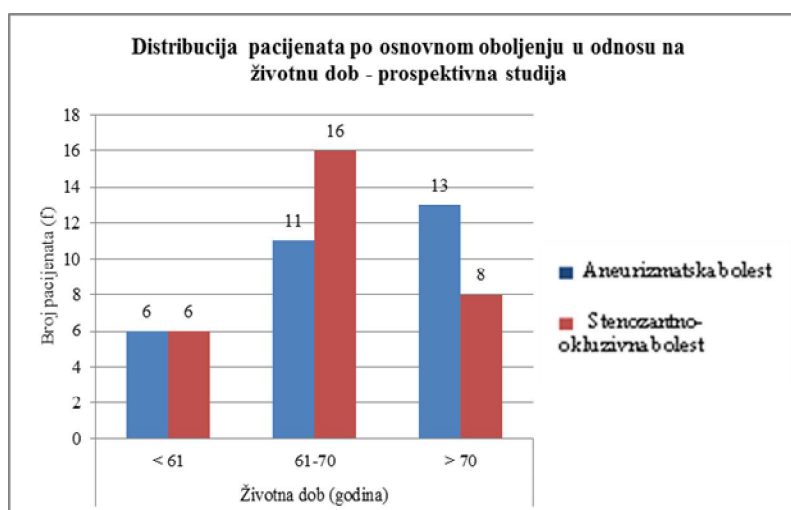
Angiografski nalaz - prospektivna studija	Broj pacijenata	
	f	%
Aneurizma	26	43,33
Stenoza	3	5,00
Okluzija	10	16,67
Istovremeno: A; S	3	5,00
Istovremeno: A; O	8	13,33
Istovremeno: S; O	8	13,33
Istovremeno: A; S; O	2	3,33
Ukupno	60	100,00



Grafikon V.2.2. Distribucija pacijenata po angiografskom nalazu (dijagnoza) – prospektivna studija

Tabela V.2.3. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na životnu dob – prospektivna studija (Hi^2 -test: $p=0,34708$; nema statističke značajnosti)

Osnovno oboljenje	Životna dob (godina)						Ukupno	
	< 61		61-70		> 70			
	f	%	f	%	f	%	f	%
Aneurizmatška bolest	6	20,0	11	36,7	13	43,3	30	100,0
Stenozaatno - okluzivna bolest	6	20,0	16	12,5	8	26,7	30	100,0



Grafikon V.2.3. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na životnu dob – prospektivna studija

Nije bilo statističke značajnosti među grupama u odnosu na životnu dob. (Hi^2 -test: $p=0,34708$; nema statističke značajnosti)

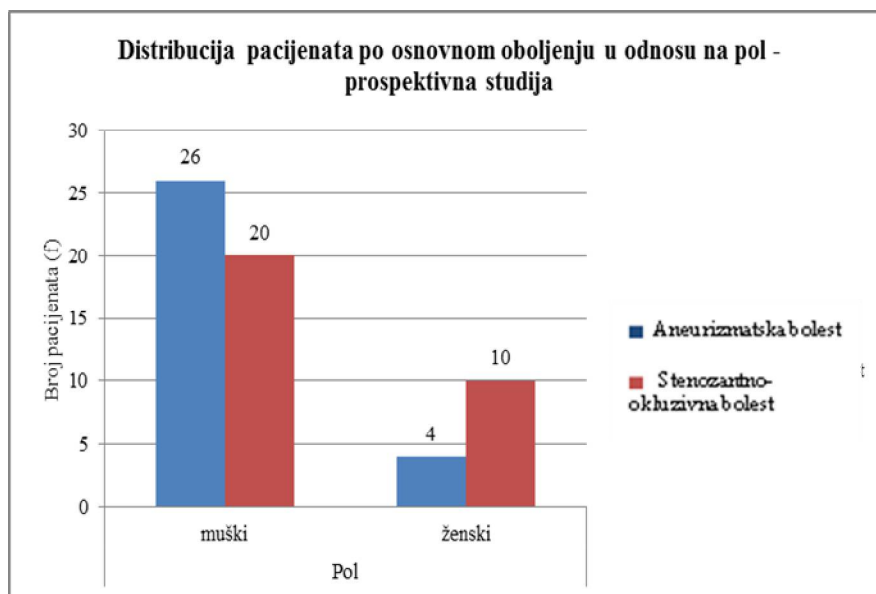
Tabela V.2.4. Deskriptivne statistike pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na životnu dob – prospektivna studija (t-test: $p=0,3742$; nema statističke značajnosti)

Deskriptivne statistike - prospektivna studija		Godine starosti	
		Aneurizmatška bolest	Stenozantno-okluzivna bolest
Broj pacijenata	N	30	30
Minimum	Min	46	49
Maksimum	Max	80	82
Aritmetička sredina	Xsr	67,77	65,80
Standardna devijacija	SD	9,08	7,47
Koeficijent varijacije	CV%	13,40	11,35

Prosječna starost bolesnika u obe grupe je bila približno ista i iznosila je 67,77 godina u grupi sa aneurizmatškom bolesti aorte (ANBA) prema 65,80 godina u grupi sa stenozantno-okluzivnom bolesti aorte (SOBA) što nije bilo statistički značajno. (t-test: $p=0,3742$; nema statističke značajnosti)

Tabela V.2.5. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na pol – prospektivna studija (H_i^2 -test: $p=0,06704$; nema statističke značajnosti)

Osnovno oboljenje	Pol				Ukupno	
	m		ž			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmatška bolest	26	86,7	4	13,3	30	100,0
Stenozatno - okluzivna bolest	20	66,7	10	33,3	30	100,0

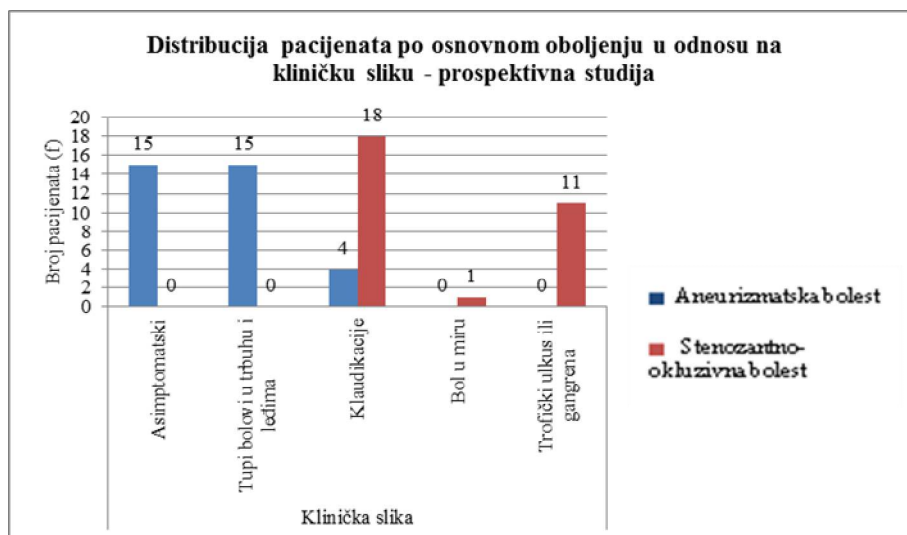


Grafikon V.2.4. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na pol –
prospektivna studija

Od obe bolesti značajno češće obolevaju muškarci nego žene. Odnos muškarci : žene se kreće od 2,5:1 (SOBA) do 6,5:1 (ANBA) ali te razlike nisu bile statističke značajne

Tabela V.2.6. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na klinički sliku
(glavne tegobe) – prospektivna studija (H_i^2 -test: nema uslova statističkog testiranja)

Osnovno oboljenje	Klinička slika										Ukupno	
	Asimptomatski		Tupi bolovi u trbuhu i leđima		Klaudikacije		Bol u miru		Trofički ulkus ili gangrena			
	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%
Aneurizmatška bolest	15	44,1	15	44,1	4	11,8	0	0,00	0	0,00	34	100,0
Stenozačno - okluzivna bolest	0	0,00	0	0,00	18	60,0	1	3,3	11	36,7	30	100,0

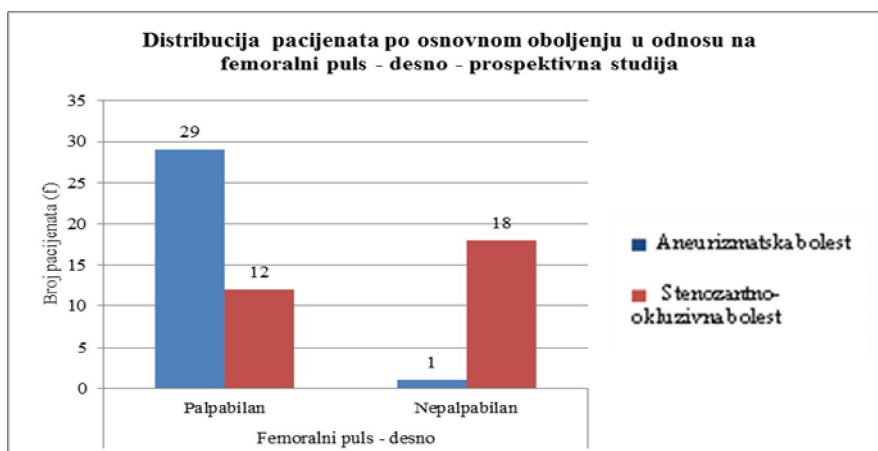


Grafikon V.2.5. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na kliničku sliku (glavne tegobe) – prospektivna studija

Aneurizmatička bolest (ANBA) se najčešće klinički manifestovala tupim bolovi u trbuhu i leđima ili je bila asimptomatska dok su bolesnici sa stenozačno-okluzivnom bolesti aorte (SOBA) najčešće bili u stadiju klaudikacija po Fontenovoj klasifikaciji ili su imali trofičke promjene na nogama.

Tabela V.2.7. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na femoralni puls – desno – prospektivna studija (χ^2 -test=19,7176; $p=0,00006$; visoka statistička značajnost)

Osnovno oboljenje	Femoralni puls - desno				Ukupno	
	Palpabilan		Nepalpabilan			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmatička bolest	29	96,7	1	3,3	30	100,0
Stenozačno - okluzivna bolest	12	40,0	18	60,0	30	100,0

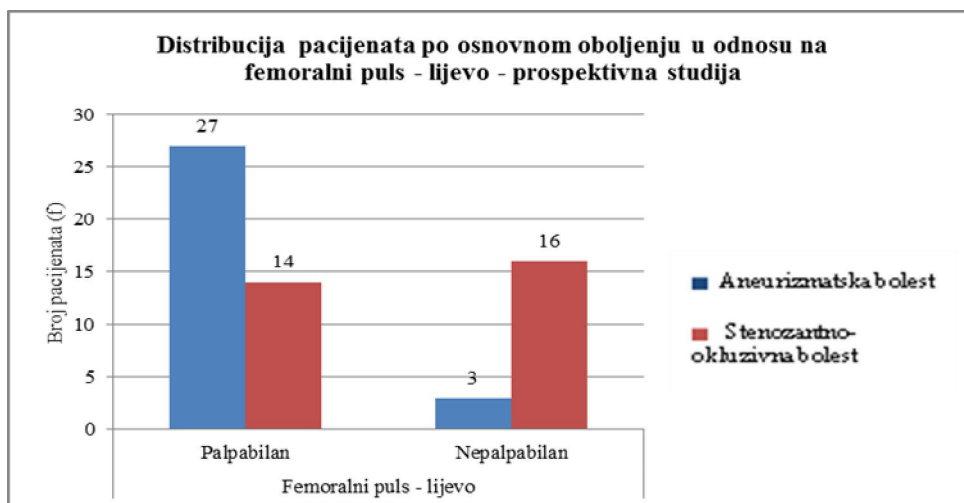


Grafikon V.2.6. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na femoralni puls – desno – prospektivna studija

Skoro svi bolesnici sa aneurizmatičkom bolesti aorte (ANBA) su imali palpabilan femoralni puls desno, dok većina bolesnika sa stenozačno-okluzivnom bolesti aorte (SOBA) nisu imali palpabilan femoralni puls što je u korelaciji sa kliničkim manifestacijama bolesti i to se pokazalo kao visoko statistički značajno. (H^2 -test: $p=0,00006$; visoka statistička značajnost)

Tabela V.2.8. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na femoralni puls – lijevo – prospektivna studija (H^2 -test= $11,0911$; $p=0,00460$; visoka statistička značajnost)

Osnovno oboljenje	Femoralni puls - lijevo				Ukupno	
	Palpabilan		Nepalpabilan			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmatička bolest	27	90,0	3	10,0	30	100,0
Stenozačno - okluzivna bolest	14	46,7	16	53,4	30	100,0

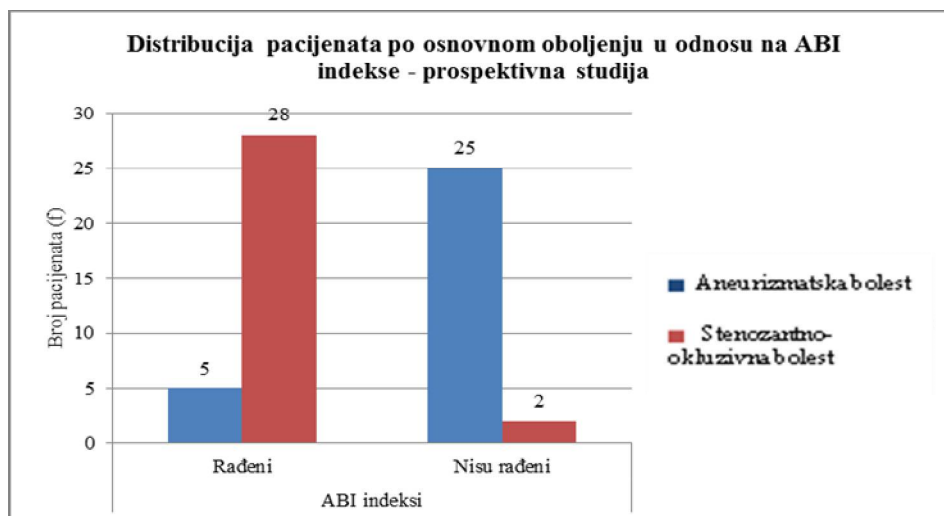


Grafikon V.2.7. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na femoralni puls – lijevo – prospektivna studija

Isto se pokazalo i u odnosu na femoralni puls na lijevoj strani , tj. bolesnici ANBA grupe su imali palpabilan lijevi femoralni puls za razliku od bolesnika SOBA grupe gdje se nije palpирao femoralni puls. (H_i^2 -test: $p=0,00460$; visoka statistička značajnost)

Tabela V.2.9. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na ABI indekse – prospektivna studija (H_i^2 -test=32,5926: $p=0,001$; visoka statistička značajnost)

Osnovno oboljenje	ABI indeksi				Ukupno	
	Rađeni		Nisu rađeni			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmataska bolest	5	16,7	25	83,3	30	100.0
Stenozatno - okluzivna bolest	28	93,3	2	6,7	30	100.0



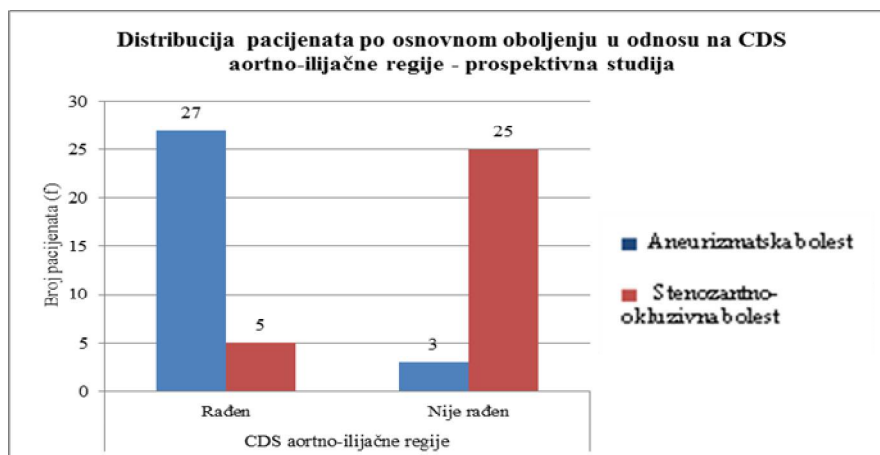
Grafikon V.2.8. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na ABI indekse – prospektivna studija

Preoperativno su doppler indeksi rađeni kod samo 5 bolesnika sa aneurizmatičkom bolesti aorte (ANBA) i kod većine bolesnika sa stenozačno-okluzivnom bolesti aorte (SOBA) što je determinisala klinička slika a pokazalo se kao statistički visoko značajno. (H_i^2 -test: $p=0,001$; visoka statistička značajnost).

Nasuprot tome CDS aorto-ilijačne regije rađen je kod većine bolesnika sa aneurizmatičkom bolesti aorte (ANBA) te kod samo 5 bolesnika sa stenozačno-okluzivnom bolesti aorte (SOBA) što je takođe zavisilo od kliničkih manifestacija bolesti i bilo je visoko statistički značajno. (H_i^2 -test: $p=0,000$; visoka statistička značajnost)

Tabela V.2.10. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na CDS aorto-ilijačne regije – prospektivna studija (H_i^2 -test = 29,5312: $p=0,001$; visoka statistička značajnost)

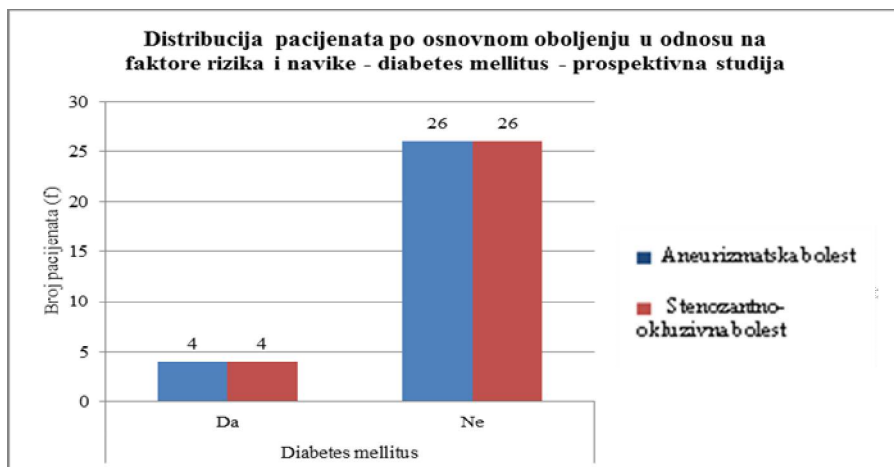
Osnovno oboljenje	CDS aortno-ilijačne regije				Ukupno	
	Rađen		Nije rađen			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmatička bolest	27	90,0	3	10,0	30	100,0
Stenozačno - okluzivna bolest	5	16,7	25	83,3	30	100,0



Grafikon V.2.9. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na CDS aortno-ilijačne regije – prospektivna studija

Tabela V.2.11. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na faktore rizika i navike – diabetes mellitus – prospektivna studija (H_i^2 -test: $p=1,00$; nema statističke značajnosti)

Osnovno oboljenje	Diabetes mellitus				Ukupno	
	Da		Ne			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmatička bolest	4	13,3	26	86,7	30	100,0
Stenozačno - okluzivna bolest	4	13,3	26	86,7	30	100,0

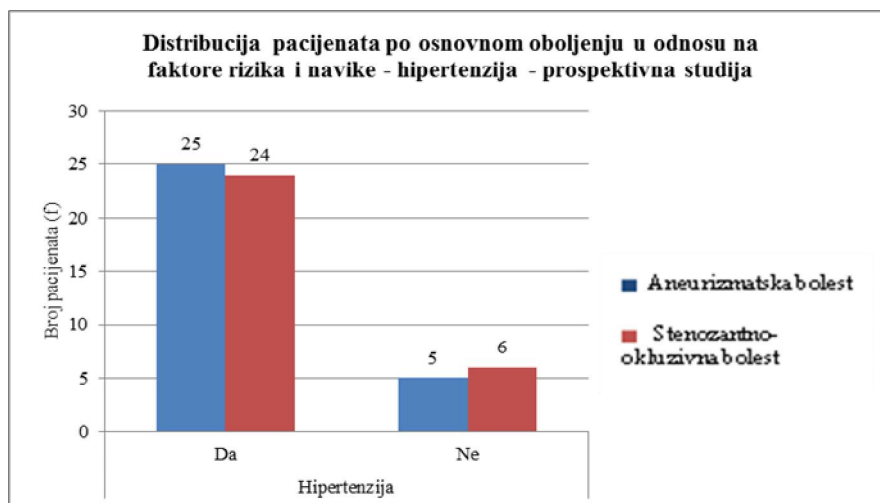


Grafikon V.2.10. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na faktore rizika i navike – diabetes mellitus – prospektivna studija

Distribucija šećerne bolesti u obe grupe bolesnika bila je identična pa nije bilo statistički značajne razlike u ispitivanim grupama (H_i^2 -test: $p=1,00$; nema statističke značajnosti)

Tabela V.2.12. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na faktore rizika i navike – hipertenzija – prospektivna studija (H_i^2 -test: $p=0,73865$; nema statističke značajnosti)

Osnovno oboljenje	Hipertenzija				Ukupno	
	Da		Ne			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmatička bolest	25	83,3	5	16,7	30	100,0
Stenozačno - okluzivna bolest	24	80,0	6	20,0	30	100,0



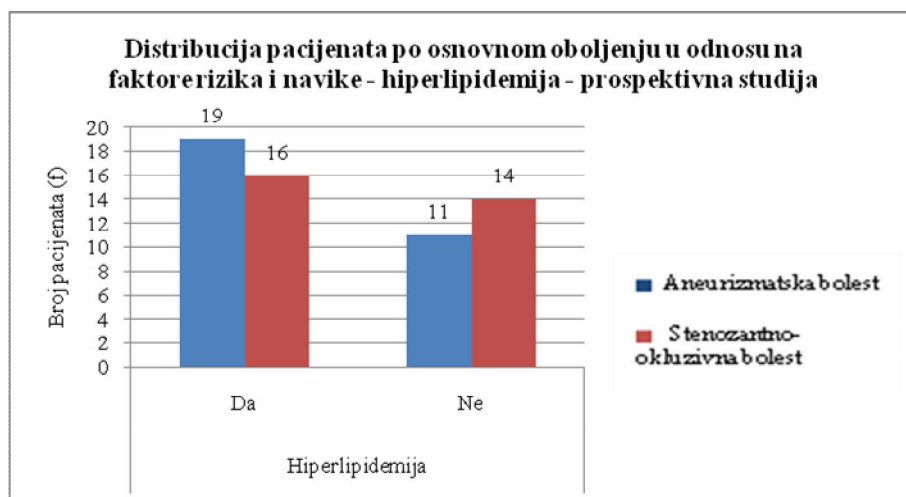
Grafikon V.2.11. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na faktore rizika i navike – hipertenzija – prospektivna studija

Hipertenzija kao faktor rizika je bila značajno prisutna u obe grupe bolesnika ali razlika u nalazu nije bila statistički značajna. (H_i^2 -test: $p=0,73865$; nema statističke značajnosti)

Tabela V.2.13. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na faktore rizika i navike – hiperlipidemija – prospektivna studija (H_i^2 -test: $p=0,43211$; nema statističke značajnosti)

Osnovno oboljenje	Hiperlipidemija				Ukupno	
	Da		Ne			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmatička bolest	19	63,3	11	36,7	30	100,0
Stenozačno - okluzivna bolest	16	53,3	14	46,7	30	100,0

Većina ispitanika u obe grupe je imalo povišene vrednosti lipida u krvi ali nije bilo značajne razlike između ispitivanih grupa.



Grafikon V.2.12. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na faktore rizika i navike – hiperlipidemija – prospektivna studija

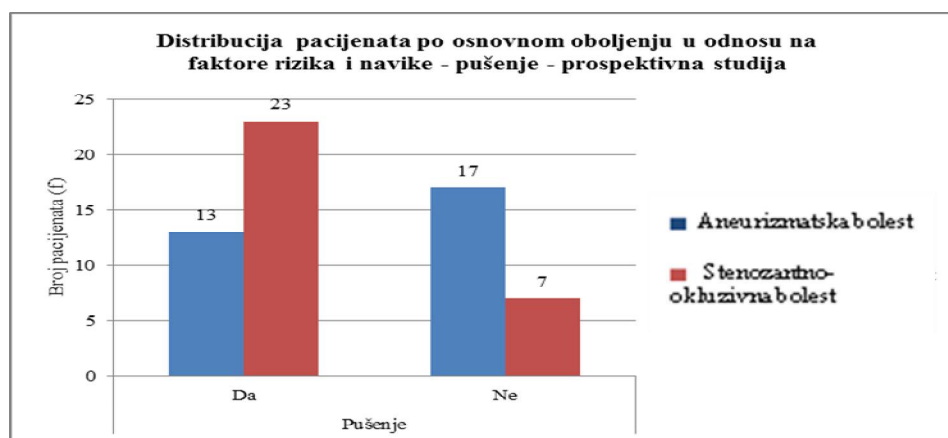
Tabela V.2.14. Deskriptivne statistike pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na faktore rizika i navike – hiperlipidemija – prospektivna studija (t -test: UH: $p=0,3992$; nema statističke značajnosti; LDL: $p=0,1181$; nema statističke značajnosti; HDL: $p=0,4602$; nema statističke značajnosti; Trigliceridi: $p=0,5825$; nema statističke značajnosti)

Deskriptivne statistike - prospektivna studija		Ukupni holesterol (mmol(L))		LDL (mmol(L))		HDL (mmol(L))		Trigliceridi (mmol(L))	
		Aneurizmatička bolest	Stenozično-okluzivna bolest	Aneurizmatička bolest	Stenozično-okluzivna bolest	Aneurizmatička bolest	Stenozično-okluzivna bolest	Aneurizmatička bolest	Stenozično-okluzivna bolest
Broj pacijenata	N	30	30	30	30	30	30	30	30
Minimum	Min	3,1	3,4	1,7	1,7	0,7	0,6	0,7	0,6
Maksimum	Max	8,7	8,7	6,7	5,8	1,9	1,9	4,4	4,4
Aritmetička sredina	Xsr	5,60	5,28	4,09	3,60	1,13	1,08	1,94	1,80
Standardna devijacija	SD	1,64	1,15	1,33	0,98	0,27	0,27	0,95	0,98
Koeficijent varijacije	CV%	29,36	21,79	32,51	27,11	24,09	25,46	48,92	54,23

U našoj studiji nije bilo statističke značajnosti među grupama u odnosu na pojedine lipidne faktore. (t-test: UH: $p=0,3992$; nema statističke značajnosti; LDL: $p=0,1181$; nema statističke značajnosti; HDL: $p=0,4602$; nema statističke značajnosti; Trigliceridi: $p=0,5825$; nema statističke značajnosti)

Tabela V.2.15. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na faktore rizika i navike – pušenje – prospektivna studija (χ^2 -test= $5,625$; $p=0,00841$; visoka statistička značajnost)

Osnovno oboljenje	Pušenje				Ukupno	
	Da		Ne		f	%
	f	%	f	%		
Aneurizmataska bolest	13	43,3	17	56,7	30	100,0
Stenozaatno - okluzivna bolest	23	76,7	7	23,3	30	100,0



Grafikon V.2.13. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na faktore rizika i navike – pušenje – prospektivna studija

Učestalost pušenja je bila znatno veća u grupi bolesnika sa stenozaatno-okluzivnom bolesti aorte (SOBA) nego kod bolesnika sa ANBA što se pokazalo kao visoko statistički značajno. (χ^2 -test: $p=0,00841$; visoka statistička značajnost)

Tabela V.2.16. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na faktore rizika i navike – alkoholizam – prospektivna studija (H_i^2 -test: $p=0,34716$; nema statističke značajnosti)

Osnovno oboljenje	Alkoholizam				Ukupno	
	Da		Ne			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmataska bolest	5	16,7	25	83,3	30	100,0
Stenozaatno - okluzivna bolest	8	26,7	22	73,3	30	100,0



Grafikon V.2.14. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na faktore rizika i navike – alkoholizam – prospektivna studija

Nije bilo statističke značajnosti među grupama u odnosu na alkoholizam. (H_i^2 -test: $p=0,34716$; nema statističke značajnosti)

Tabela V.2.17. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na faktore rizika i navike – sesilan način života – prospektivna studija (Hi²-test: p=0,02421; statistička značajnost)

Osnovno oboljenje	Sesilan način života				Ukupno	
	Da		Ne			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmataska bolest	5	16,7	25	83,3	30	100,00
Stenozatno - okluzivna bolest	13	43,3	17	56,7	30	100,00

Značajno manji broj bolesnika sa ANBA nije imao pasivan (sesilan) način života a skoro polovina bolesnika sa SOBA je dugo pasivno (sesilno) živjelo.

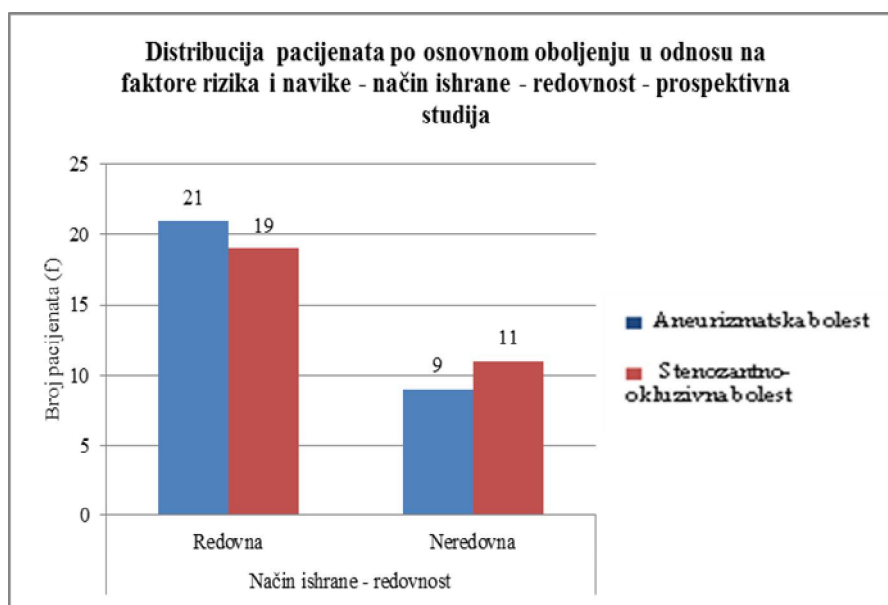


Grafikon V.2.15. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na faktore rizika i navike – sesilan način života – prospektivna studija

Sesilan način života je konstatovan više u grupi sa stenozantno-okluzivnom bolesti aorte (SOBA) što je bilo statistički značajno. (Hi²-test: p=0,02421; statistička značajnost)

Tabela V.2.18 Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na faktore rizika i navike – način ishrane – redovnost – prospektivna studija (H_i^2 -test: $p=0,58388$; nema statističke značajnosti)

Osnovno oboljenje	Način ishrane - redovnost				Ukupno	
	Redovna		Neredovna			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmataska bolest	21	70,0	9	30,0	30	100,0
Stenozaatno - okluzivna bolest	19	63,3	11	36,7	30	100,0

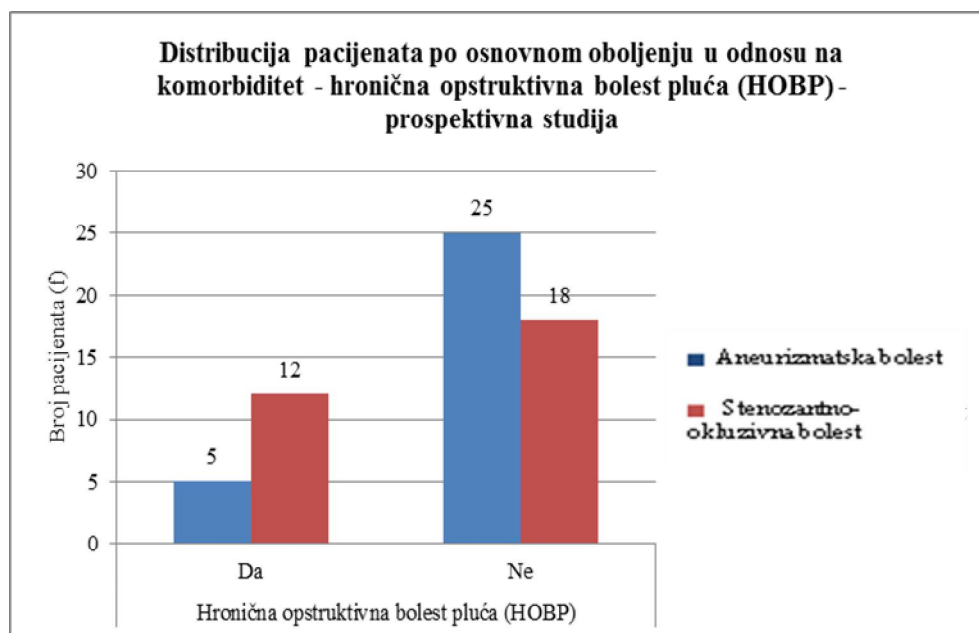


Grafikon V.2.16. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na faktore rizika i navike – način ishrane – redovnost – retrospektivna studija

Nije bilo razlike među grupama u odnosu na redovan način ishrane. (H_i^2 -test: $p=0,58388$; nema statističke značajnosti)

Tabela V.2.19. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na komorbiditet – hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) – prospektivna studija (χ^2 -test=2,95; $p=0,04491$; statistička značajnost)

Osnovno oboljenje	Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP)				Ukupno	
	Da		Ne			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmatična bolest	5	16,7	25	83,3	30	100,0
Stenozično - okluzivna bolest	12	40,0	18	60,0	30	100,0

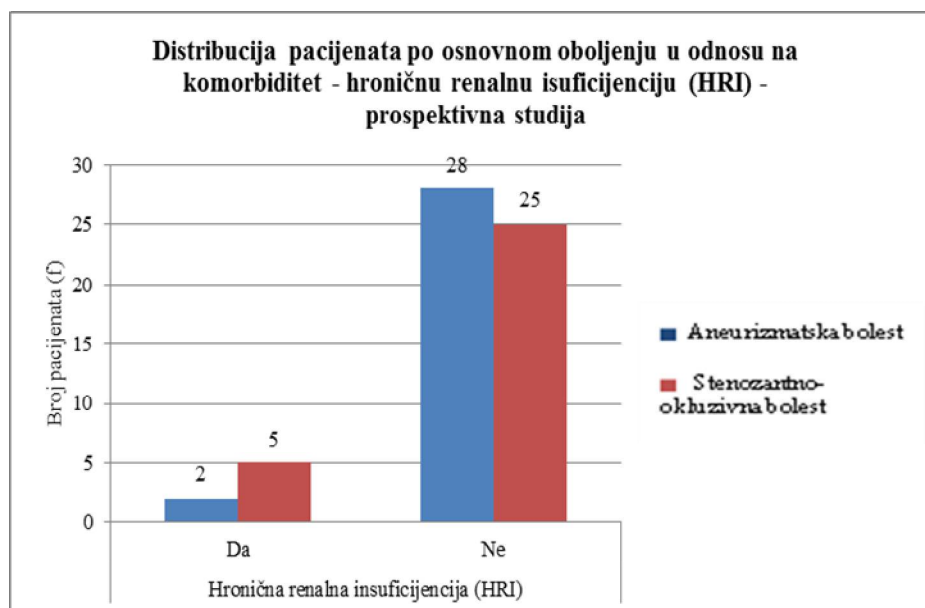


Grafikon V.2.17. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na komorbiditet – hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) – prospektivna studija

Hronična opstruktivna bolest pluća je bila više zastupljena u grupi bolesnika sa stenozično-okluzivnom bolešću aorte (40%) nego u ANBA (16,7%) i to je bilo statistički značajno. (χ^2 -test: $p=0,04491$; statistička značajnost)

Tabela V.2.20. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na komorbiditet – hronična renalna insuficijencija (HRI) – prospektivna studija (χ^2 -test: $p=0,22764$; nema statističke značajnosti)

Osnovno oboljenje	Hronična renalna insuficijencija (HRI)				Ukupno	
	Da		Ne			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmataska bolest	2	6,7	28	93,3	30	100,0
Stenozatno - okluzivna bolest	5	16,7	25	83,3	30	100,0

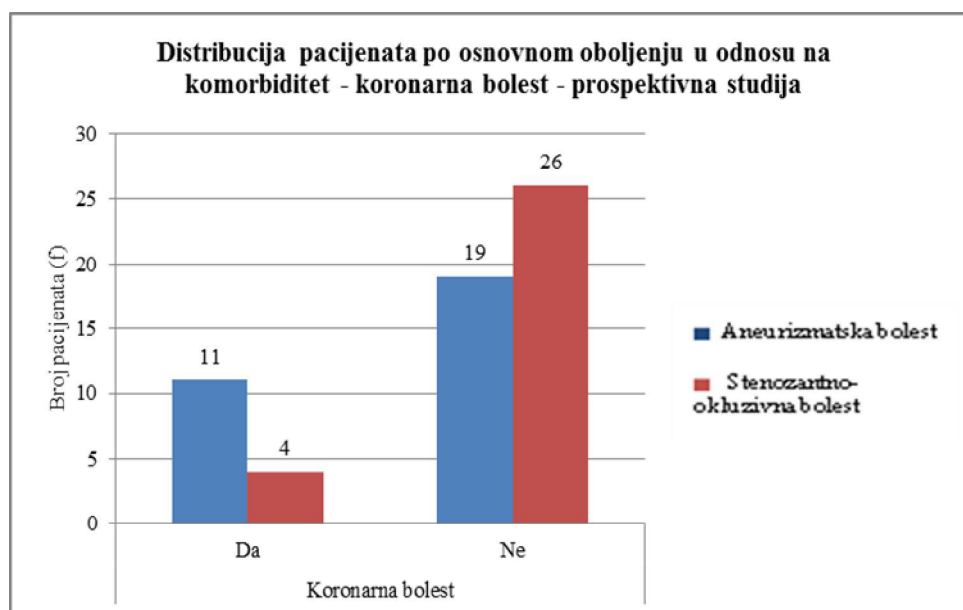


Grafikon V.2.18 Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na komorbiditet – hronična renalna insuficijencija – prospektivna studija

Nije bilo razlike među grupama u odnosu na hroničnu renalnu insuficijenciju. (χ^2 -test: $p=0,22764$; nema statističke značajnosti)

Tabela V.2.21. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na komorbiditet – koronarna bolest – prospektivna studija (H_i^2 -test: $p=0,03689$; statistička značajnost)

Osnovno oboljenje	Koronarna bolest				Ukupno	
	Da		Ne			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmataska bolest	11	36,7	19	63,3	30	100,0
Stenozatno - okluzivna bolest	4	13,3	26	86,7	30	100,0

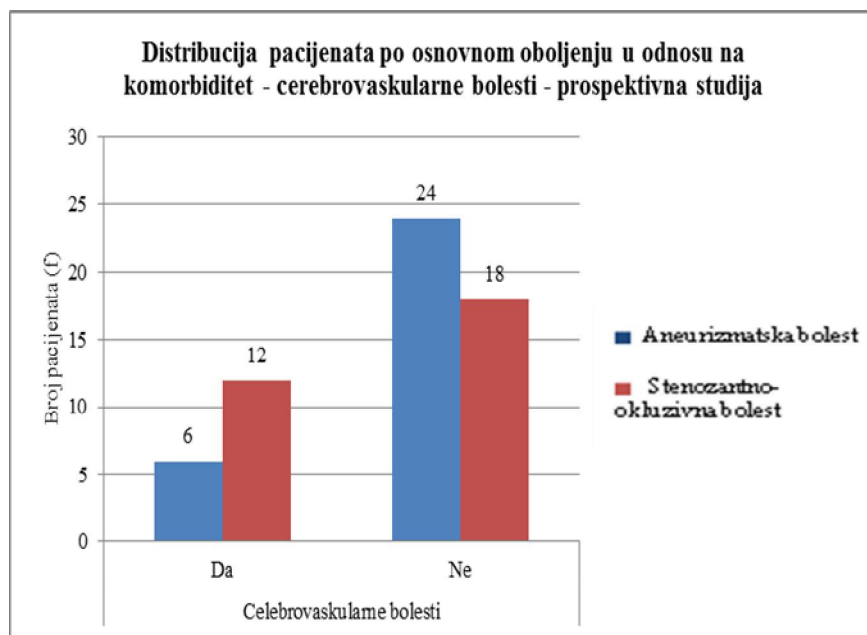


Grafikon V.2.19. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na komorbiditet – koronarna bolest – prospektivna studija

Koronarna bolest je bila prisutna kod nešto više od trećine bolesnika sa aneurizmatском bolesti aorte (ANBA) dok su samo 4 bolesnika sa stenozantno-okluzivnom bolesti aorte (SOBA) kao prateće oboljenje imali koronarnu bolest što je bilo statistički značajno. (H_i^2 -test: $p=0,03689$; statistička značajnost)

Tabela V.2.22. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na komorbiditet – cerebrovaskularne bolesti – prospektivna studija (H_i^2 -test: $p=0,09097$; nema statističke značajnosti)

Osnovno oboljenje	Cerebrovaskularne bolesti				Ukupno	
	Da		Ne			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmataska bolest	6	20,0	24	80,0	30	100,0
Stenozaatno - okluzivna bolest	12	40,0	18	60,0	30	100,0



Grafikon V.2.20. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na komorbiditet – cerebrovaskularne bolesti – prospektivna studija

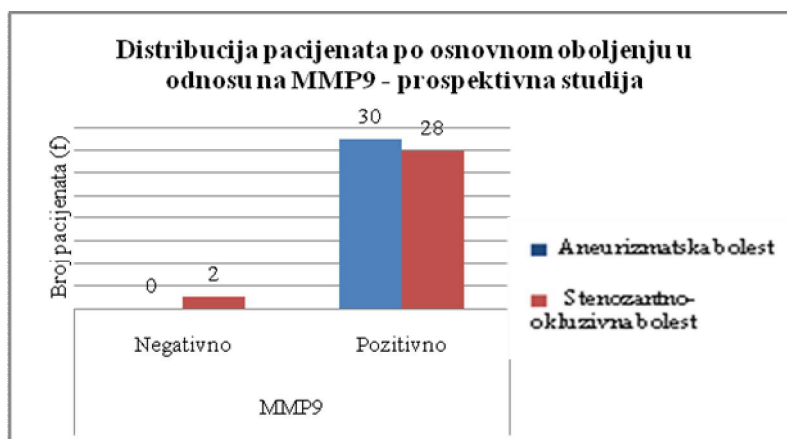
Nije bilo razlike među grupama u odnosu na učestalost cerebrovaskularne bolesti. (H_i^2 -test: $p=0,09097$; nema statističke značajnosti)

Tabela V 2..23. Deskriptivne statistike pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na upalne markere – prospektivna studija (t-test: CRP: p=0,0289; statistička značajnost; Fib: p= 0,0533; nema statističke značajnosti; Homc: p=0,8490; nema statističke značajnosti; α_1 : p=0,0269; statistička značajnost)

Deskriptivne statistike - prospektivna studija		CRP (mg/L)		Fibrinogen (g/L)		Homocistein (mmol/L)		□ I-Antitripsin (g/L)	
		Aneurizmat bolest	Stenoza okluzivna bolest	Aneurizmat bolest	Stenoza okluzivna bolest	Aneurizmat bolest	Stenoza okluzivna bolest	Aneurizmat bolest	Stenoza okluzivna bolest
Broj pacijenata	N	30	30	30	30	30	30	30	30
Minimum	Min	0,3	0,3	2	3,1	10,62	7,98	0,75	1,27
Maksimum	Max	136,3	166,1	7,8	6,5	30,18	35,22	2,6	2,63
Aritmetička sredina	Xsr	10,62	32,12	4,03	4,64	17,23	16,95	1,53	1,74
Standardna devijacija	SD	24,31	45,13	1,32	1,02	4,57	6,46	0,37	0,33
Koeficijent varijacije	CV%	228,95	140,53	32,85	22,00	26,52	38,09	24,08	18,89

Tabela V.2.24. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na MMP9 – prospektivna studija (dihotomno posmatranje: negativno-pozitivno; H_i^2 -test: nema uslova za statističkim testiranjem)

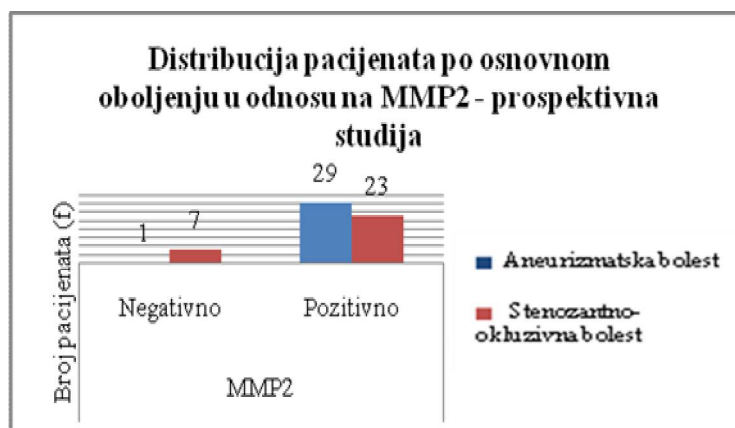
Osnovno oboljenje - prospektivna studija	MMP9				Ukupno	
	Negativno		Pozitivno			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmat bolest	0	0,00	30	100,0	30	100,0
Stenoza okluzivna bolest	2	6,7	28	93,3	30	100,0



Grafikon V.2.21. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na MMP-9 – prospektivna studija

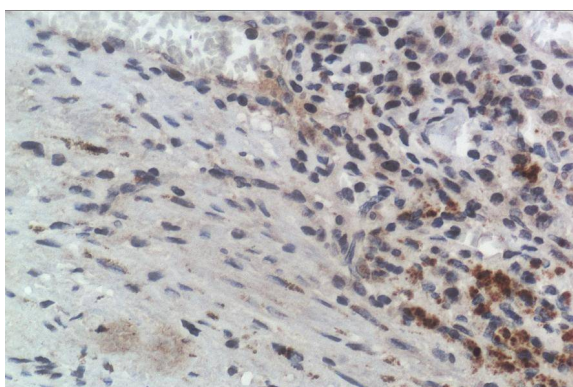
Tabela V.2.25. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na MMP2 – prospektivna studija (dihotomno posmatranje: negativno-pozitivno; H_i^2 -test=7,3246; $p=0,02269$; postoji statistička značajnost)

Osnovno oboljenje - prospektivna studija	MMP2				Ukupno	
	Negativno		Pozitivno			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmatska bolest	1	3,3	29	96,7	30	100,0
Stenozačno - okluzivna bolest	7	23,3	23	76,7	30	100,0

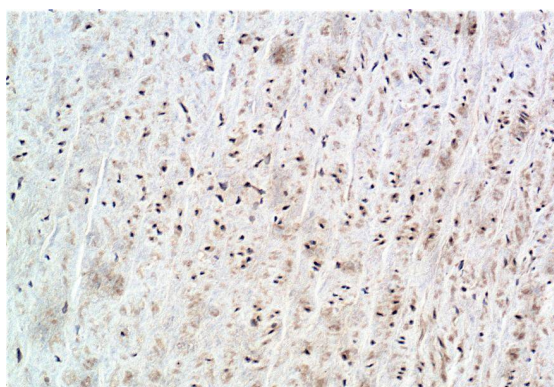


Grafikon V.2.22. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na MMP-2 – prospektivna studija

U našoj studiji kod 29 od 30 ispitanika sa ANBA prema 7/30 SOBA je potvrđen nalaz MMP-2 i te razlike su statistički značajne (Tab. V 2.25; Graf V 2.22). Iako je kod svih ANBA ispitanika nađen MMP-9 nije mogla biti dokazana statistička signifikantnost zbog matematičke determinacije (Tab. V 2.24).



Slika br. 38 a) MMP-2 ekspresija u inflamatornim i glatko-mišićnim ćelijama kod ANBA (x20) originalna fotografija



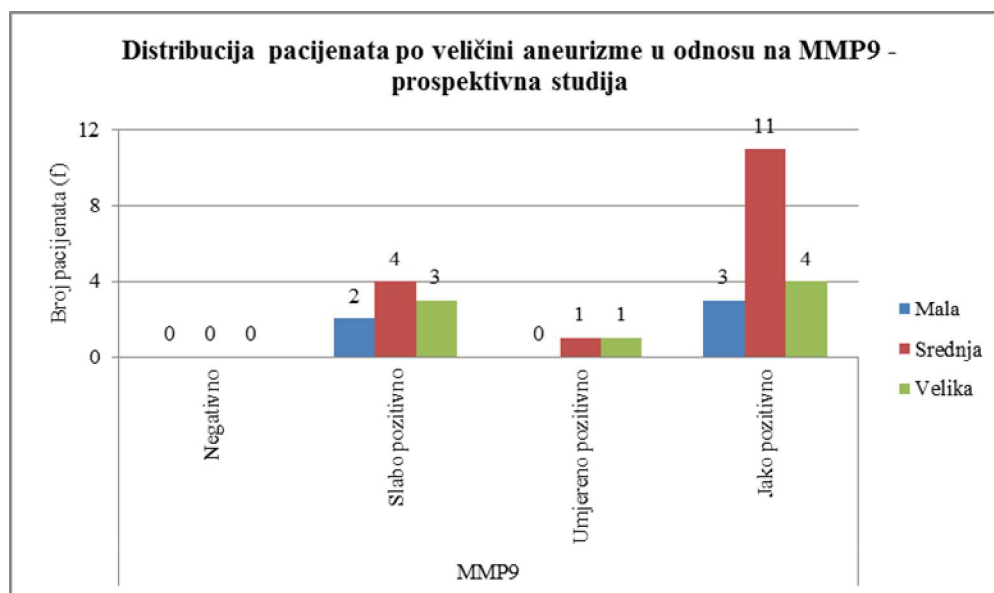
Slika br. 38 b) MMP-2 ekspresija u inflamatornim ćelijama kod SOBA (x10) originalna fotografija

Bojenje je intenzivnije kod ANBA nego kod SOBA isječaka.

Metaloproteinaze MMP-9 i MMP-2 su analizirane i u odnosu na veličinu aneurizme:

Tabela V.2.26. Distribucija pacijenata po veličini aneurizme u odnosu na MMP-9 – prospektivna studija (Hi²-test: nema uslova)

Aneurizma	MMP-9								Ukupno	
	Negativno		Slabo pozitivno		Umjereno pozitivno		Jako pozitivno			
	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%
Mala	0	0,00	2	40,0	0	0,00	3	60,0	5	100,0
Srednja	0	0,00	4	25,0	1	6,3	11	68,7	16	100,0
Velika	0	0,00	3	37,5	1	12,5	4	50,0	8	100,0

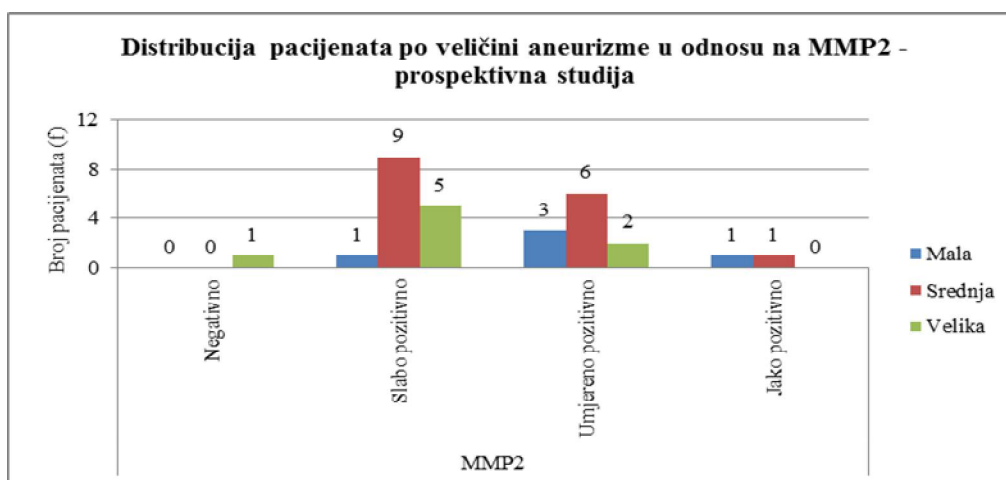


Grafikon V.2.23. Distribucija pacijenata po veličini aneurizme u odnosu na MMP-9 – prospektivna studija

Nije nađena korelacija između vrijednosti MMP-9 i veličine aneurizme.

Tabela V.2.27. Distribucija pacijenata po veličini aneurizme u odnosu na MMP-2 – prospektivna studija (Hi²-test: nema uslova statističkog testiranja)

Aneurizma	MMP-2								Ukupno	
	Negativno		Slabo pozitivno		Umjereno pozitivno		Jako pozitivno			
	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%
Mala	0	0,00	1	20,0	3	60,0	1	20,0	5	100,0
Srednja	0	0,00	9	56,3	6	37,5	1	6,2	16	100,0
Velika	1	12,5	5	62,5	2	25,0	0	0,00	8	100,0

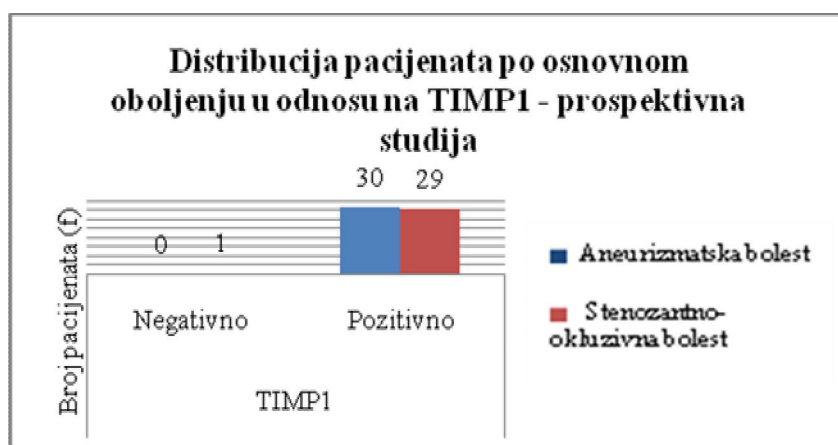


Grafikon V.2.24. Distribucija pacijenata po veličini aneurizme u odnosu na MMP-2 – prospektivna studija

Nije nađena korelacija između veličine aneurizme i vrijednosti MMP-2

Tabela V.2.28. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na TIMP-1 – prospektivna studija (dihotomno posmatranje: negativno-pozitivno; H_i^2 -test: nema uslova za testiranje)

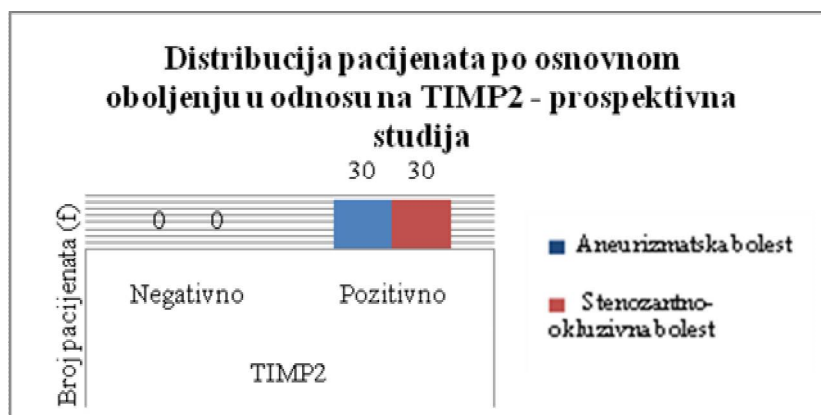
Osnovno oboljenje - prospektivna studija	TIMP1				Ukupno	
	Negativno		Pozitivno			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmataska bolest	0	0,00	30	100,0	30	100,0
Stenoziantno - okluzivna bolest	1	3,3	29	96,7	30	100,0



Grafikon V.2.25. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na TIMP-1 – prospektivna studija

Tabela V.2.29. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na TIMP-2 – prospektivna studija (dihotomno posmatranje: negativno-pozitivno; H_i^2 -test: nema uslova za testiranje)

Osnovno oboljenje - prospektivna studija	TIMP2				Ukupno	
	Negativno		Pozitivno			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmataska bolest	0	0,00	30	100,0	30	100,0
Stenoziatno - okluzivna bolest	0	0,00	30	100,0	30	100,0

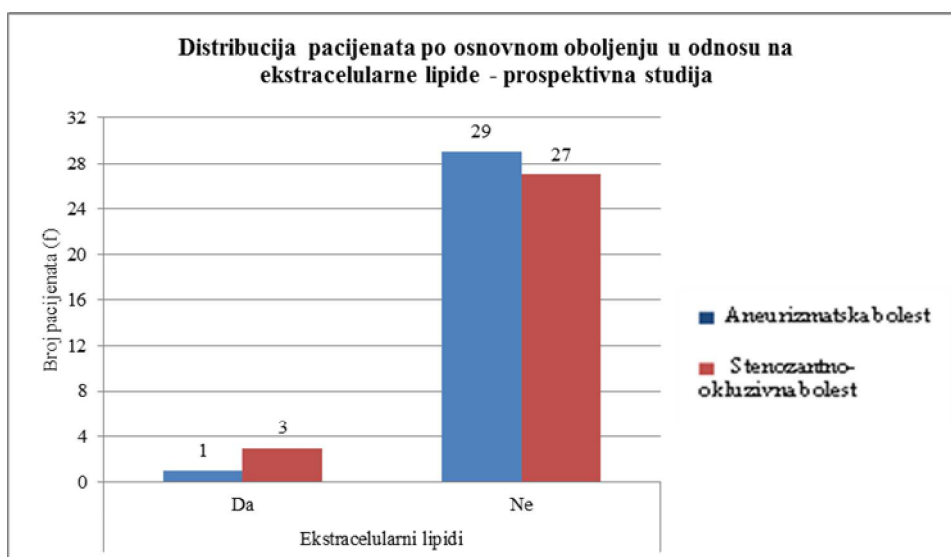


Grafikon V.2.26. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na TIMP-2 – prospektivna studija

Takođe, nisu nađene značajne razlike kod ispitivanih tkivnih inhibitora metaloproteinaza 1 i 2 (TIMP-1, TIMP-2)

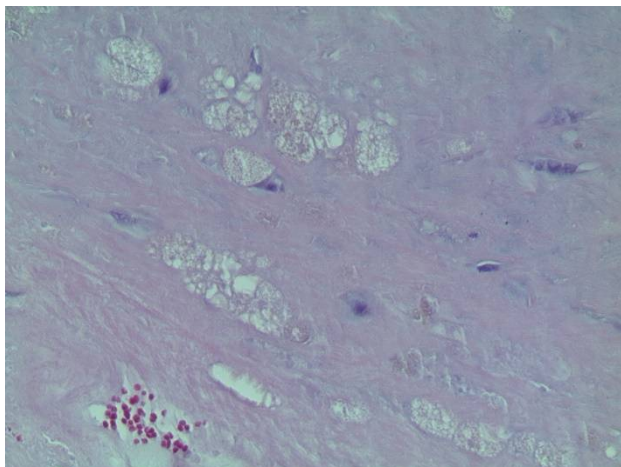
Tabela V.2.30. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na ekstracelularne lipide – prospektivna studija (Hi^2 -test: $p=0,30062$; nema statističke značajnosti)

Osnovno oboljenje - prospektivna studija	Ekstracelularni lipidi				Ukupno	
	Da		Ne			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmataska bolest	1	3,3	29	96,7	30	100,0
Stenozatno - okluzivna bolest	3	10,0	27	90,0	30	100,0



Grafikon V.2.27. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na ekstracelularne lipide – prospektivna studija

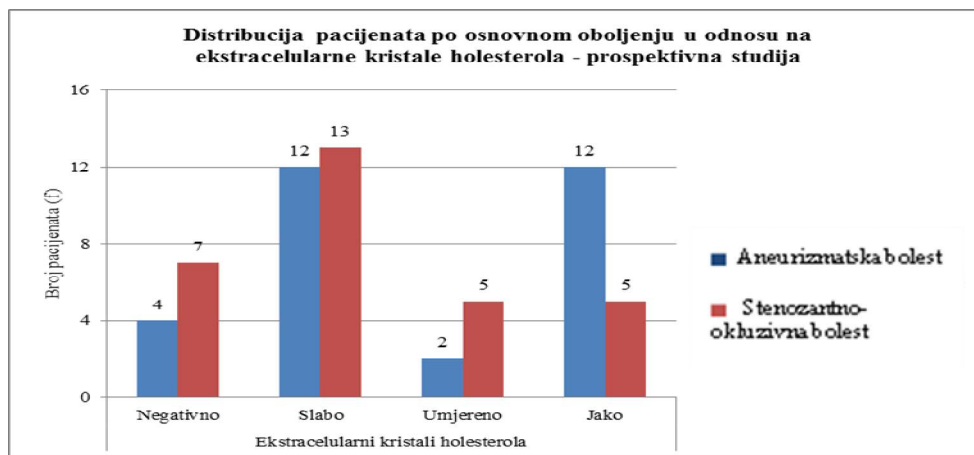
Nisu nađene razlike među grupama u odnosu na ekstracelularne lipide. (Hi^2 -test: $p=0,30062$; nema statističke značajnosti)



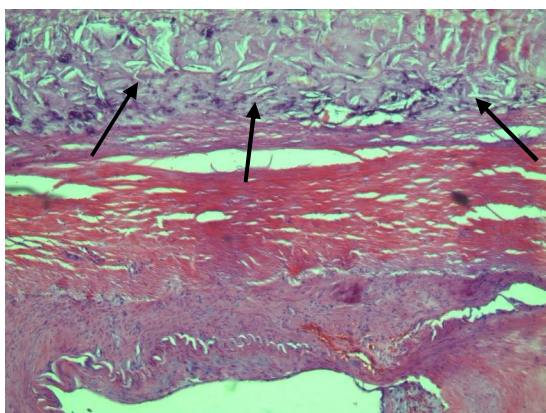
Slika 39. Ekstarcelularni lipidi kod SOBA i ANBA su nađeni u sličnim koncentracijama (HE x40) originalna fotografija

Tabela V.2.31. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na ekstracelularne kristale holesterola – prospektivna studija (H_i^2 -test: $p=0,16989$; nema statističke značajnosti)

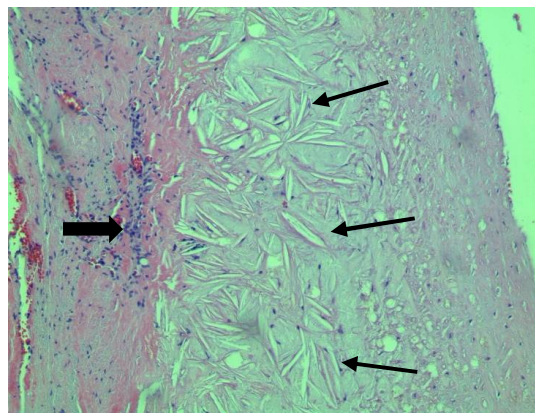
Osnovno oboljenje - prospektivna studija	Ekstracelularni kristali holesterola								Ukupno	
	Negativno		Slabo		Umjereno		Jako			
	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%
Aneurizmatska bolest	4	13,3	12	40,0	2	6,7	12	40,0	30	100,0
Stenozatno - okluzivna bolest	7	23,3	13	43,3	5	16,7	5	16,7	30	100,0



Grafikon V.2.28. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na ekstracelularne kristale holesterola – prospektivna studija. Nije bilo razlike među grupama u odnosu na ekstracelularne kristale holesterola. (χ^2 -test: $p=0,16989$; nema statističke značajnosti)



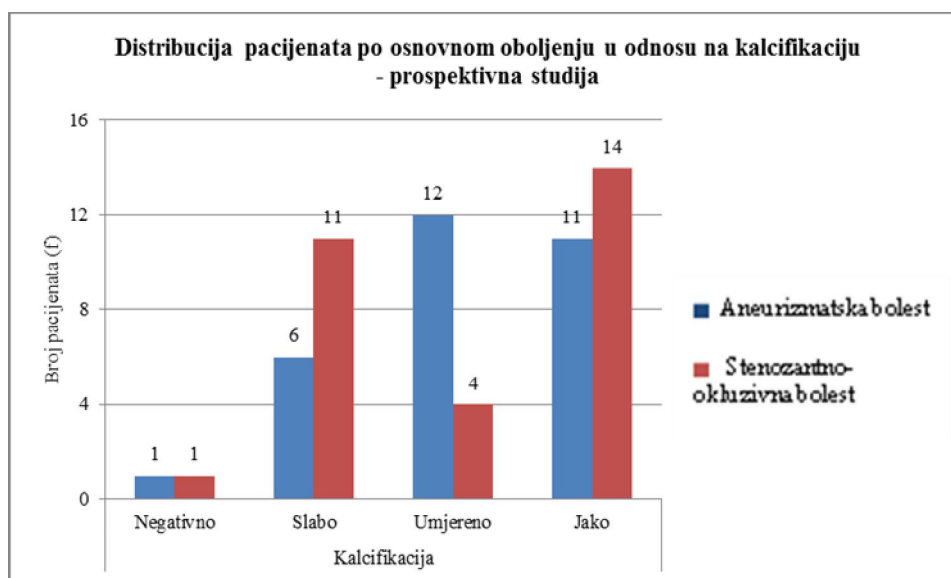
Slika 40 a). Ekstracelularni kristali holesterola kod ANBA (HE x10) originalna fotografija



Slika 40 b), Ekstracelularni kristali holesterola (tanke strelice) i rijedak upalni infiltrat (deblja strelica) kod SOBA (HE x10) originalna fotografija

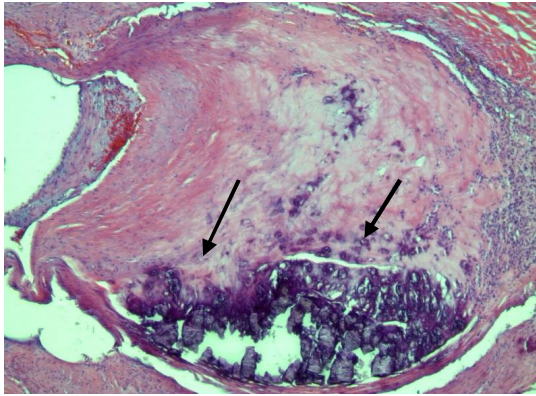
Tabela V.2.32. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na kalcifikaciju – prospektivna studija (H_i^2 -test: $p=0,12015$; nema statističke značajnosti)

Osnovno oboljenje - prospektivna studija	Kalcifikacija								Ukupno	
	Negativno		Slabo		Umjereno		Jako			
Aneurizmataska bolest	1	3,3	6	20,0	12	40,0	11	36,7	30	100,0
Stenoziatno - okluzivna bolest	1	3,3	11	36,7	4	13,3	14	46,7	30	100,0

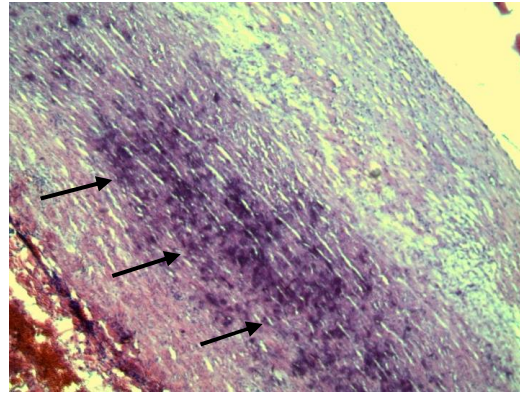


Grafikon V.2.29. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na kalcifikaciju – prospektivna studija

Nije bilo razlike među ispitivanim grupama ni u odnosu na kalcifikaciju. (H_i^2 -test: $p=0,12015$; nema statističke značajnosti)



Slika 41. a) Kalcifikati u ateromatoznom plaku kod ANBA (HE x10) originalna fotografija



Slika 41 b). Kalcifikati kod SOBA (HE x10) originalna fotografija

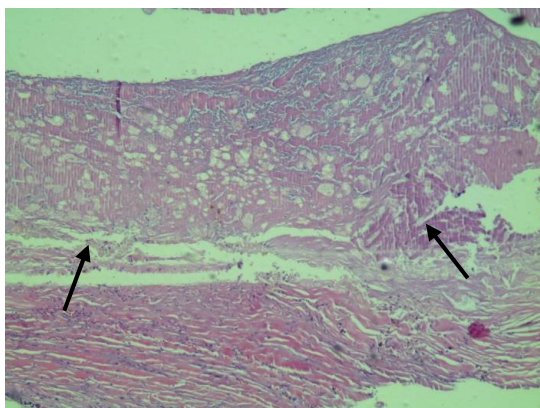
Tabela V.2.33. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na trombozu – prospektivna studija (H_i^2 -test = 11,2732; $p=0,00025$; visoka statistička značajnost)

Osnovno oboljenje - prospektivna studija	Tromboza				Ukupno	
	Da		Ne			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmataska bolest	29	96,7	1	3,3	30	100,0
Stenozatno - okluzivna bolest	17	56,7	13	43,3	30	100,0

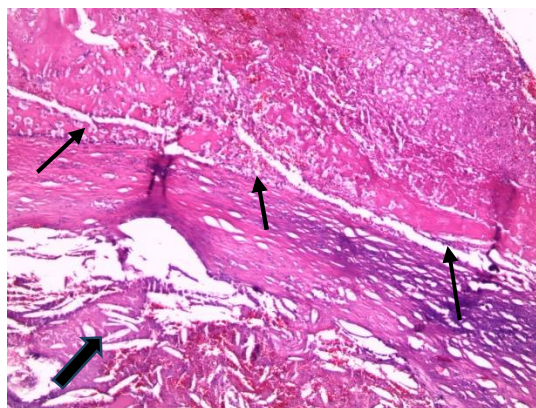


Grafikon V.2.30. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na trombozu –
prospektivna studija

Skoro u svim slučajevima kod aneurizmatičke bolesti aorte (ANBA) nađena je tromboza za
razliku od stenozično-okluzivne bolesti aorte (SOBA) gdje je detektovana u nešto više od
polovine slučajeva što je bilo statistički visoko značajno. (H_i^2 -test: $p=0,00025$; visoka
statistička značajnost)



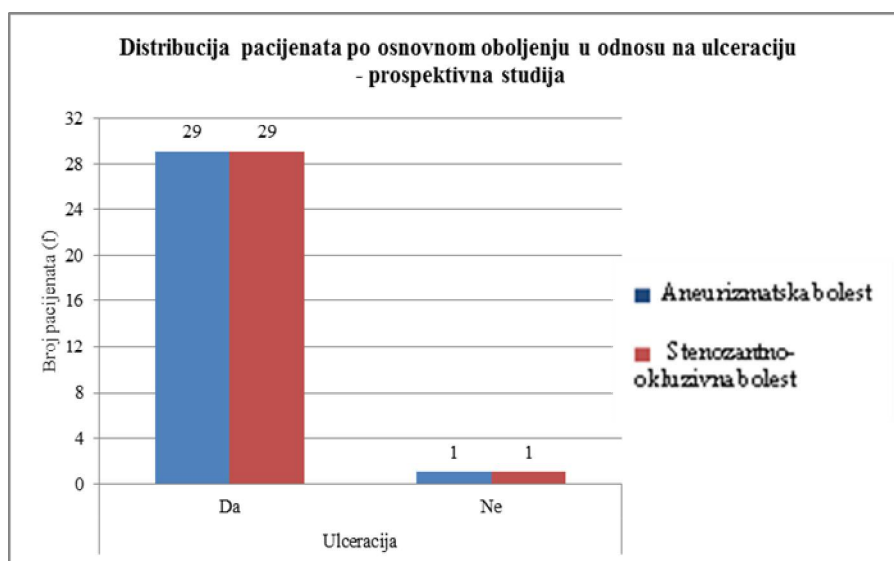
Slika 42 a). Ulceracija sa trombom kod
ANBA (HE x10) originalna fotografija



Slika 42 b). Tromboza (tanke strelice) i
ekstarcelularni holesterolski kristali u
plaku (deblja strelica) kod SOBA
(HE x 10) originalna fotografija

Tabela V.2.34. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na ulceraciju – prospektivna studija (H_i^2 -test: $p=1,00000$; nema statističke značajnosti)

Osnovno oboljenje - prospektivna studija	Ulceracija				Ukupno	
	Da		Ne			
	f	%	f	%	f	%
Aneurizmataska bolest	29	96,7	1	3,3	30	100,0
Stenozatno - okluzivna bolest	29	96,7	1	3,3	30	100,0

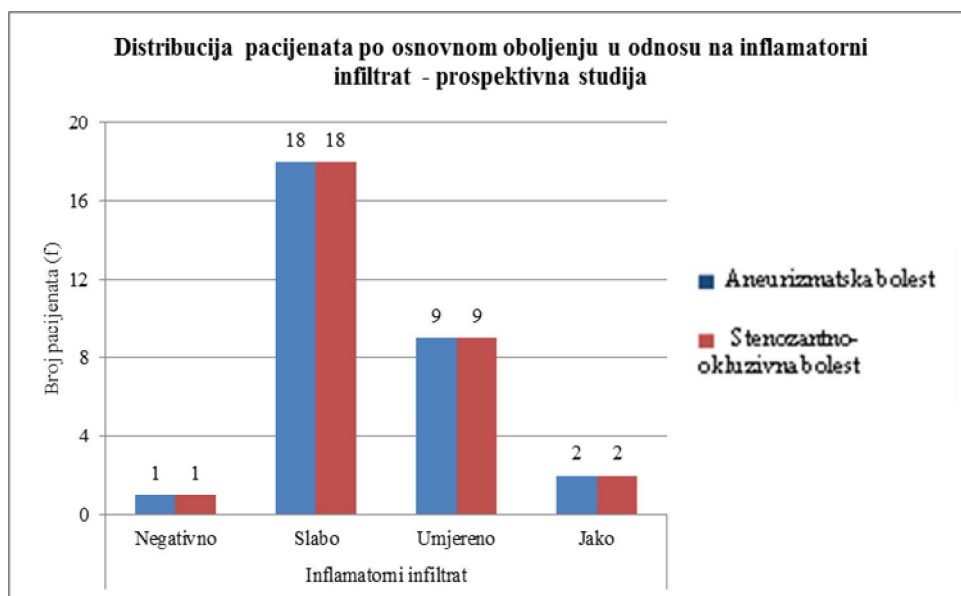


Grafikon V.2.31. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na ulceraciju – prospektivna studija

Nisu nađene razlike u pojavi ulceracija među ispitivanim grupama jer je pojava ulceracija identična u ispitivanim grupama.

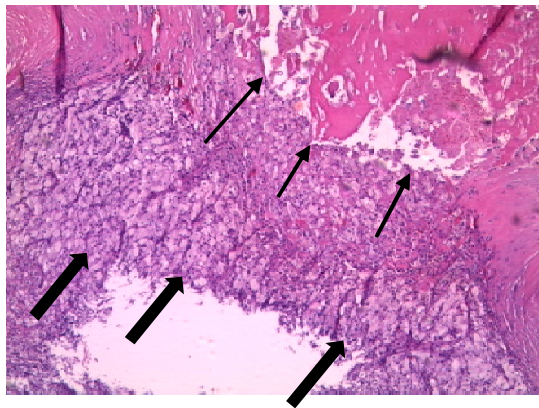
Tabela V.2.35. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na inflamatorni infiltrat – prospektivna studija (H_i^2 -test: $p=1,00000$; nema statističke značajnosti)

Osnovno oboljenje - prospektivna studija	Inflamatorni infiltrat								Ukupno	
	Negativno		Slabo		Umjereno		Jako			
Aneurizmatička bolest	1	3,3	18	60,0	9	30,0	2	6,7	30	100,0
Stenozično - okluzivna bolest	1	3,3	18	60,0	9	30,0	2	6,7	30	100,0

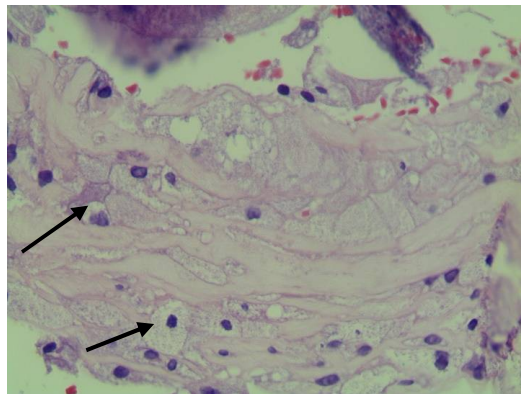


Grafikon V.2.32. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na inflamatorni infiltrat – prospektivna studija

Nije bilo razlike među ispitivanim grupama u odnosu na inflamatorni infiltrat. (H_i^2 -test: $p=1,00000$; nema statističke značajnosti)



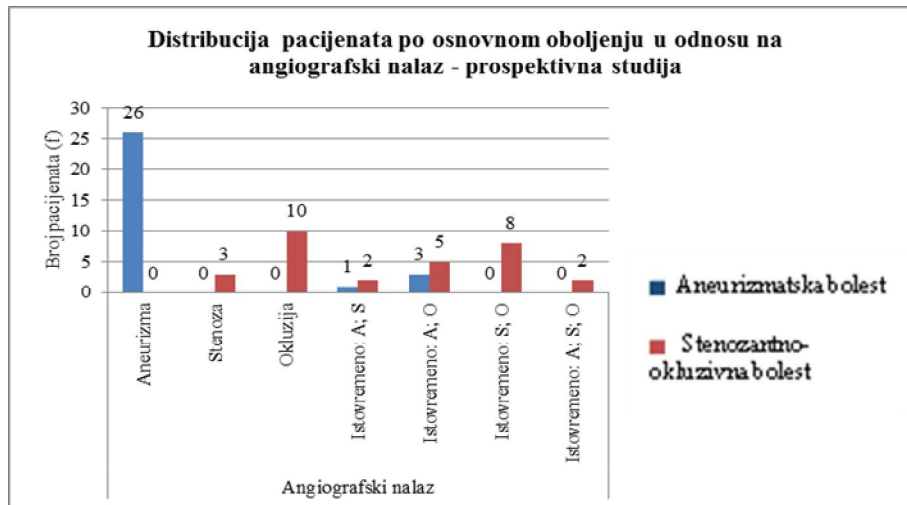
Slika 43. a) Ulceracija sa trombom (tanke strelice) i gust infiltrat pjenušavih makrofaga (deblje strelice) kod ANBA (HE x20) originalna fotografija



Slika 43. b) Pjenušavi makrofagi kod SOBA (HE x40) originalna fotografija

Tabela V.2.36. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na angiografski nalaz – prospektivna studija (H_i^2 -test: $p=0,001$; visoka statistička značajnost)

Osnovno oboljenje	Angiografski nalaz						Ukupno	
	Aneurizma		Stenoza		Okluzija			
	f	%	f	%	f	%	f	%
Aneurizmatska bolest	29	90,7	1	3,1	2	6,2	32	100,0
Stenozatno - okluzivna bolest	5	11,1	16	35,6	24	53,3	45	100,0



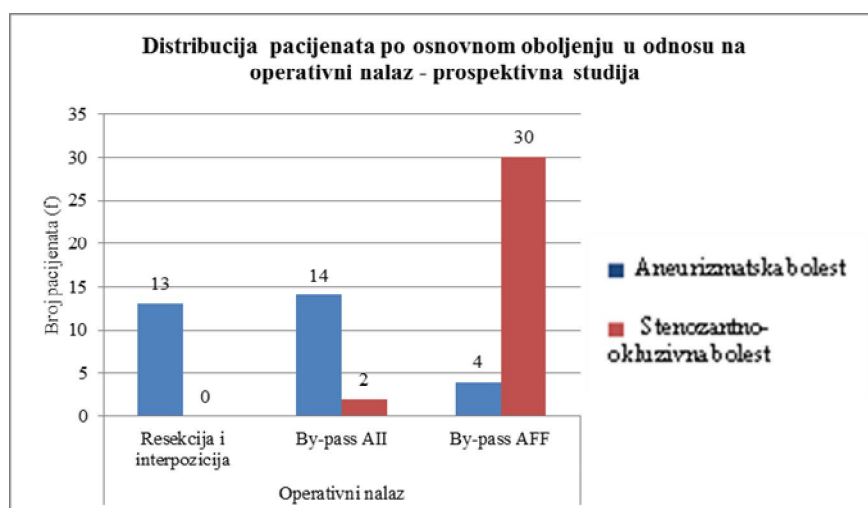
Grafikon V.2.33. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na angiografski nalaz – prospektivna studija

Angiografski su nađene značajne razlike među grupama što je potvrdila i statistika. (H_i^2 -test: $p=0,001$; visoka statistička značajnost)

Tabela V.2.37. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na vrstu primarnih operacija – prospektivna studija (H_i^2 -test: nema uslova statističke obrade)

Osnovno oboljenje	Operativni nalaz						Ukupno	
	Resekcija i interpozicija		By-pass AII		By-pass AFF			
	f	%	f	%	f	%	f	%
Aneurizmatička bolest	13	43,3	14	46,7	3	10,0	30	100,0
Stenozačno - okluzivna bolest	0	0,00	0	0,0	30	93,7	30	100,0

Međutim, u ranom postoperativnom toku desile su se komplikacije grafta koje nisu mogle biti uspješno riješene trombektomijom pa su učinjene kod tri bolesnika dodatne tri tj. re-operacije: aortobifemoralna rekonstrukcija kod bolesnika sa ANBA i 2 aortobilijakalne rekonstrukcije (SOBA) tako da je ukupan broj operacija u prospektivnoj studiji iznosio 63 (Graf. V 2. 34)



Grafikon V.2.34. Distribucija pacijenata po osnovnom oboljenju u odnosu na operativni nalaz – prospektivna studija

Najčešći operativni zahvati kod aneurizmatičke bolesti aorte (ANBA) bili su aorto-biilijski bajpas i interpozicija dok je kod stenozačno okluzivne bolesti aorte (SOBA) to uglavnom bio aortobifemoralni bajpas što se pokazalo kao visoko statistički značajno. (H_i^2 -test: nema uslova; kad se isključi resekcija i interpozicija $p=0,001$; visoka statistička značajnost između By-pass AII i By-pass AF)

Tabela V.2.38. Neposredni rezultati hirurškog liječenja (prospektivna + retrospektivna studija) bolesnika sa ANBA i SOBA (nema uslova za testiranjem)

Retro + Prosp	Izlečeni		Tromboza jednog kraka		Tromboza oba kraka		Amputacija		Exitus letalis		Svega	
	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%
ANBA	96	94,12	3	2,94	0	0,00	0	0,00	3	2,94	102	53,4
SOBA	72	80,90	6	6,74	3	3,37	3	3,37	5	5,62	89	46,60
Ukupno	168	87,96	9	4,71	3	1,57	3	1,57	8	4,19	191	100,0

U našoj seriji ukupno je operisan 191 bolesnik (60 prospektivno + 131 retrospektivno praćenih) i to: zbog ANBA operisano je 102 a zbog SOBA operativno je liječeno 89 bolesnika. U neposrednom postoperativnom toku izlječeno je ukupno 168 (87,96%) bolesnika i to 96 (94,12%) bolesnika sa ANBA i 72 (80,90%) bolesnika sa SOBA. Tromboza jednog kraka se desila kod 3 ANBA i 6 SOBA, a tromboza oba kraka kod 3 SOBA bolesnika. Velike amputacije smo morali uraditi kod 3 bolesnika sa SOBA pa je stopa amputacije u toj grupi iznosila 3,37% dok nije bilo amputacija kod ANBA bolesnika. Ukupno je umrlo 8 bolesnika (4,18%) i to 3 (2,94%) operisanih zbog ANBA i 5 (5,62%) operisanih zbog SOBA (tabela V 2.38). Iako postoje razlike u ispitivanim grupama one nisu mogle biti dokazane zbog statističke determinacije.

Da bi se uporedilo izliječenje po grupama moguće je rezultate grupisati u dvije grupe: “izliječeni” i “ostali nalazi” (Tabela V 2. 38. a). Statistička obrada hi-kvadrat testom pokazuje da je hirurško liječenje bolesnika ANBA praćeno boljim rezultatima nego hirurgija SOBA i te razlike su statistički visoko značajne (Hi kvadrat = 6,6426; $p < 0,001$).

Tabela V 2.38 a) Neposredni rezultati hirurškog liječenja (prospektivna + retrospektivna studija) bolesnika sa ANBA i SOBA (upoređen broj izliječenih i ostalih nalaza). Hi^2 -test=6,6426; $p < 0,001$, visoka statistička značajnost

Retro + Prospekt	Izliječeni (broj bolesnika)	Ostali nalazi (broj bolesnika)	Ukupno
ANBA	96	6	102
SOBA	72	17	89
ukupno	168	23	191

VI DISKUSIJA

Stenozantno-okluzivne promjene na aorto-ilijačnom segmentu uglavnom nastaju kao posljedica degenerativnih i inflamatornih promjena na zidu krvnog suda (osobito na endotelu). Proces je progresivan i manifestuje se kao zadebljala i fibrozno izmijenjena intima sa ulceracijama prekrivenim trombotičnim masama iza koje se nalaze infiltrati kalcijuma i lipida. Ovo patološko stanje može zahvatiti i mediju a ponekad i adventiciju.

Prvi opis simptoma hronične okluzivne lezije aorto-ilijačne regije dao je Leriš 1923 godine, da bi nakon utvrđivanja osnovne simptomatologije ovog oboljenja ono i dobilo ime po autoru Morbus Leriche⁷². Osnovni simptomi oboljenja su : impotencija kod muškaraca, zamaranje nogu pri hodu, atrofija muskulature nogu, odsustvo arterijskih pulsacija, bljedilo kože na stopalima i visoke glutealne klaudikacije. Cilj hirurškog liječenja stenozantno-okluzivne bolesti aorto-ilijačnog segmenta je ponovno uspostavljanje normalne ili približno normalne cirkulacije u donjim ekstremitetima. To se postiže različitim hirurškim procedurama u koje spadaju dezobstrukcije krvnog suda, resekcije izmijenjenih dijelova krvnog suda, sa interpozicijom grafta, perkutane transluminalne angioplastike i bajpas procedure. Bajpas procedure su danas suverene metode u liječenju stenozantno-okluzivne bolesti aorto-ilijačne regije a mogu se izvesti anatomskim ili ekstraanatomskim putem¹⁶⁹.

Glavni faktori koji dovode do degenerativnih lezija zida krvnog suda su^{74,189} :

1. hemodinamski stres
2. proliferacija glatkih mišićnih ćelija
3. prolaz i akumulacija lipida i lipoproteina
4. fibroza i nastanak tromba
5. pojava ulceracija, kalcifikacija i formiranje aneurizmi

Patoanatomske promjene koje pri tom nastaju možemo podijeliti na lokalizovane i difuzne tako da razlikujemo tri osnovna oblika:

1. izolovane segmentne lezije
2. proširene segmentne lezije
3. difuzne lezije

U zadnje vrijeme sve je veći broj dokaza o inflamatornoj komponenti aterogeneze⁷⁴ što omogućava biološku vjerodostojnost za potencijalnu upotrebu inflamatornih markera kao indikatora aterogeneze i prediktora kardiovaskularnih komplikacija. Postoji nekoliko potencijalnih izvora inflamatornih markera, kao i odgovarajućih citokina koji indukuju njihovu sintezu. Najčešće određivani inflamatorni markeri su C reaktivni protein (CRP), fibrinogen i serumski amiloid, koji se sintetišu u jetri a njihova sinteza je stimulisana od strane sistemskih citokina kao što su interleukin-1, interleukin-6 i tumor nekrotizirajući faktor. Ovi markeri mogu da budu korisni u kliničke svrhe ukoliko posjeduju određene karakteristike koje podrazumijevaju^{157,158}:

1. nezavisnost u odnosu na ostale “tradicionalne” faktore rizika
2. dobra korelacija sa kliničkom slikom kardiovaskularne bolesti dokazana kliničkim ispitivanjima
3. postojanje referentnih vrijednosti za populaciju kako bi se omogućila interpretacija rezultata
4. sposobnost novog markera da za korak dalje poboljša globalno predviđanje rizika u odnosu na tradicionalne faktore rizika
5. mogućnost standardizacije i kontrole mjerenja
6. generalizacija rezultata za različite populacione grupe

Aneurizma je riječ grčkog porijekla i znači proširenje. Po definiciji aneurizma je lokalizovano trajno proširenje krvnog suda čiji je dijametar bar 50% veći od normalnog promjera krvnog suda i po tome se razlikuje od ektazije koja je takođe lokalizovano trajno proširenje krvnog suda ali čiji je dijametar manji od 50% normalnog dijametra krvnog suda i arteriomegalije koja je difuzno trajno proširenje krvnog suda¹. Najčešći uzroci aneurizmi su : poremećaji vezivnog tkiva (Ehlers-Danlosov sindrom, Marfanov sindrom), degenerativni procesi, infekcija, inflamatorni arteritisi, disekcija itd³⁷.

Aneurizme trbušne aorte najčešće su asimptomatske tako da pacijenti nemaju većih tegoba. Pacijenti često sami napipaju pulsirajuću tumefakciju u visini umbilikusa. Mogu biti prisutni povremeni osjećaj tupih bolova u leđima ili truhu, osjećaj nadutosti usljed kompresije duodenuma, kao i osjećaj lupanja ili kucanja u truhu. Usljed kompresije na korjenove kičmenih živaca bol u leđima ponekad može biti intenzivan i oponašati lumboischialgiju ili renalnu koliku. Prirodni tok bolesti vodi ka komplikacijama a to su kompresija na okolne organe, tromboza, distalna embolizacija i svakako najozbiljnija komplikacija ruptura koja se manifestuje simptomima hipovolemijskog šoka i zahtijeva urgentan hirurški tretman. Hirurško liječenje može biti izvedeno klasičnom procedurom koju je uveo Dubost 1951 godine⁶ ili endovaskularnom koju je inaugurisao Parodi 1991 godine⁸. Najčešće se kod klasičnih procedura radi resekcija aneurizme i interpozicija sintetskog grafta a u zavisnosti od stanja na ilijačnim arterijama i aortobilijačni (AII) te rjeđe aortobifemoralni (AFF) bajpas.

Posljednjih godina u svijetu je sve više radova koji ukazuju da je u osnovi aneurizmatске bolesti nekakav genetski poremećaj. Tako je Powel 1992 godine utvrdio da se radi o polimorfizmu drugog gena na dugom kraku XVI-og hromozoma što uzrokuje proces elastolize^{40,41}. Kod bolesnika sa aneurizmatском u odnosu na bolesnike sa aorto-ilijačnom okluzivnom bolešću vrijednost enzima elastaza koje dovode do elastolize je drastično povećana.

Naša istraživanja koja smo sproveli se sastoje od dvije studije, retrospektivne i prospektivne. Predvidjeli smo klinička i bazična istraživanja (markeri patološkog procesa u zidu aorte).

Retrospektivno kliničko istraživanje po grupama bolesnika sa aneurizmatском bolesti aorte (ANBA) i stenozantno-okluzivnom bolesti aorte (SOBA) se odnosilo na ispitivanje demografskih karakteristika (pol, životna dob, pozitivna porodična anamneza), anamnestičkih podataka (nespecifična simptomatologija, klaudikacije, bol u miru, trofički ulkus ili gangrena), navika (pušenje, alkoholizam, ishrana, sesilan način života), objektivnog kliničkog i UZ nalaza (pulsni status, doppler indeksi CDS), angiografskog nalaza, lipidnog statusa (ukupni holesterol, LDL, HDL, trigliceridi), pratećeg komorbiditeta (diabetes mellitus, hipertenzija, HOBP, hronična renalna insuficijencija, koronarna bolest, cerebrovaskularne bolesti), načina i neposrednog ishoda liječenja po ispitivanim grupama (ANBA i SOBA).

U prospektivnoj studiji koja se takođe sastojala od dvije grupe bolesnika sa aneurizmatском bolesti aorte (ANBA) i stenozantno - okluzivnom bolesti aorte (SOBA) osim kliničkih istraživanja laboratorijski smo određivali upalne markere (CRP, fibrinogen), homocistein i alfa 1 antitripsin a imunohistohemijskim metodama koncentracije metaloproteinaza 2 i 9 i tkivnih inhibitora metaloproteinaza 2 i 9.

I ANBA i SOBA se značajno češće otkriva kod osoba muškog pola. Kod naših bolesnika odnos *muškarci:žene* iznosi 5,5:1 (ANBA) odn. 4,5:1 (SOBA). Međutim, nije nađena razlika u distribuciji po polu između ispitivanih grupa (Tab. V. 1.3). Većina drugih autora (Lederle i sar, De Rango i sar) iznose skoro identične rezultate rezultate. Takođe, brojne domaće studije su pokazale slične rezultate (Davidović 2015, Kuzmanović i sar. 2004). Poljski autori iznose drugačije rezultate. Od analizirana 324 pacijenta sa (ANBA) njih 85,8 % bilo je muškog pola i samo 14,2% žena što je bilo statistički značajno. Takođe oni su analizirali i 328 pacijenata sa (SOBA) gdje je takođe prevladao muški pol sa 74,4%, nasuprot 25,6% žena¹²⁷.

Manji postotak žena u obe populacije bolesnika može se pripisati zaštitnoj ulozi estrogena. Relativno nova funkcija estrogena pokazuje njihov učinak na proizvodnju reaktivnih kisikovih vrsta (ROS) u mitohondrijima. Utvrđeno je da estrogeni smanjuju ROS koncentracije kao rezultat stimulacije oksidativne fosforilacije. Osim toga, inhibiraju

proizvodnju angiotenzin II indukovanih slobodnih radikala u vaskularnim glatkim mišićnim ćelijama i snižavaju krvni pritisak inhibicijom transkripcije ACE gena u endotelnim ćelijama.

Neki autori iznose podatak da je aneurizmatička bolest aorte (ANBA) 4-6 puta češća u muškaraca nego u žena^{65,91}(Scott, Lederle). McFarlane pak ističe da se aneurizmatička bolest aorte (ANBA) razvija kod žena oko 10 godina kasnije nego kod muškaraca²⁵. U jednoj studiji Lederlea aneurizmatička bolest se češće javljala kod bijelaca nego kod crnih osoba. Tako, neki autori iznose da bijela rasa i muški pol spadaju u major faktore rizika za nastanak ANBA¹⁸⁹. Međutim, naša istraživanja ukazuju da razlike u učestalosti ANBA i SOBA po polu nisu statistički značajne.

Što se tiče životne dobi pacijenata koji su tretirani u našoj studiji treba istaći da smo sve pacijente podijelili u tri dobne grupe. Prva grupa obuhvatila je pacijente dobi ispod 61 godine starosti, druga od 61 -70 godine a treća pacijente preko 70 godina. U našoj retrospektivnoj studiji pokazalo se statistički visoko značajnim razlika između dvije grupe oboljenja (ANBA) i (SOBA) u odnosu na životnu dob. Naime najveći broj bolesnika sa aneurizmatičkom bolesti aorte (ANBA) imali su preko 70 godina dok su kod stenozantno-okluzivne bolesti aorte (SOBA) prevladavali bolesnici mlađi od 61 godine. Slične rezultate dobili su i Shteinberg i saradnici¹³³. Oni su hirurški tretirali u periodu od januara 1993 godine do oktobra 1997 godine 155 pacijenata sa aneurizmatičkom i stenozantno-okluzivnom bolesti aorte. Od ukupnog broja pacijenata njih 82 (53%) imalo je aneurizmatičku bolest a 73 (47%) stenozantno-okluzivnu bolest aorte (SOBA). Prosječna starost pacijenata sa aneurizmatičkom bolesti bila je 74 godine nasuprot stenozantno-okluzivnoj bolesti aorte gdje je prosječna starost iznosila 61 godinu. Slične podatke nalazimo i u nekim drugim radovima koji su objavljeni. U našoj pak prospektivnoj studiji nije nađena statistička značajnost između ove dvije grupe oboljenja u odnosu na životnu dob. Ovo se možda može objasniti malim brojem tretiranih bolesnika u prospektivnoj studiji.

U obe studije, retrospektivnoj i prospektivnoj u kliničkoj slici bolesnika sa aneurizmatičkom bolesti (ANBA) dominirali su tupi bolovi u trbuhu i leđima (100%). Aggarwal⁷⁵ i saradnici navode podatak da su većina aneurizmi trbušne aorte asimptomatske

te da se najčešće otkriju pri slučajnim rutinskim UZ pregledima. Oni navode da otprilike 30% asimptomatskih aneurizmi bude otkriveno prilikom fizikalnog pregleda i da se manifestuju kao pulsatilna masa oko ili ispod umbilikusa. Ukoliko se jave simptomi to je najčešće abdominalni ili leđni bol i osjetljivost na palpaciju što povećava rizik od rupture.

Što se pak tiče stenozantno-okluzivne bolesti aorte (SOBA) dominantne tegobe u našoj studiji bile su klaudikacionog tipa. To se odnosilo na retrospektivnu (100%) i prospektivnu studiju (81,82%). Smatra se da one nastaju kao posljedica dobro razvijene kolateralne mreže a svakako da na simptomatologiju utiče pored nivoa opstrukcije aorto-ilijačnog segmenta i brzina razvoja promjena te eventualna distalna embolizacija.

Analizirajući glavne faktore rizika za pojavu kardiovaskularnih oboljenja mi smo u našoj retrospektivnoj studiji našli da je diabetes mellitus bio češće zastupljen u grupi bolesnika sa stenozantno-okluzivnom bolesti aorte (65,38%) što je bilo statistički značajno, za razliku od prospektivne studije gdje je nađena ista učestalost šećerne bolesti po ispitivanim grupama (50%).

Mnoge studije navode nešto nižu učestalost šećerne bolesti kod bolesnika sa aneurizmom trbušne aorte (Lederle i saradnici)⁶⁵. Epidemiološki dokazi sugerišu da pacijenti sa diabetesom imaju nižu incidencu aneurizme abdominalne aorte, pa se Diabetes mellitus može smatrati minor faktorom za nastanak aneurizamske bolesti. Međutim sama veza između šećerne bolesti i aneurizme trbušne aorte i dalje je nejasna. U proteklih dvadeset godina rađene su mnoge studije o povezanosti diabetesa i nastanka i rasta aneurizmi trbušne aorte. Trenutno postoje dokazi koji podupiru inverzni odnos između diabetesa i razvoja i proširenja AAA, premda fer metodološka kvaliteta ili nejasni rizik pristranosti u mnogim dostupnim studijama smanjuju snagu nalaza (De Rango i saradnici)¹⁹⁰. Do sličnih rezultata došli su i Shantikumar i saradnici u svojoj studiji objavljenoj 2010 godine⁹⁴. Oni su analizirali jedanaest studija korištenjem baza podataka PubMed, EMBASE i Cochrane do septembra 2009 godine. Prevalencija šećerne bolesti kod bolesnika sa aneurizmom trbušne aorte bila je u rasponu od 6-14% dok je u kontrolnoj grupi bolesnika bez aneurizme trbušne aorte iznosila 17-36%. Studije su pokazale zaštitnu ulogu diabetesa na razvoj aneurizmi trbušne aorte. Međutim, potrebna su dalja istraživanja za utvrđivanje temeljnih mehanizama kojima bi se objasnila ova moguća povezanost.

Grupa poljskih autora je objavila studiju 2013 godine gdje je analizirala 324 bolesnika sa aneurizmom trbušne aorte i 328 bolesnika sa aorto-ilijačnom okluzivnom bolesti¹²⁷. Ova studija omogućila je definisanje faktora rizika kod bolesnika sa aneurizmatском bolesti aorte (ANBA) i stenozantno-okluzivnom bolesti aorte (SOBA) u poljskom stanovništvu i mogla bi pomoći lakšem uspostavljanju dijagnoze i prevenciji oboljenja. Rezultati meta analize koju su napravili Cornuz i saradnici, uključujući 14 objavljenih populacionih studija, pokazuju da 4,1% do 14,2% muškaraca i 0,35% do 6,2% žena starijih od 60 godina imaju aneurizmu. Druga studija izvedena na grupi od 3 miliona ljudi u dobi od 65 do 75 godina pokazala je da je udio aneurizme 4,9%. Istraživanja koja su rađena na 292 muškarca u periodu od 2009 do 2010 godine u Poznanju utvrdila su učestalost aorto-ilijačne okluzivne bolesti od 3,4%.

Poljski autori su isto kao i mi analizirali odvojeno dvije grupe pacijenata sa ANBA i SOBA. Kod obe grupe odvojeno posmatrajući radili su demografska i klinička ispitivanja s tim da su kod nas za razliku od Poljaka u pitanju bile dvije studije retrospektivna i prospektivna. Oni su našli statistički značajnu razliku kod ove dvije grupe bolesnika sa ANBA i SOBA u odnosu na dob, pol, indeks tjelesne mase (BMI), infarkt miokarda i hipertenziju, dok nisu našli u svojoj studiji statistički značajnu razliku u odnosu na lipidni status, diabetes i naviku pušenja.

Hipertenzija kao faktor rizika u našoj retrospektivnoj studiji je bila značajno prisutna u obe grupe bolesnika (56,03% ANBA, 43,97% SOBA) ali nije bilo statističke značajnosti među ispitivanim grupama. U prospektivnoj studiji hipertenzija je bila prisutna kod 51,02% ANBA i 48,98% SOBA (razlike nisu signifikantne). Poljska studija je pak pokazala učestalost hipertenzije u grupi bolesnika sa (ANBA) od 73,5% te nešto ispod 50% u grupi sa (SOBA), što se pokazalo kao statistički značajno.

U našoj retrospektivnoj studiji nađene su povišene vrednosti lipida (Tab. V 1.11) i značajno povišene koncentracije holesterola i triglicerida (Tab. V 1.12) u obe ispitivane grupe. Međutim, nisu postojale značajne razlike u koncentracijama ovih laboratorijskih nalaza u ispitivanim grupama (ANBA i SOBA). Slični rezultati su dobijeni i u prospektivnoj analizi (Tab. V 2. 14). Lipidni faktori su bili analiza i Poljske studije gdje su rezultati bili slični našim rezultatima¹²⁷.

Analizirajući naviku pušenja duvana kao jedan od glavnih faktora rizika za pojavu kardiovaskularnih oboljenja u našoj retrospektivnoj studiji našli smo da je bila registrovana u značajnom procentu u obe grupe oboljenja. Tako, kod ANBA veći je broj nepušača (65,12%), a kod SOBA podjednaka je distribucija pušača (Tab. V 1. 13) ali te razlike nisu statistički značajne u retrospektivnoj studiji. Međutim u prospektivnoj studiji je pokazana veća učestalost pušača kod SOBA nego kod ANBA i ta razlika je statistički visoko značajna. To može biti posljedica manjeg broja ispitanika u prospektivnoj studiji. U svakom slučaju, pušenje se javlja u visokom procentu i kod ANBA i kod SOBA i može se smatrati značajnim faktorom rizika za etiopatogenezu obe bolesti.

Poljska studija utvrdila je takođe da je postotak pušača u grupama pacijenata bio vrlo visok (84,2% za ANBA i 82,5% za SOBA) ali nije bilo statističke značajnosti među grupama. Istraživanje je rađeno u jednoj županiji u Poljskoj gdje je ukupni udio pušača u stanovništvu muške populacije iznosio 48%, nasuprot 34% žena pušača. Mnoge studije govore da je pušenje glavni faktor rizika za nastanak aneurizme. Radovi Lederlea pokazuju isto. Neki od njegovih radova pokazuju direktnu povezanost nastanka (ANBA) sa brojem godina pušenja, te smanjenje udruženosti sa brojem godina nakon prestanka pušenja^{26,65}.

Alkoholizam kao navika je u našoj retrospektivnoj studiji bio u većoj mjeri zastupljen kod bolesnika sa stenozantno-okluzivnom bolesti aorte (70%) nego kod ANBA (30%) što se pokazalo kao visoko statistički značajno, dok u prospektivnoj studiji nisu nađene razlike među ispitivanim grupama.

U retrospektivnoj studiji nije nađena značajnost među grupama u odnosu na sesilan način života koji je u prospektivnoj studiji više konstatovan u grupi sa stenozantno-okluzivnom bolesti aorte (72,2%) što je bilo statistički značajno.

Poljski autori su pak u svojoj studiji analizirali i vrijednosti indeksa tjelesne mase (BMI) između ove dvije grupe bolesnika sa ANBA i SOBA. Oni su našli da je srednja vrijednost BMI bila veća u grupi bolesnika sa ANBA, dakle u toj grupi je bila veća učestalost bolesnika koji su imali prekomjernu tjelesnu težinu ili su bili gojazni u odnosu na bolesnike sa SOBA koji su imali manje problema sa tjelesnom težinom a to se pokazalo statistički značajnim.

Što se tiče osnovnih komorbidnih stanja, hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) je u našoj retrospektivnoj studiji bila veoma zastupljena u obe grupe bolesnika (56,52% SOBA i 43,48% ANBA) ali to nije bilo statistički značajno, za razliku od prospektivne studije gdje je HOBP bila zastupljenija u grupi sa stenozantno-okluzivnom bolesti aorte (70,59%) i to se pokazalo kao statistički značajno.

Grupa japanskih autora objavljuje seriju od 231 bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (HOBP) gdje su pomoću CT pregleda otkrili 27 bolesnika sa (ANBA) ili 11,7% a još 6 bolesnika (2,6%) je imalo prethodno dijagnostikovanu aneurizmu ili su pak bili podvrgnuti hirurškom liječenju zbog aneurizmske bolesti. Oni su našli da je grupa bolesnika sa aneurizmskom bolesti u prosjeku bila starija od pacijenata sa (HOBP) koji nisu imali aneurizmu (77,9 vs. 72,5 godina), veći je bio udio bolesnika sa kardiovaskularnim oboljenjima u grupi sa (ANBA), kao i niža ukupna vrijednost FEV1. Grupa turskih autora je, pak, u periodu od januara 2014 do juna iste godine tretirala 82 pacijenta starijih od 40 godina sa stabilnom (HOBP) i našli su učestalost aneurizmske bolesti od 6,1%. Clair i Beach u svom radu objavljenom 2015 godine navode učestalost hronične opstruktivne bolesti pluća u (SOBA) od 13-20%¹¹⁷. Uopšte, učestalo je mišljenje da hronična opstruktivna bolest pluća predstavlja faktor rizika za nastanak SOBA³⁷.

U obe naše studije nije nađena statistička značajnost među grupama bolesnika u odnosu na hroničnu renalnu insuficijenciju.

Hronična bubrežna slabost je dobro poznata posljedica tj. komplikacija aneurizmske bolesti aorte (ANBA) iako je njena incidenca u ranijim radovima slabo dokumentovana. Japanski autori u radu publikovanom 2007 godine su u periodu od 1989 do 1999 godine tretirali 350 bolesnika sa aneurizmskom bolesti aorte (ANBA) srednje životne dobi $69,8 \pm 10,7$ godina. Od 350 bolesnika sa (ANBA), 90 bolesnika (25,7%) imalo je hroničnu bubrežnu slabost na početku praćenja. Broj pacijenata sa bubrežnom slabosti povećao se tokom praćenja od 30 mjeseci na 117 (33,4%). Četrdeset četiri od 160 bolesnika (27,5%) koji su imali aortnu hirurgiju razvili su postoperativno akutno zatajenje bubrega. Oni su u svojoj analizi utvrdili da su životna dob preko 65 godina, hipertenzija i višestruke aneurizme bili nezavisni faktori rizika za hroničnu bubrežnu slabost, dok su disekantne aneurizme, razina preoperativnog kreatinina i vrijeme trajanja operacije nezavisni riziko

faktori za postoperativno akutno zatajivanje bubrega u bolesnika operisanih zbog aneurizme aorte. Već ranije spomenuti Clair i Beach navode pak učestalost hronične renalne insuficijencije od 4-13% kod bolesnika sa (SOBA)¹¹⁷. Tako različiti podaci su zasigurno posljedica analiziranja bolesnika u različitim fazama uznapredovalosti aneurizmske bolesti.

Koronarna bolest je u retrospektivnoj studiji identifikovana kao najčešće komorbidno stanje i bila je zastupljenija u grupi sa aneurizmskom bolesti aorte kod 61,64% ispitanika što se pokazalo statistički značajno. Prospektivna studija je takođe pokazala učestalije prisustvo koronarne bolesti u grupi sa aneurizmskom bolesti aorte (73,33%) i to je bilo statistički značajno. To ukazuje da postoji pozitivna korelacija između aneurizmske bolesti i koronarne bolesti.

Fukuda i saradnici¹⁹¹ su u jednoj multicentričnoj japanskoj studiji u periodu od oktobra 2012 godine do septembra 2013 godine analizirali 1731 pacijenta sa hipertenzijom starosti preko 60 godina. Ova studija je sprovedena u 20 institucija uključujući 15 bolnica i 5 privatnih klinika. Od ukupnog broja pacijenata njih 39 (2,3%) je isključeno iz studije zbog neadekvatnog ultrasonografskog nalaza, tako da je u finalnu analizu ušlo 1692 pacijenta. Treba reći da su svi pacijenti imali dobro kontrolisan krvni pritisak. Od ukupnog broja pacijenata u finalnoj analizi kod njih 69 (4,1%) je ultrasonografski verifikovana aneurizma trbušne aorte, tako da su i bolesnici bili podijeljeni u dvije grupe: oni sa aneurizmom trbušne aorte i grupa u kojoj nije nađena aneurizmska bolest. U grupi bolesnika sa aneurizmom trbušne aorte konstatovana je pozitivna istorija koronarne bolesti u 51% slučajeva, nasuprot 37% u grupi koja nije imala aneurizmu. Studija poljskih autora je upoređivala učestalost infarkta miokarda u ove dvije grupe oboljenja (AnBA) i (SOBA) i našla visok postotak infarkta u obe populacije bolesnika.

Ni u jednoj našoj studiji nije nađena statistička značajnost među grupama u odnosu na učestalost cerebrovaskularnih oboljenja. Ranije navedena japanska studija¹⁹¹ je pokazala učestalost ranijeg moždanog udara ili tranzitornog ishemijskog ataka od 14 % u grupi sa aneurizmskom bolesti nasuprot pacijentima koji nisu imali aneurizmu i gdje je učestalost cerebrovaskularnih oboljenja iznosila 8%.

Mi smo se u našim studijama u dijagnostici stenozantno-okluzivne bolesti aorte (SOBA) pored osnovnih anamnestičkih podataka i kliničkog pregleda uglavnom oslanjali na doppler indekse što nam je značajno olakšalo, ponekad tešku odluku da li je bolesnik kandidat za angiografsku obradu i eventualno operativno liječenje. To se pokazalo kao visoko statistički značajno u odnosu na bolesnike sa aneurizmatском bolesti aorte (ANBA) gdje su doppler indeksi rađeni sporadično kada su to zahtijevale indikacije i klinička slika bolesnika. Nažalost, u mnogim slučajevima, pogotovo na početku naše studije, gdje smo trebali uraditi doppler indekse to nismo učinili iz prostog razloga što smo tek u kasnijoj fazi dobili aparat za doppler indekse.

Nasuprot tome u obe naše studije CDS aortoilijačne regije kao dijagnostička procedura je u većini slučajeva rađen kod aneurizmatске bolesti aorte (ANBA) i samo u pojedinačnim slučajevima kod stenozantno-okluzivne bolesti aorte (SOBA) što je bilo uslovljeno distribucijom pato-anomskih promjena i kliničkom slikom bolesnika a pokazalo se statistički visoko značajnim.

Jedan od dominantnih znakova koji su prevladavali u kliničkoj slici bolesnika sa stenozantno-okluzivnom bolesti aorte (SOBA) bio je odsutnost femoralnih pulsacija što je i razumljivo imajući u vidu prirodu oboljenja, lokalizaciju lezija i kliničke manifestacije oboljenja a to se pokazalo kao statistički visoko značajno.

Angiografski nalazi su pokazali postojanje značajnih razlika među ispitivanim grupama što je verifikovala i statistika tako da u prospektivnoj studiji postoji visoka statistička značajnost.

U našim studijama način i redovnost ishrane nije detektovan kao faktor rizika za nastanak SOBA niti za ANBA.

U našoj retrospektivnoj studiji statistički je utvrđena značajno veća koncentracija CRP-a u grupi bolesnika sa stenozantno-okluzivnom bolesti aorte i to se pokazalo kao statistički visoko značajno, dok nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na koncentraciju fibrinogena među grupama (Tabela V 1.16).

U prospektivnoj studiji dobili smo slične rezultate pošto se pokazalo da je i ovdje bila povišena koncentracija CRP-a u grupi bolesnika sa stenozantno-okluzivnom bolesti aorte (SOBA) što je bilo statistički značajno a nije nađena statistička značajnost među ispitivanim grupama u odnosu na koncentraciju fibrinogena (Tabela V 2. 23).

C -reaktivni protein (CRP) je protein akutne faze koji je u početku izoliran iz seruma pacijenata sa pneumonijom 1930 godine. Serumski C-reaktivni protein (CRP) pokazao se nezavisnim markerom opsega ateroskleroze u bolesnika s koronarnom, cerebrovaskularnom i perifernom arterijskom bolesti. Glavni izvori produkcije su hepatociti i limfociti nakon stimulacije proupalnih citokina. CRP ima mogobrojne uloge uključujući aktivaciju sistema komplementa i uklanjanje hromatina nakon ćelijske nekroze. Može se otkriti u seruma 4 sata nakon akutne povrede sa vrhom koji dostiže za 24-72 sata nakon povrede.

Britanski autori (Badger i saradnici)¹⁹³ objavili su rad čiji je cilj bio utvrditi da li postoji povezanost između aneurizme trbušne aorte i koncentracije serumskog CRP-a i njegovog gena. Oni su u svojoj studiji ispitali 248 pacijenata sa aneurizmom trbušne aorte i 400 kontrolnih slučajeva, bez aneurizme trbušne aorte i mjerili su koncentraciju serumskog CRP-a. Pacijenti koji su imali aneurizmu trbušne aorte takođe su bili podijeljeni u dvije grupe, na one sa aneurizmom do 55 mm i bolesnike sa promjerom aneurizme većim od 55 mm kako bi se procijenila korelacija u razini serumskog CRP- u odnosu na veličinu aneurizme. Oni su našli da je koncentracija CRP-a bila veća u grupi sa aneurizmom trbušne aorte u odnosu na kontrolnu grupu (385,0 µl /dL vs.180,3 µl /dL). Takođe nađena je veća koncentracija u većim aneurizmama u odnosu na manje (685,7 µl /dL vs.291,0 µl /dL). Studija je pokazala veću koncentraciju CRP-a u serumu bolesnika koji su podvrgnuti otvorenoj reparaciji aneurizme abdominalne aorte (AAA) u usporedbi s bolesnicima sa okluzivnom arterijskom bolesti i kod pacijenata koji imaju simptomatsku ili rupturiranu aneurizmu u usporedbi s onima koji su asimptomatski⁴⁰. Vainas i saradnici¹⁹⁴ su takođe pokazali da je promjer aorte veći u bolesnika sa povećanim razinama CRP u serumu. Međutim, i dalje ostaje nejasno koja je uloga CRP-a u formiranju AAA. Ravnoteža između pro i protuupalnih citokina je predložena kao ključ za razumijevanje procesa bolesti, što ostaje budućim istraživačima kao izazov za doprinos razumijevanju nastanka aneurizmatičke bolesti.

Periferna arterijska bolest (PAD) je uobičajena manifestacija ateroskleroze. Procjenjuje se da prevalencija varira između 0,6% i 8,8% .U usporedbi sa zdravom populacijom, bolesnici s PAD-om imaju povišenu razinu CRP-a u serumu. Nadalje, čini se da je serumski CRP povezan s niskim doppler indeksom (ABI <0,9) , performansom hodanja, i endotelnom disfunkcijom kod ovih bolesnika. Ipak, ostaje da se vidi da li se serumski CRP povezuje s vremenom prema težini PAD-a i da li je povezan sa budućim kardiovaskularnim komplikacijama kod bolesnika s PAD-om.

Grupa holandskih autora iz Maastrichta (Vainas i saradnici)¹⁹⁴ analizirali su upalni profil PAD pacijenata i procijenili povezanost između hsCRP-a i proširenosti aterosklerotske bolesti kod ovih bolesnika. Njihovi podaci pokazali su da pacijenti s PAD-om imaju povećan serumski hsCRP. Nadalje, hsCRP je obrnuto povezan s ABI. Ovo je u saglasnosti sa prethodnim studijama koje su pokazale da je hsCRP povezan s hemodinamskim (ABI) i funkcionalnim (ishodom od 6 minuta hoda) poremećajima te kliničkom težinom PAD. Ovi podaci su pokazali da je preproceduralni serumski CRP nezavisno povezan sa ranim i kasnim kliničkim kardiovaskularnim događajima i restenozom nakon koronarne perkutane intervencije. To može upućivati na to da visok početni serumski hsCRP može identifikovati bolesnike koji najvjerojatnije mogu razviti restenozu ili doživjeti ubrzanu aterosklerozu nativnih arterija donjih ekstremiteta.

Prije više od tri decenije, McCully je uočio povezanost između povećanih nivoa homocisteina u plazmi i razvoja ateroskleroze¹⁸³. Ta korelacija je potakla mnoge naučnike da istraže ulogu terapije snižavanja homocisteina u prevenciji i liječenju ateroskleroze. Jedna od manifestacija sistemske ateroskleroze je i periferna arterijska bolest (PAD).1995. godine, Boushey i saradnici pregledali su 27 studija o homocisteinu i aterosklerotskoj bolesti i izvršili meta-analizu pet studija koje su pokazale povezanost između povišene razine homocisteina u plazmi i PAD. Grupa britanskih autora je izvršila meta-analizu više od 3000 pacijenata u 14 prospektivnih studija i pokazala je da bolesnici s PAD-om imaju prosječno nivo homocisteina za 4,31 $\mu\text{mol l}$ veće od kontrolnih grupa bez PAD-a. Povišene razine homocisteina bile su konzistentni nalaz u svih 14 studija.

Grupa pak kineskih autora je objavila rad u kojem su istražili povezanost između nivoa homocisteina u plazmi kod bolesnika sa aneurizmatičkom bolesti aorte (ANBA) u odnosu

na kontrolnu grupu bez aneurizme. Prethodne studije pokazale su nekonzistentne rezultate o povezanosti između povišene razine homocisteina u plazmi (Hcy) i aneurizme abdominalne aorte (AAA). Oni su izvršili sistemsko pretraživanje literature do avgusta 2013 godine korištenjem PubMed i Embase baze podataka. Identificirano je i analizirano 7 studija sa 6.445 ispitanika. Ova meta-analiza i sistemski pregled su pokazali da je homocistein značajno povećao rizik od aneurizme trbušne aorte.

U našim prospektivnim istraživanjima pokazano je da je koncentracija homocisteina nešto viša kod ANBA (17,23 mmol/L) nego u SOBA (16,95 mmol/L) ali ta razlika nije statistički značajna. Stoga, mi nismo mogli potvrditi da homocistein povećava rizik za nastanak aneurizmatičke bolesti, pa ostaje na budućim istraživačima da razriješe uticaj homocisteina na nastanak ANBA.

U našim prospektivnim ispitivanjima konstatovana je statistička značajno niža koncentracija alfa 1 antitripsina kod bolesnika sa aneurizmatičkom bolešću aorte: 1,53 g/L ANBA vs. 1,74 g/L SOBA (Tab. V 2. 23.).

Nedostatak alfa-1-antitripsina je rijetko naslijeđeno stanje uzrokovano mutacijama gena SERPINA1 koji je povezan sa razvojem bolesti poput hronične obstruktivne bolesti pluća (HOBP). Komorbiditeti u bolesnika s plućnim bolestima povezanim sa deficitom alfa 1 antitripsina nisu dobro definisani. Njemački autori (Fahndrich i saradnici) publikovali su rad u kojem su analizirali 2645 pacijenata uključujući 139 bolesnika sa deficitom alfa1 antitripsina metodama deskriptivne statistike i regresijskim analizama. Oni su pronašli znatno nižu učestalost kardiovaskularnih komorbiditeta u pacijenata sa deficitom alfa 1 antitripsina u usporedbi s bolesnicima sa HOBP koji nisu imali deficit alfa 1 antitripsina, ali temeljni mehanizmi se u budućnosti moraju još dodatno istražiti. Stoga, moglo bi se pretpostaviti da snižene vrijednosti alfa 1 antitripsina učestvuju u etiopatogenezi aneurizmatičke bolesti.

Neki raniji radovi ukazuju da je učestalost aneurizme abdominalne aorte (AAA) povećana kod nedostatka heterozigotnog i homozigotnog alfa1 antitripsina. Kako bi se procijenio rizik od AAA u bolesnika sa nedostatkom homozigotnog alfa1 antitripsina provedena je retrospektivna studija temeljena na 30 uzastopnih autopsijskih odraslih

slučajeva teškog nedostatka alfa 1 antitripsina koji su identifikovani tokom razdoblja od 1963. do 1993. u gradu Malmeu¹⁶⁵. Autopsije su obavljene u 58,4% svih stanovnika u gradu koji su umrli. Švedski autori nisu našli značajne dokaze o odnosu aneurizme trbušne aorte i nedostatka alfa 1 antitripsina kako su ranije izvjestili drugi autori.

U jednom drugom radu takođe švedskih autora cilj je bio utvrditi da li je učestalost pomanjkanja alfa 1 antitripsina povećana u bolesnika sa aneurizmom trbušne aorte, te da li se čvrstoća aneurizme i druga klinička svojstva razlikuju kod pacijenata sa aneurizmom aorte koji imaju deficit alfa1 antitripsina i onih bez deficita¹⁶⁶. Autori su se služili ELISA tehnikom monoklonalnih antitijela i identifikovali su alfa1 antitripsin deficijentne pojedince u 102 uzastopna bolesnika sa aneurizmom trbušne aorte. Oni su našli da je učestalost heterozigotnog alfa1 antitripsin deficita u bolesnika sa AAA bila slična onoj u opštoj populaciji (6,8% i 4,7%, $p > 0,3$) a pacijenti u kojima su postojali poremećaji nisu imali različite kliničke karakteristike bolesti.

U našoj prospektivnoj studiji nađene su povišene vrijednosti MMP-2 kod ANBA (Tab. V 2.25; Graf. V 2.22) što potvrđuje da metaloproteinaze imaju značajanu ulogu u etiopatogenezi aneurizmatске bolesti. Ipak, mi nismo potvrdili povišene nalaze metaloproteinaza 9 (MMP-9) među ovim oboljenjima što se možda može pripisati malom broju bolesnika u pojedinim grupama i strogim statističkim determinantama.

Iste rezultate smo dobili i u slučaju tkivnih inhibitora metaloproteinaza 1 i 2 (TIMP-1, TIMP-2) tako da ni tu nije nađena statistička značajnost među grupama.

Osim razlike u koncentraciji metaloproteinaza po grupama mi smo u našoj prospektivnoj studiji radili i analizu pojedinih metaloproteinaza (MMP-2 i MMP-9) u odnosu na veličinu aneurizme, međutim ni tu nismo našli razlike.

Poljski autori su u svom radu gdje su poredili riziko faktore u grupi bolesnika sa (ANBA) i (SOBA) među poljskim stanovništvom pokazali da je moguće razviti aneurizmu bez ateroskleroze i da ateroskleroza ne mora nužno dovesti do aneurizme. Ta zapažanja su u skladu sa trenutnim stavovima zasnovanim na indukciji AAA na životinjskim modelima. Oni su otkrili više razine enzima MMP-9 u plazmi kod bolesnika s dijabetesom. Također je objavljeno da je koncentracija glukoze u krvi povezana sa oksidativnim stresom i indukuje

ekspresiju MMP-2 gena u endotelnim ćelijama i gena MMP-9 u makrofagima. Proizvodi oba gena hidroliziraju elastin, koji je glavni strukturni ekstracelularni matriksni protein. Hidroliza elastina, pak ,glavni je uzrok razvoja aneurizme abdominalne aorte.

Veoma važan faktor rizika za obe bolesti je odmakla životna dob. Pokazano je da muški pol i odmakla životna dob koreliraju sa višim razinama TIMP-1 enzima u plazmi. Šta više, takođe je zabilježena prekomjerna ekspresija TIMP-1 gena i viših razina enzima u bolesnika s AAA. McNulty i saradnici pokazali su višu razinu enzima MMP-2 i TIMP-2 u starijoj nego u mlađim ljudskim endotelnim ćelijama. Prekomjerna ekspresija TIMP-2 gena može utjecati na angiogenezu i krutost krvnih sudova što dovodi do veće osjetljivosti na povrede i upale.

Izvršena posmatranja u ovoj studiji pokazala su hipertenziju kao faktor rizika AAA u poljskom stanovništvu. Utvrđeno je da je hipertenzija u korelaciji sa povišenim razinama u plazmi MMP-9 i TIMP-1 enzima. Nedostatak ravnoteže između tih enzima prouzročio je neodgovarajuće remodelisanje vanćelijskog matriksa u vaskularnom tkivu. Drugi faktori rizika za AAA bili su prekomjerna tjelesna težina i gojaznost. Pokazano je da je godinu dana nakon gastrektomije rađene kod gojaznih žena nivo MMP9 enzima u plazmi smanjen.

Od svih analiziranih faktora rizika pokazalo se da je pušenje najznačajnije utjecalo na pojavu (ANBA) i (SOBA) . Pokazano je da su pojedinci koji su pušili duvan bili 7-13 puta skloniji AAA. Studije modela štakora potvrdile su uticaj duvanskog dima na ekspresiju gena. Izloženost dimu duvana rezultirala je povećanom ekspresijom gena MMP-2, i pridonijelo je prekomjernoj ekspresiji gena MMP-9 kao i većoj koncentraciji MMP-9 enzima u plazmi i TIMP-1 enzima. Pušenje je također povezano sa oksidativnim stresom. Oksidativni stres i dim duvana mijenjaju epigenetsku modifikaciju hromosoma. Acetilacija i metilacija upalnih promotora gena doprinose prekomjernoj ekspresiji upalnih gena u epitelnim ćelijama. Udruženost između upale i kardiovaskularnih bolesti potvrdile su brojne istraživačke grupe. Antioksidativno bogata dijeta može spriječiti razvoj AAA, što je pokazano na indukovanom mišjem modelu . Štaviše, prehrana može uticati na epigenetičke modifikacije koje utiču na metabolizam i homeostazu. Treba naglasiti da neki faktori rizika kao što su BMI ili pušenje mogu biti eliminisani mijenjanjem navika. Razumijevanje uloge

epigenetskih faktora u razvoju aneurizme i ateroskleroze moglo bi omogućiti djelotvornu prevenciju temeljenu na pravilnoj prehrani, kao i načinu života.

Međutim, MMP-9 su nađene u sva tri sloja isječaka abdominalne aorte kod bolesnika sa ANBA dok se kod bolesnika sa SOBA dominantno nalaze u t. mediji i t. adventiciji aorte i ta razlika u distribuciji zida aorte je značajna²⁰⁰. Ovaj nalaz može ukazivati da se aneurizmatске komplikacije dešavaju pod uticajem metaloproteinaza koje svoje dilatatorno dejstvo ispoljavaju snažnije ako se MMP nalaze u sva tri sloja aorte.

U našoj studiji nisu nađene razlike među grupama ni u odnosu na ekstracelularne lipide, ekstracelularne kristale holesterola, kao ni na prisustvo kalcifikata i ulceracija. Takođe nije nađena razlika među ispitivanim grupama u odnosu na inflamatorni infiltrat (Tab. V 2. 30.- 32, Tab.V.2.34.-35.)

Što se tiče tromboze treba reći da je skoro u svim slučajevima kod aneurizmatске bolesti aorte (ANBA) nađena tromboza, za razliku od stenozantno-okluzivne bolesti aorte (SOBA) gdje je detektovana u nešto više od polovine slučajeva što je bilo statistički visoko značajno (Tab. V 2. 33.). Ovakav nalaz je konstatovan intraoperativno a potvrđen patohistološki.

Identifikacija visokorizičnih populacijskih grupa izuzetno je važna za pacijente i pomaže u smanjenju troškova ispitivanja i moguće hospitalizacije. Stoga, veće studije u različitim populacijama mogu biti relevantne za bolje razumijevanje patofiziologije (ANBA) i (SOBA) i razvijanje novih metoda dijagnoze i liječenja (ANBA) i (SOBA).

Najčešći operativni zahvati kod aneurizmatске bolesti aorte (ANBA) bili su resekcija aneurizme sa interpozicijom grafta te aorto-biilijačni bajpas a kod stenozantno-okluzivne bolesti aorte to je uglavnom bio aorto-bifemoralni bajpas što se pokazalo kao statistički visoko značajno.

Što se tiče neposrednih rezultata liječenja oni se kod naše dvije studije bitno razlikuju. Naime u retrospektivnoj studiji smrtni ishod je bio češći u grupi bolesnika sa aneurizmatskom bolesti aorte (ANBA) dok je tromboza grafta i amputacija ekstremiteta češće registrovana kod stenozantno-okluzivne bolesti aorte (SOBA).

U prospektivnoj pak studiji nije bilo letalnog ishoda kod bolesnika sa aneurizmatском bolesti aorte (ANBA) za razliku od četiri letalna ishoda kod stenozantno-okluzivne bolesti aorte (SOBA) uz jedan slučaj gubitka ekstremiteta. Ovakve razlike se mogu djelimično objasniti postojanjem značajnog komorbiditeta i terminalnim stadijem oboljenja kod bolesnika sa stenozantno-okluzivnom bolesti aorte (SOBA).

U „UK Small Aneurysm Trial“, otvorenom hirurškom metodom je tretirano 820 bolesnika u dobi od 60 do 80 godina sa aneurizmom trbušne aorte. U ovoj studiji istražen je odnos između 30-dnevne smrtnosti i 13 unaprijed određenih potencijalnih prognostičkih faktora. Postoperativna stopa smrtnosti iznosila je ukupno 5,6% (46 smrtnih slučajeva kod 820 bolesnika). Rizik postoperativne smrtnosti bio je signifikantno povezan sa starijim dobom, većom razinom kreatinina u serumu i nižim forsiranim ekspiratornim volumenom u 1 s (FEV1). Analiza je na kraju pokazala da je loša preoperativna funkcija pluća i bubrega bila snažno povezana sa postoperativnom smrću. Dob je bila manje važna kada su uzeti u obzir ova dva važna prognostička faktora. Autori ukazuju na potencijal za preoperativno poboljšanje funkcije pluća i bubrega kako bi se smanjile postoperativne stope smrtnosti⁸⁰.

Hallett i saradnici¹⁹² pratili su 307 bolesnika koji su bili podvrgnuti otvorenom hirurškom liječenju aneurizme trbušne aorte. Srednje vrijeme praćenja iznosilo je 5,8 godina. Među 307 pacijenata koji su podvrgnuti reparaciji aneurizme 29 pacijenata (9,4%) imalo je komplikaciju povezanu sa implantacijom grafta. Najčešća komplikacija bila je anastomotska pseudoaneurizma (3,0%), nakon čega slijedi tromboza grafta (2,0%), crijevna enterička erozija / fistula (1,6%), infekcija grafta (1,3%), anastomotska krvarenja (1,3%), ishemija kolona (0,7%) i ateroembolizam (0,3%). Od 6 pacijenata (2%) koji su imali trombozu grafta samo kod jednog bolesnika je graft trombozirao unutar 30 dana od operativnog zahvata, dok su se ostale tromboze desile u rasponu 0,34-8,5 godina. Od ukupno 6 tromboza grafta 5 se odnosilo na bifurkacione proteze dok je samo jedna tuba proteza trombozirala. Sve tromboze su uspješno hirurški tretirane i ni jedan ekstremitet nije izgubljen. Jednomjesečno preživljavanje u grupi elektivno operisanih pacijenata iznosilo je 95% dok je u grupi operisani zbog rupture taj procenat bio manji i iznosio je 77 %.

Grupa autora iz KCS Beograd¹⁹⁵ objavila je studiju od 56 pacijenata operisanih u elektivnom programu zbog (ANBA) te 35 pacijenata koji su operisani po hitnom protokolu

zbog rupturirane aneurizme trbušne aorte. U ovu studiju su uključeni samo pacijenti koji su preživjeli 30 postoperativnih dana, i praćeni su u rasponu od 2 do 126 mjeseci. U tom razdoblju umrlo je 27 bolesnika operisanih u elektivnom programu i 22 bolesnika u hitnom. Nije nađena statistički značajna razlika u dugoročnom preživljavanju između ove dvije grupe. Gojaznost i rane postoperativne komplikacije značajno su smanjile dugoročno preživljavanje kod obe grupe operisanih bolesnika. Infekcije grafta, ventralna kila, aneurizme perifernih arterija i drugi vaskularni rekonstruktivni postupci bili su faktori koji su značajno smanjili dugotrajno preživljavanje bolesnika koji su operisani zbog rupture.

Danski autori su u dvadesetogodišnjem periodu od 1993-2012 godine analizirali 3623 aortobifemoralne i 144 aortobilijačne procedure i našli su da je smrtnost unutar 30 dana od operacije iznosila 3,6% i da su gangrena, bubrežna slabost i srčane bolesti bili najznačajniji faktori rizika koji su tome doprinijeli¹⁵⁴.

Chiu i saradnici su poredili smrtnost, morbiditet te kratkotrajnu i dugoročnu protočnost nakon aortofemoralnih, ilijakofemoralnih rekonstrukcija i aortoilijačne endarterektomije u bolesnika sa aortoilijačnom okluzivnom bolesti (SOBA). Koristeći baze MEDLINE i Cochrane oni su analizirali 29 studija (5738 pacijenata) sa aorto-femoralnim bajpasom (AFB), 11 studija (778 bolesnika) sa ilijako-femoralnim bajpasom (IFB) i 11 studija (1490 bolesnika) sa aorto-ilijačnom endarterektomijom (AIE). Operativna smrtnost bila je 4,1% za AFB, 2,7% za IFB i 2,7% za AIE ($p < 0,0001$). Sistemski morbiditet bio je 16,0% za AFB, 18,9% za IFB i 12,5% za AIE ($p < 0,05$). Ukupne petogodišnje primarne stope protočnosti bile su 86,3%, 85,3% i 88,3% za AFB, IFB i AIE ($p = NS$). Oni su zaključili da je aorto-ilijačna endarterektomija bila povezana sa značajno nižim perioperativnim morbiditetom i mortalitetom u usporedbi sa bajpas procedurama. Sve tri tehnike bile su jednako djelotvorne u smislu dugoročne protočnosti¹⁴⁴.

Davidović i saradnici¹⁶⁷ su u radu publikovanom 2004 godine predstavili rezultate analize 283 aorto-bifemoralna bajpasa rađena zbog stenozično-okluzivne bolesti aorte (SOBA). PTFE graftovi korišćeni su u 136 bolesnika a Dacron kod 147 bolesnika. Stopa smrtnosti unutar 30 dana od operacije bila je 3,9% (11 pacijenata). Bilo je 1,05% distalnih anastomotskih pseudoaneurizmi (3 pacijenta) i 1,7% infekcija grafta (5 pacijenata), bez statističke razlike između dvije vrste graftova. Vrsta proteze nije utjecala na kumulativnu

protočnost grafta. End-to-end konfiguracija proksimalne anastomoze i istodobno izvedeni femoropoplitealni bajpas značajno povećavaju protočnost grafta ($p < 0,05$). Povezana okluzija površinskih femoralnih i poplitealnih arterija smanjila je kumulativnu protočnost grafta u usporedbi s onim pacijentima bez bolesti perifernih arterija ($p < 0,05$). Njihovi rezultati pokazali su da u aortobifemoralnom položaju nije bilo značajne razlike u protočnosti, anastomotskim pseudoaneurizmama i infekciji između PTFE i Dacron graftova. Međutim, PTFE graftovi imali su znatno veću stopu ($p < 0,05$) distalne anastomotske stenoze, što je uglavnom uzrokovala neointimalna hiperplazija.

Sumarno, naša retrospektivna i prospektivna klinička, pato-histološka i laboratorijska bazična istraživanja ukazuju slijedeće:

- muškarci značajno češće nego žene obolijevaju od ANBA (5,5:1) i SOBA (4,5:1) ali međusobne razlike u ispitivanim grupama nisu značajne. Slične nalaze referišu brojni istraživači ukazujući na zaštitnu ulogu ženskih hormona. To može upućivati na slične inicijalne etiološke mehanizme u ANBA i SOBA;
- najveći broj naših bolesnika sa aneurizmatском bolesti aorte (ANBA) imali su preko 70 godina (41,7%) dok su kod stenozantno-okluzivne bolesti aorte (SOBA) prevladavali bolesnici mlađi od 61 godine (49.2%) tj. aneurizmatска bolest klinički se ispoljavala u poznijim godinama života nego stenozantno- okluzivna bolest aorte a takve nalaze su publikovali i drugi autori;
- bolesnici sa ANBA su dugo asimptomatski a kada bolest uznapreduje dominiraju tupi bolovi u trbuhu i leđima. Bolesnici sa SOBA najčešće se javljaju zbog onesposobljavajućih klaudikacionih tegoba. Ovakе nalaze referišu svi relevantni istraživači i ističu, kako smo i mi našli, da se ANBA najčešće otkriva pri slučajnim rutinskim EHO ultrazvučnim pregledima abdomena;
- Diabetes mellitus ima značajnu učestalost u obe grupe (ANBA i SOBA) a češće se nalazi kod bolesnika sa SOBA a što je saglasno sa nalazom većine citiranih autora;

- u našoj studiji utvrđene su povišene vrijednosti lipida i značajno povišene koncentracije ukupnog holesterola, LDL holesterola, HDL holesterola i triglicerida u ispitivanim grupama. Međutim, nisu postojale značajne razlike ovih laboratorijskih nalaza između ispitivanih grupa;
- opšte je prihvaćeno da je pušenje duvana jedan od major faktora rizika za pojavu svih kardiovaskularnih oboljenja. Tako, i mi smo u retrospektivnoj studiji našli da je pušenje učestala navika većine bolesnika ali razlike u ispitivanim grupama (ANBA i SOBA) nisu statističke značajne. Međutim, u prospektivnoj studiji je pokazana veća učestalost pušača kod SOBA nego kod ANBA i ta razlika je statistički visoko značajna;
- nisu nađene statistički značajne razlike u ispitivanim grupama u odnosu na način ishrane;
- u retrospektivnoj studiji upotreba alkohola je bila prisutnija u grupi sa (SOBA) i to se pokazalo kao visoko statistički značajno;
- u prospektivnoj studiji sesilan način života je konstatovan više u grupi sa (SOBA) što se pokazalo kao statistički značajno;
- hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) je u našoj retrospektivnoj studiji bila veoma zastupljena u obe grupe bolesnika (SOBA i ANBA) ali razlike nisu dostigle statističku značajnost. Međutim, u prospektivnoj studiji nađena je značajno veća učestalost pojave HOBP kod stenozantno-okluzivne bolesti aorte što potvrđuju i drugi istraživači;
- koronarna bolest je u retrospektivnoj studiji identifikovana kao najčešće komorbidno stanje i bila je zastupljenija u grupi sa aneurizmatском bolesti aorte što se pokazalo statistički značajno. Prospektivna studija je takođe pokazala učestalije prisustvo koronarne bolesti u grupi sa ANBA i to je bilo statistički značajno. To ukazuje da postoji pozitivna korelacija između aneurizmatске bolesti i koronarne bolesti.

- i u retrospektivnoj i u prospektivnoj studiji statistički je utvrđena značajno veća koncentracija CRP-a u grupi bolesnika sa SOBA i to se pokazalo kao statistički visoko značajno, dok nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na koncentraciju fibrinogena među grupama. Ovi nalazi ukazuju na značaj pojedinih inflamatornih faktora u nastanku stenozantno - okluzivne bolesti;
- u našim prospektivnim istraživanjima pokazano je da je koncentracija homocisteina nešto viša kod ANBA nego u SOBA ali ta razlika nije statistički značajna. Stoga, nasuprot većini drugih istraživača, mi nismo mogli potvrditi da homocistein povećava rizik za nastanak aneurizmatičke bolesti, pa ostaje na budućim istraživačima da razriješe uticaj homocisteina na nastanak ANBA;
- u prospektivnim ispitivanjima konstatovana je statistička značajna razlika u koncentraciji alfa 1 antitripsina među ispitivanim grupama.. Stoga, moglo bi se pretpostaviti, kako referišu pojedini autori, da snižene vrijednosti alfa 1 antitripsina učestvuju u etiopatogenezi aneurizmatičke bolesti.
- u prospektivnoj studiji nađene su povišene vrijednosti MMP-2 u grupi bolesnika sa aneurizmom infrarenalne aorte, dok nisu značajne razlike u koncentraciji MMP-9 , TIMP 1 i TIMP -2 u ispitivanim grupama (ANBA, SOBA);
- u našoj studiji nisu nađene značajne razlike među ispitivanim grupama u odnosu na ekstracelularne lipide, ekstracelularne kristale holesterola, kao ni na prisustvo kalcifikata i ulceracija niti je potvrđena razlika u nalazu inflamatornog infiltrata. Ovakvi nalazi ukazuju da nema značajnih patomorfoloških razlika između ANBA i SOBA ali su potrebna dodatna istraživanja;
- intraoperativno i pato-histološki skoro u svim slučajevima kod aneurizmatičke bolesti aorte (ANBA) nađena je intraortna tromboza, za razliku od stenozantno-okluzivne bolesti aorte (SOBA) gdje je detektovana u nešto više od polovine slučajeva. Te razlike su bile statistički visoko značajne. To ukazuje da bi mogla postojati različita patomorfološka evolucija kod ANBA i SOBA;

- najčešći operativni zahvati kod aneurizmatičke bolesti aorte bili su resekcija aneurizme sa interpozicijom grafta ili aorto-biilijski bajpas a kod stenozantno-okluzivne bolesti aorte to je uglavnom bio aorto-bifemoralni bajpas što se pokazalo kao statistički visoko značajno. To ukazuje da je hirurško liječenje ANBA i SOBA različito;
- hirurško liječenje ANBA i SOBA je praćeno različitim neposrednim i udaljenim rezultatima. U retrospektivnoj studiji je utvrđeno da je smrtni ishod bio češći u grupi bolesnika sa aneurizmatičkom bolesti aorte (ANBA) dok je tromboza grafta i amputacija ekstremiteta češće registrovana kod stenozantno-okluzivne bolesti aorte (SOBA). U prospektivnoj, pak, studiji nije bilo letalnog ishoda kod bolesnika sa aneurizmatičkom bolesti aorte (ANBA) za razliku od četiri letalna ishoda kod stenozantno-okluzivne bolesti aorte (SOBA) uz jedan slučaj gubitka ekstremiteta. Ovakve razlike se mogu djelimično objasniti postojanjem značajnog komorbiditeta i terminalnim stadijem oboljenja kod bolesnika sa stenozantno-okluzivnom bolesti aorte (SOBA).

VII ZAKLJUČCI

1. Muškarci značajno češće nego žene oboljevaju i od ANBA (5,5:1) i od SOBA (4,5:1), ali ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji bolesnika po polu između ispitivanih grupa (ANBA i SOBA).
2. Najveći broj bolesnika sa ANBA je stariji od 70 godina dok se SOBA najčešće javlja u dobi mlađoj od 61 godinu.
3. Bolesnici sa ANBA dugo su asimptomatični i otkrivaju se najčešće pri EHO UZ pregledu abdomena. Kad ANBA uznapreduje javljaju se tupi bolovi u truhu i u leđima. Bolesnici sa SOBA se javljaju ljekaru zbog visokih klaudikacionih smetnji i detektuju se sniženim doppler indeksima i aortografskim nalazom.
4. Diabetes mellitus se učestalo javlja kod bolesnika sa ANBA i SOBA ali se češće otkriva kod stenozantno-okluzivne bolesti aorte.
5. Nalaz ukupnog holesterola, LDL, HDL i triglicerida je približan kod ANBA i SOBA.
6. Pušenje cigareta je značajan faktor rizika za nastanak svih kardiovaskularnih oboljenja i podjednako učestvuje u nastanku ANBA i SOBA.
7. Upotreba alkohola se značajno češće otkriva kod bolesnika sa SOBA nego kod bolesnika sa ANBA.
8. Nema razlike u načinu ishrane među ispitivanim grupama (ANBA i SOBA).
9. Sesilan način života je učestaliji u grupi sa SOBA.
10. Hronična opstruktivna bolest pluća se u visokom procentu javlja kod ANBA i SOBA ali se učestalije nalazi kod stenozantno-okluzivne bolesti aorte (SOBA).
11. Koronarna bolest se učestalije javlja kod bolesnika sa aneurizmatском bolesti aorte nego kod bolesnika sa SOBA.

12. CRP koncentracija je značajno viša kod bolesnika sa stenozantno-okluzivnom bolesti što ukazuje da inflamatorni procesi dominantno utiču na pojavu SOBA.
13. Kod bolesnika sa ANBA i SOBA ne postoje razlike u koncentraciji homocisteina i fibrinogena.
14. Koncentracija alfa 1 antitripsina je snižena kod bolesnika sa ANBA što ukazuje da ovaj agens ima značajan etiološki učinak u nastanku aneurizmatске bolesti aorte.
15. Bolesnici sa ANBA imaju značajno povišene vrijednosti MMP-2 nego bolesnici sa SOBA.
16. Nema značajne razlike u koncentraciji MMP-9 kod bolesnika sa ANBA i SOBA.
17. Nema značajnih razlika u vrijednostima TIMP-1 i TIMP-2 kod bolesnika sa ANBA i SOBA.
18. Nema značajnih razlika u nalazima ekstarcelularnih lipida, kristala holesterola, kalcifikata i ulceracija kod bolesnika sa ANBA i SOBA.
19. Intraaortna tromboza se značajno češće javlja kod bolesnika sa ANBA nego kod bolesnika sa SOBA.
20. Bolesnici sa ANBA se operativno liječe interpozicijom grafta ili aorto-biilijačnom rekonstrukcijom dok se bolesnici sa SOBA liječe aorto-bifemoralnom rekonstrukcijom.
21. U neposrednom postoperativnom toku postignuti su približni rezultati liječenja bolesnika sa ANBA i SOBA. Sumiranjem obe, prospektivne i retrospektivne, studije pokazano je da se izliječenje kreće u visokom procentu: od 80,9% (SOBA) do 94,1% (ANBA), a da da smrtnost u neposrednom toku iznosi 2,94% (ANBA) odn. 5,62% (SOBA). Ostale komplikacije (jednostrana ili obostrana okluzija kraka grafta) su takođe približne učestalosti. Nije dokazana značajna statistička razlika u ukupnim rezultatima hirurškog liječenja ANBA i SOBA. Ovakvi nalazi se mogu djelimično objasniti postojanjem značajnog komorbiditeta i terminalnim stadijem oboljenja kod naših bolesnika.

Sumarni zaključak:

Stenozantno -okluzivna bolest i aneurizmatička bolest infrarenalne aorte su oboljenja sa približnom distribucijom po polu, faktorima rizika ateroskleroze (pušenje, hipertenzija, hiperlipidemija, hiperholsterolemija) što može ukazivati da je atherosclerosis obliterans incijalni etiološki faktor u nastanku i SOBA i ANBA. Međutim, kasnija patogeneza je različita što uslovljava bitne kliničke razlike i terapijske pristupe infrarenalnom segmentu aorte.

Stenozantno -okluzivna bolest abdominalne aorte se manifestuje kludikacijama, gubitkom femoralnih pulseva i progresivnom ishemijom donjih ekstremiteta pa se dijagnostikuje mjerenjem Doppler indeksa i aortografijom. Ovi bolesnici imaju povišene vrijednosti CRP-a, snižene ABI, češće pate od diabetes mellitusa što sve može ukazivati da je ovo stanje posljedica progresivnih aterosklerotskih inflamatornih promjena.

Aneurizmatička bolest infrarenalne aorte dugo je asimptomatska a kasnije praćena bolovima u leđima i trbuhu, ima palpabilne periferne pulzacije, uredne ABI pa se otkriva najčešće slučajno EHO ultrazvučnim pregledom trbuha. Ovi bolesnici imaju snižene vrijednosti alfa 1 antitripsina, povišene vrijednosti MMP-2 što ukazuje da ovi agensi učestvuju u genezi aneurizmatičke bolesti različito od razvoja stenozantno-okluzivne bolesti. ANBA se češće komplikuje intraaortnom trombozom nego SOBA.

Metode liječenja ovih bolesnika su različite: parcijalna resekcija i interpozicija sintetskog grafta (ANBA) i aorto-bifemoralna rekonstrukcija sintetskim graftom (SOBA) i praćene su zadovoljavajućim neposrednim postoperativnim rezultatima.

VIII LITERATURA

1. Maksimović Ž. Hirurgija za studente medicine. Cibid, Beograd, 2013; 523-575.
2. Jesse E. Thompson. Early history of aortic surgery. *J Vasc Surg* 1998; 28:746-52.
3. Vesalius, A. *De humani corporis fabrica libri septem*. Basileae (Basel) : Ex officina Joannis Oporini, 1543
4. Matas R: Ligation of the abdominal aorta: Report of the ultimate result, one year, five months and nine days after the ligation of the abdominal aorta for aneurysm of the bifurcation. *Ann Surg* 1925, 81:457.
5. Cooper AP. Case of ligature on the aorta. In: Cooper AP and Travers B. *Surgical Essays*. G. Woodfall printer, London, 1818.
6. Dubost C, Allary M, Olconomos N. Resection of an aneurysm of the abdominal aorta. Reestablishment of the continuity by a preserved human arterial graft with result after five months. *Arch surg* 1952, 64:405-8.
7. Bahnson HT. Treatment of abdominal aortic aneurysms by excision and replacement by homograft. *Circulation* 1954; 9:494-503.
8. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1991; 5 (6): 491-499.
9. Krmpotić-Nemanić J. *Anatomija čovjeka*. Jumea (Zagreb) 1982.
10. Duančić V. *Osnove histologije čovjeka*. IX izdanje. Beograd, Zagreb: Medicinska knjiga; 1986.
11. Guyton AC. *Medicinska fiziologija*. Medicinska knjiga Beograd-Zagreb, 1986.
12. Ku DN. Blood flow in arteries. *Annual Review of Fluid Mechanics* (Volume 32, 2000) Ku, pp 399-434
13. Li JK. Laminar and turbulent flow in the mammalian aorta: Reynolds number. *J Theor Biol*. 1988 Dec 7; 135 (3): 409-14.
14. Nakamura M, Sugiyama W, Haruna M. An Experiment on the Pulsatile Flow at transitional Reynolds Numbers-The Fluid Dynamical Meaning of the Blood Flow Parameters in the Aorta. *J Biomech Eng* 115 (4A), 412-417 (Nov 01, 1993)

15. Lacheras JC. The Biomechanics of Arterial Aneurysms. Annual Review of Fluid Mechanics (Volume 39,2007) Lacheras, pp 293-319
16. Wootton DM, Kun DN. Fluid Mechanics of Vascular Systems, Disease, and Thrombosis. Annual Review of Biomedical Engineering (Volume 1, 1999) Wootton, pp 299-329
17. Tarbell JM, Shi ZD, Dunn J, JO H. Fluid Mechanics, Arterial Disease, and gene Expression. Annual Review of Fluid Mechanics (Volume 46, 2014) Tarbell, pp 591-614
18. Finol EA, Keyhani K, Amon CH, Raymond J. The Effect of Asymmetry in Abdominal Aortic Aneurysms Under Physiologically Realistic Pulsatile Flow Conditions. J Biomech Eng 125 (2), 207-217 (Apr 09, 2003).
19. Gopalakrishnan SS, Pier B, Biesheuvel A. Dynamics of pulsatile flow through model abdominal aortic aneurysms. Journal of Fluid Mechanics. Volume 758 10 November 2014, pp. 150-179
20. Biasetti J, Hussain F, Gasser TC. Blood flow and coherent vortices in the normal and aneurysmatic aortas: a fluid dynamical approach to intraluminal thrombus formation. J R Soc Interface. 2011 Oct 7; 8 (63): 1449-61.
21. Coppola G, Caro C. Arterial geometry, flow pattern, wall shear and mass transport: potential physiological significance: J R Soc Interface. 2009 Jan 6; 6 (35): 519-28.
22. Finol EA, Amon CH. Blood flow in abdominal aortic aneurysms: pulsatile flow hemodynamics. J Biomech Eng. 2001 Oct; 123 (5): 474-84
23. Rana S, Rubby F, Hasan T. Study of Physiological Flow Through on Abdominal Aortic Aneurysm. Procedia Engineering Volume 105, 2015, Pages 885-892.
24. Dua MM, Dalman RL. Hemodynamic influences on Abdominal Aortic Aneurysm Disease: Application of Biomechanics to Aneurysm Pathophysiology: Vasc Pharmacol. 2010 Jul-Aug; 53 (1-2): 11-21.
25. McFarlane MJ. The epidemiologic necropsy for abdominal aortic aneurysm. JAMA 1991 Apr 24; 265 (16): 2085-8.
26. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Littooy FN, Bandyk D, Krupski WC, Barone GW, Acher CW, Ballard DJ. Prevalence and associations of abdominal aortic aneurysm detected through screening. Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Group. Ann Intern Med. 1997 Mar 15; 126 (6): 441-9.

27. Bengtsson H, Ekberg O, Aspelin P, Kallero S, Bergqvist D. Ultrasound screening of the abdominal aorta in patients with intermittent claudication. *Eur. J Vasc Surg.* 1989 Dec; 3 (6): 497-502.
28. Cobellon S Jr, Moncrief CL, Pierre DR, Cavanaugh DG. Incidence of abdominal aortic aneurysms in patients with atheromatous arterial disease. *Am J Surg.* 1983 Nov; 146 (5): 575-6.
29. Fleming C, Whitlock EP, Beil TL, Lederle FA. Screening for abdominal aortic aneurysm: a best-evidence systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2005 Feb 1; 142 (3): 203-11.
30. Salo JA, Soisalon-Soininen S, Bondestam S, Mattila PS. Familial occurrence of abdominal aortic aneurysm. *Ann Intern Med.* 1999 Apr 20; 130 (8): 637-42.
31. LaRoy LL, Cormier PJ, Matalon TA, Patel SK, Turner DA, Silver B. Imaging of abdominal aortic aneurysms. *AJR Am J Roentgenol.* 1989 Apr; 152 (4): 785-92.
32. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for abdominal aortic aneurysm: recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2005 Feb 1; 142 (3): 198-202.
33. Petersen MJ, Cambria RP, Kaufman JA, La Muraglia GM, Gertler JP, Brewster DC, Geller SC, Waltman AC, L Italien GJ, Abbott WM. Magnetic resonance angiography in the preoperative evaluation of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 1995 Jan; 21 (6): 891-8; discussion 899.
34. Grootenboer N, Bosch JL, Hendriks JM, van Sambeek MRHM. Epidemiology, Aetiology, Risk of Rupture and Treatment of Abdominal Aortic Aneurysms: Does Sex Matter? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* Volume 38, Issue 3, September 2009, Pages 278-284
35. Nordon IM, Hinchliffe RJ, Loftus IM and Thompson MM. " Pathophysiology and epidemiology of abdominal aortic aneurysms", *Nature Review Cardiology*, vol. 8, no 2, pp. 92-102, 2011.
36. Gillum RF. Epidemiology of aortic aneurysm in the United States. *J Clin Epidemiol* 1995, 48:1289.
37. Davidović L. Hirurgija aorte. Zavod za udžbenike, Beograd, 2015.
38. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje aneurizmatске bolesti trbušne aorte / [izradila] Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije ; [urednik Goran Milašinović]. - Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova 2013 (Beograd : Agencija Format).

39. Brewster DC, Cronenwett JL, Hallett JW Jr, Johnston KW, Krupski WC, Matsumura JS. Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg*. 2003 May; 37 (5): 1106-17.
40. Powell JT, Greenhalgh RM. Multifactorial inheritance of abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Surg* 1987;1. 29-31.
41. Powell JT, Greenhalgh RM. Clinical practice. Small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2003 May 8; 348 (19): 1895-901
42. Cohen, JR, Keegan, L, Sarfati, I, Danna, D, Ilardi, C, Wise, L. Neutrophil chemotaxis and neutrophil elastase in the aortic wall in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Invest Surg* 1991; 4: 423-30.
43. Cohen, JR, Mandell, C, Margolis, I, Chang, J. Altered aortic protease and antiprotease activity in patients with ruptured abdominal aortic aneurysms. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 164: 355-8.
44. Shapiro SD, Senior RM. Matrix metalloproteinases. Matrix degradation and more. *Am j Respir Cell Mol Biol* 1999; 20: 1100-2146
45. Mata KM, Prudente PS, Rocha FS et al., „Combining two potential causes of metalloproteinase secretion causes abdominal aortic aneurysms in rats: a new experimental model“, *International Journal of Experimental Pathology*, vol. 92, no. 1, pp. 26-39, 2011.
46. Newman KM, Ogata Y, Malon AM et al., „Identification of matrix metalloproteinases 3 (stromelysin-1) and 9 (gelatinase B) in abdominal aortic aneurysm“, *Arteriosclerosis and Thrombosis*, vol. 14, no. 8, pp. 1315-1320, 1994.
47. Newman KM, Malon AM, Shin RD, Scholes JV, Ramey WG, Tilson MD, „Matrix metalloproteinases in abdominal aortic aneurysm : Characterization, purification, and their possible sources“, *Connective Tissue Research*, vol. 30, no. 4, pp. 265-276, 1994.
48. Freestone T, Turner RJ, Coady A, Higman DJ, Greenhalgh RM, Powell JT, „Inflammation and matrix metalloproteinases in the enlarging abdominal aortic aneurysm“, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 15, no. 8, pp. 1145-1151, 1995.
49. Davis V, Persidskaia R, Baca-Regen L et al., „Matrix metalloproteinase-2 production and its binding to the matrix are increased in abdominal aortic aneurysms“, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 18, no. 10, pp. 1625-1633, 1998.

50. Keeling WB, Armstrong PA, Stone PA, Bandyk DF, Shames ML, " An overview of matrix metalloproteinases in the pathogenesis and treatment of abdominal aortic aneurysms", *Vascular and Endovascular Surgery*, vol. 39, no. 6, pp. 457-464, 2005.
51. Raffetto JD, Khalil RA, " Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease", *Biochemical Pharmacology*, vol. 75, no. 2, pp. 346-359, 2008.
52. Tefa-Silva C, Mata KM, Fernandes CR, et al. 175 Pathogenesis of abdominal aortic aneurysms: The role of metalloproteinases and their inhibitors. *Heart* 2013; 99: A 100.
53. Theruvath TP, Jones J, Ikonanidis JS. (2012), Matrix Metalloproteinases and Descending Aortic Aneurysms: Parity, Disparity, and Switch. *Journal of Cardiac Surgery*, 27: 81-90.
54. Thompson RW, Curci JA, Ennis TL, Mao D, Pagano MB, Pham C.T.N. (2006), Pathophysiology of Abdominal Aortic Aneurysms. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1085: 59-73.
55. Thompson RW, Parks WC. (1996), Role of Matrix Metalloproteinases in Abdominal Aortic Aneurysms. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 800: 157-174.
56. Keeling WB, Armstrong PA, Stone PA, Bandyk DF, Shames ML. An Overview of Matrix metalloproteinases in the Pathogenesis and Treatment of Abdominal Aortic Aneurysms. *Vascular and Endovascular Surgery* Volume 39, issue: 6 page (5): 457-464, November 1, 2005.
57. McMillan WD, Tamarina NA, Cipollone M, et al: Size matters: The relationship between MMP-9 expression and aortic diameter. *Circulation* 96: 2228-2232, 1997.
58. Millan WD, Pearce WH: Increased plasma levels of metalloproteinase-9 are associated with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 29. 122-127; discussion 127-129, 1999.
59. Pyo R, Lee JK, Shipley JM, et al: Targeted gene disruption of matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) suppresses development of experimental abdominal aortic aneurysms. *J Clin Invest* 105:1641-1649, 2000.
60. Davis V, Persidskaia R, Baca-Regen L, et al: Matrix Metalloproteinase-2 production and its binding to the matrix are increased in abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18: 1625-1633, 1998.
61. Goodall S, Crowther M, Hemingway DM, et al: Ubiquitous elevation of matrix metalloproteinase-2 expression in the vasculature of patients with abdominal aneurysms. *Circulation* 104:304-309, 2001.

62. Baxter BT, Pearce WH, Waltke EA, et al. Prolonged administration of doxycycline in patients with small asymptomatic abdominal aortic aneurysms: report of a prospective (Phase II) multicenter study. *J Vasc Surg* 36:1-12, 2002.
63. Mosorin M, Juvonen J, Biancari F, et al: Use of doxycycline to decrease the growth rate of abdominal aortic aneurysms. A randomized , double-blind, placebo controlled pilot study. *J Vasc Surg* 34:606-610,2001.
64. Kuivaniemi H, Aziz F. Role of matrix metalloproteinase inhibitors in preventing abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg* 2007 may; 21 (3): 392-401
65. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study. *J Vasc Surg*. 2001; 34 (1): 122-6.
66. Nevitt MP, Ballard DJ, Hallett JW Jr. Prognosis of abdominal aortic aneurysms. A population-based study. *N Engl J Med*. 1989 Oct 12; 321 (15): 1009-14.
67. Chervu A, Clagett GP, Valentine RJ, Myers SL, Rossi PJ. Role of physical examination in detection of abdominal aortic aneurysms. *Surgery*. 1995 Apr; 117 (4): 454-7.
68. Kolvenbach R, Schwierz E, Wasiljew S, Miloud A, Puerschel A, Pinter L. Total laparoscopically and robotically assisted aortic aneurysm surgery: a critical evaluation. *J Vasc Surg*. 2004; 39 (4): 771-6.
69. Zamor KC, Hoel AW, Helenowski IB, Beck AW, Schneider JR, Ho KJ. Comparison of Direct and Less Invasive Techniques for the Treatment of Severe Aorto-Iliac Occlusive Disease. *Annals of Vascular Surgery*, In Press, Corrected Proof, Available online July 2017.
70. Helgetveit I, Krog AH. Totally laparoscopic aortobifemoral bypass surgery in the treatment of aortoiliac occlusive disease or abdominal aortic aneurysms - a systematic review and critical appraisal of literature. *Vasc Health Risk Manag*. 2017 May 18; 13: 187-199.
71. Prall AK, Longo GM, Mayhan WG, et al. Doxycycline in patients with abdominal aortic aneurysms and in mice: comparison of serum levels and effect on aneurysm growth in mice. *J Vasc Surg*. 2002;35:923-9.
72. Leriche R, Morel A. The syndrome of thrombotic obliteration of the aortic bifurcation. *Ann Surg* 1948; 127:193-206.
73. Oudot J. La greffe vasculaire dans les thromboses du carrefour aortique. *Presse Med*, 59 (1951), pp. 234-238

74. Maksimović Ž. Aneurizmatička bolest: etiopatogeneza i klinika u: Ateroskleroza faktori rizika, patogeneza, terapija, prevencija (Đurić DM) 1. izd.-Beograd: Društvo fiziologa Srbije, 2005; 147-159.
75. Aggarwal S, Qamar A, Sharma V, Sharma A. Abdominal aortic aneurysm: A comprehensive review. *Exp Clin Cardiol.* 2011 Spring; 16 (1): 11-15
76. Onziel K, Green RM, Donayre C, Shortell CK, Elliott J, DeWeese JA. An evaluation of new methods of expressing aortic aneurysm size: relationship to rupture. *J Vasc Surg.* 1992 Jan; 15 (1): 12-8; discussion 19-20.
77. Singh K, Bonna KH, Jacobsen BK, Bjork L, Solberg S. Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysm in a population-based study: The Tronaso Study. *Am J Epidemiol.* 2001 Aug 1; 154 (3): 236-44.
78. Gadowwski GR, Pilcher DB, Ricci MA. Abdominal aortic aneurysm expansion rate: effect of size and beta-adrenergic blockade. *J Vasc Surg.* 1994 Apr; 19 (4): 727-31.
79. Bengtsson H, Bergqvist D, Ekberg O, Ranstam J. Expansion pattern and risk of rupture of abdominal aortic aneurysms that were non operated on. *Eur J Surg.* 1993 Sep; 159 (9): 461-7.
80. Brady AR, Thompson SG, Fowkes FG, Greenhalgh RM, Powell JT. UK Small Aneurysm Trial Participants. *Circulation.* 2004 Jul 6; 110 (1): 16-21.
81. Martin JD. CFD Analysis Comparing Steady Flow and Pulsatile Flow Through the Aorta and its Main Branches. ASME 2016 International Mechanical Engineering Congress and Exposition. Volume 3: Biomedical and Biotechnology Engineering Phoenix, Arizona, USA, November 11-17, 2016
82. Vavra AK, Kibbe MR, Bown MJ, Powell JT. Debate: Whether evidence supports reducing the threshold diameter to 5 cm for elective interventions in women with abdominal aortic aneurysms. *Journal of Vascular Surgery* Volume 60, Issue 6, december 2014, Pages 1695-1701
83. Larsson E, Granth F, Swedenborg J, Hultgren R. More patients are treated for nonruptured abdominal aortic aneurysms, but the proportion of women remains unchanged. *Journal of Vascular Surgery* Volume 48, Issue 4, October 2008, Pages 802-807
84. Humphrey JD, Holzapfel GA. Mechanics, mechanobiology, and modeling of human abdominal aorta and aneurysms. *Journal of Biomechanics* Volume 45, Issue 5, 15 March 2012, Pages 805-814
85. Les AS, Shadden SC, Figueroa A, Park JM, Tedesco MM, Herfkens RJ, Dalman RL, Taylor CA. Quantification of Hemodynamics in Abdominal Aortic Aneurysms During Rest

and Exercise Using Magnetic Resonance Imaging and Computational Fluid Dynamics. *Annals of Biomedical Engineering* April 2010, Volume 38, Issue 4, pp 1288-1313

86. Berguer R, Bull JL, Khanafer K. Refinements in mathematical models to predict aneurysm growth and rupture. *Ann. N.Y.Acad. Sci.* 1085: 110-116, 2006

87. Boussel L, Rayz V, McCulloch C, Martin A, Acevedo-Bolton G, Lawton M, Higashida R, Smith WS, Young WL, Saloner D. Aneurysm growth occurs at region of low wall shear stress: patient specific correlation of hemodynamics and growth in a longitudinal study. *Stroke* 39:2997-3002, 2008.

88. Miller JR, Sharp WJ, Fang X, Oberley LW, Oberley TD, Weintraub NL. Oxidative stress in human abdominal aortic aneurysms: a potential mediator of aneurysmal remodeling. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 22:560-565, 2002.

89. Long A, Ranet L, Vitry F, Albertini JN, Marcus C, Clement C. Compliance of abdominal aortic aneurysms before and after stenting with tissue Doppler imaging: evolution during follow-up and correlation with aneurysm diameter. *Ann. Vasc. Surg.* 23:49-59, 2009.

90. Zong-Zhuang Li, Qiu-Yan Dai. Pathogenesis of Abdominal Aortic Aneurysms: Role of Nicotine and Nicotinic Acetylcholine receptors. *Mediators of Inflammation* Volume 2012 (2012), Article ID 103120, 8 pages.

91. Scott R.A.P., Bridgewater S.G., Ashton HA. „Randomized clinical trial of screening for abdominal aortic aneurysm in women“, *British Journal of Surgery*, vol. 89, no.3, pp. 283-285, 2002.

92. Golledge J, Muller J, Daugherty A and Norman P. „Abdominal aortic aneurysm: pathogenesis and implications for management, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 26, no 12, pp. 2605-3613, 2006.

93. Forsdahl SH, Singh K, Solberg S, Jacobsen BK, „Risk factors for abdominal aortic aneurysms: a 7-year prospective study“: the tromso study, 1994-2001, *Circulation*, vol. 119 no. 16, pp. 2202-2208, 2009.

94. Shantikumar S, Ajjan R, Porter KE, Scott DJA, „Diabetes and the abdominal aortic aneurysm“, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, vol. 39, no. 2, pp. 200-207, 2010.

95. Rudijanto A. „The role of vascular smooth muscle cells on the pathogenesis of atherosclerosis“, *Acta medica Indonesiana*, vol.39, no. 2, pp. 86-93, 2007.

96. Tsuruda T, Kato J, Hatakeyama K et al., "Adventitial mast cells contribute to pathogenesis in the progression of abdominal aortic aneurysm", *Circulation research*, vol. 102, no. 11, pp. 1368-1377, 2008.
97. Henderson EL, Geng YJ, Sukhora GK, Whitemore AD, Knox J, Libby P, "Death of smooth muscle cells and expression of mediators of apoptosis by T lymphocytes in human abdominal aortic aneurysms", *Circulation*, vol. 99, no. 1, pp. 96-104, 1999.
98. Walton LJ, Franklin IJ, Bayston T et al., "Inhibition of prostaglandin E₂ synthesis in abdominal aortic aneurysms", *Circulation*, vol. 100, no. 1, pp. 48-54, 1999.
99. Rowe VL, Stevens SL, Reddick TT et al., "Vascular smooth muscle cells apoptosis in aneurysmal, occlusive, and normal human aortas", *Journal of Vascular Surgery*, vol. 31, no. 3, pp. 567-576, 2000.
100. Lee J, Cooke JP, "The role of nicotine in the pathogenesis of atherosclerosis", *Atherosclerosis*, vol. 215, no. 2, pp. 281-283, 2011.
101. Treska V, Kocova J, Bondova L et al., "Inflammation in the wall of abdominal aortic aneurysm and its role in the symptomatology of aneurysm", *Cytokines, Cellular and Molecular Therapy*, vol. 7, no. 3, pp. 91-97, 2002.
102. Parry DJ, Al-Barjas HS, Chappell L, Rashid ST, Ariens R.A.S., Scot D.J.A., "Markers of inflammation in men with small abdominal aortic aneurysm", *Journal of Vascular Surgery*, vol. 52, no. 1, pp. 145-151, 2010.
103. Swedenborg J, Mayranpaa MI, Kovanen PT, "Mast cells: Important players in the orchestrated pathogenesis of abdominal aortic aneurysms", *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 31, no. 4, pp. 734-740, 2011.
104. Police SB, Thatcher SE, Charnigo R, Daugherty A, Cassis LA, "Obesity promotes inflammation in periaortic adipose tissue and angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation", *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 29, no. 10, pp. 1458-1464, 2009.
105. Albangh G, Bellavance E, Strande L, Heinburger S, Hewitt CW, Alexander JB, "Nicotine induces mononuclear leukocyte adhesion and expression of adhesion molecules, VCAM and ICAM, in endothelial cells in vitro", *Annals of Vascular Surgery*, vol. 18, no. 3, pp. 302-307, 2004.
106. Sharentuya N, Tomimatsu T, Mimura K et al., "Nicotine suppresses interleukin-6 production from vascular endothelial cells: a possible therapeutic role of nicotine for preeclampsia", *Reproductive Sciences*, vol. 17, no. 6, pp. 556-563, 2010.

107. Balakumar P, Kaur J, “ Is nicotine a key player or spectator in the induction and progression of cardiovascular disorders“? *Pharmacological Research*, vol. 60, no. 5, pp. 361-368, 2009.
108. Shimizu K, Mitchell RN, Libby P, “ Inflammation and cellular immune responses in abdominal aortic aneurysms“, *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, vol. 26, no. 5, pp. 987-994, 2006.
109. Cooper DG, Kong JA, Earnshaw JJ. Role of medical intervention in slowing the growth of small abdominal aortic aneurysms. *Postgraduate Medical Journal* 2009; 85: 688-692.
110. Davis FM, Rateri DL, Daugherty A. Mechanisms of aortic aneurysm formation: translating preclinical studies into clinical therapies. *Heart* 2014; 100: 1498-1505.
111. Thompson RW, Baxter BT. (1999), MMP Inhibition in Abdominal Aortic Aneurysms: Rationale for a Prospective Randomized Clinical Trial: *Annals of the New York Academy of Sciences*, 878: 159-178.
112. Patel ML, Melrose J, Ghosh P, et al: Increased synthesis of matrix metalloproteinases by aortic smooth muscle cells is implicated in the etiopathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 24: 82-92, 1996.
113. Petersen E, Wagberg F, Angquist KA: Proteolysis of the abdominal aortic aneurysm wall and the association with rupture. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 23: 153-157, 2002.
114. Petrincic D, Liao S, Holmes DR, et al: Doxycycline inhibition of aneurysmal degeneration in an elastase induced rat model of abdominal aortic aneurysm: Preservation of aortic elastin associated with suppressed production of 92 kD gelatinase. *J Vasc Surg* 23:336-346, 1996.
115. Goodall S, Porter KE, Bell PR et al: Enhanced invasive properties exhibited by smooth muscle cells are associated with elevated production of MMP-2 in patients with aortic aneurysms: *Eur J Vasc Endovasc Surg* 24: 72-80, 2002.
116. Nishimura K, Ikebuchi M, Kanaoka Y, et al: relationships between matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in the wall of abdominal aortic aneurysms. *Int Angiol* 22: 229-238, 2003.
117. Clair DG, Beach JM. Strategies for managing aortoiliac occlusions: access, treatment and outcomes. *Expert review of Cardiovascular Therapy*. Volume 13, 2015 – Issue 5, Pages 551-563.
118. Garcia-Fernandez F, Marchena Gomez J, Cabrera Moran V, Hermida M, Sotjin E, Volo Perez G. Chronic infrarenal aortic occlusion: predictors of surgical outcome in

patients undergoing aortobifemoral bypass reconstruction. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2011 Jun; 52 (3): 371-80.

119.Davidović LB, Lotina SL, Kostić DM, Činara II, Cvetković SD, Stojanov PL, Velimirović DB, Marković MM, Pejkić SA, Vukotić AM. Factors determining late patency of aortobifemoral bypass graft. *Srp Arh Celok Lek*. 1997 Jan-Feb; 125 (1-2): 24-35.

120.Brewster DC. Current controversies in the management of aortoiliac occlusive disease. *Journal of Vascular Surgery Volume 25, Issue 2, February 1997, Pages 365-379*

121.Dos Santos JC Sur la desobstruction des thromboses arterielles anciennes. *Mem Acad Chir*, 73 (1947), pp. 409-411

122.De Bakey ME, Cooley DA. Clinical application of a new flexible knitted Dacron arterial substitute. *Am Surg*, 24 (1958), pp. 862-869.

123.Brewster DC, Darling RC. Optimal methods of aortoiliac reconstruction. *Surgery*, 84 (1978), pp. 739-748.

124.Dorigo W, Piffaretti G, Benedetto F, Tarallo A, Castelli P, Spinelli F, Fargion A, Pratesi C. A comparison between aortobifemoral bypass and aortoiliac kissing stents in patients with complex aortoiliac obstructive disease. *Journal of Vascular Surgery Volume 65, Issue 1, January 2017, Pages 99-107*.

125.Van Haren RM, Goldstein LJ, Velazquez OC, Karmacharya J, Bornak A. Endovascular treatment of TransAtlantic Inter-Society Consensus D aortoiliac occlusive disease using unibody bifurcated endografts. *Journal of Vascular Surgery Volume 65, Issue 2, February 2017, Pages 398-405*.

126.Jebbink EK, Mathai V, Boersen JT, Sun C, Slump C, Goverde Peter C.J.M., Versluis M, Reijnen Michel M.P.J. Hemodynamic comparison of stent configurations used for aortoiliac occlusive disease. *Journal of Vascular Surgery Volume 66, Issue 1, July 2017, Pages 251-260*.

127.Mikolajczyk-Stecyna J, Korcz A, Gabriel M, Pawlaczyk K, Oszkinis G, Stomski R. Risk factors in abdominal aortic aneurysm and in Polish population aortoiliac occlusive disease and differences between them. *Sci Rep*. 2013, 3: 3528.

128.Patel AP, Langan EM 3rd, Taylor SM, Snyder BA, Cull DL, Carsten CG 3rd, Yonkey JR, Gray BH, Sullivan TM. Has the emergence of endovascular treatment for aneurysmal and occlusive aortic disease increased the complexity and difficulty of open aortic operations? *Ann Vasc Surg*. 2004 Mar; 18 (2): 212-7.

- 129.Jaakkola P, Hippelainen M, Oksala I. Infrarenal aortofemoral bypass surgery: risk factors and mortality in 330 patients with abdominal aortic aneurysm or aortoiliac occlusive disease. *Ann Chir Gynaecol.* 1996; 85 (1): 28-35.
- 130.Bujak M, Gamberdella J, Mena C. Management of Atherosclerotic Aortoiliac Occlusive Disease. *Interv Cardiol Clin.* 2014 Oct; 3 (4): 531-543.
- 131.Moise MA, KashyapVS. Treatment of Aortoiliac Occlusive Disease: Medical versus Endovascular versus Surgical Therapy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2011 Apr; 13 (2): 114-28.
- 132.Ruqqiero NJ 2nd, Jaff MR. The current management of aortic,common iliac, and external iliac artery disease: Basic data underlying clinical decision making. *Ann Vasc Surg.* 2011 Oct, 25 (7): 990-1003.
- 133.Shteinberg D, Halak M, Shapiro S, Kinarty A, Sobol E, Lahat N, Karmeli R. Abdominal Aortic Aneurysm and Aortic Occlusive Disease: a Comparison of Risk Factors and Inflammatory Response. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* Volume 20, Issue 5, November 2000, Pages 462-465.
- 134.Solberg S, Forsdahl SH, Singh K, Jacobsen BK. Diameter of the Infrarenal Aorta as a Risk Factor for Abdominal Aortic Aneurysm : The Tromso Study, 1994-2001.*European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* Volume 39, Issue 3, March 2010, Pages 280-284.
- 135.West CA Jr, Johnson LW, Doncet L, Caldito G, Heldman M, Szarvas T, Speirs RD, Carson S. A contemporary experience of open aortic reconstruction in patients with chronic atherosclerotic occlusion of the abdominal aorta. *Journal of Vascular Surgery* Volume 52, Issue 5, November 2010, Pages 1164-1172.
- 136.Reilly JM, Miralles M, Wester WN, Sicard GA. Differential expression of prostaglandin E2 and interleukin-6 in occlusive and aneurysmal aortic disease. *Surgery* Volume 126, Issue 4, October 1999, Pages 624-628.
- 137.Yang C, Lin X, Cao Q, Liang Q, Qin X. Prostaglandin E receptors as inflammatory therapeutic targets for atherosclerosis. *Life Sciences*, Volume 88, Issue 5-6, 31 January 2011, Pages 201-205.
- 138.Ballotta E, Lorenzetti R, Piatto G, Tolin F, Da Gian G, Toniato A. Reconstructive surgery for complex aortoiliac occlusive disease in young adults. *Journal of Vascular Surgery*, Volume 56, Issue 6, December 2012, Pages 1606-1614.

139. Calligaro KD, Azurin DJ, Dougherty MJ, Dandora R, Bajgier SM, Simper S, Savarese RP, Raviola CA, De Laurentis DA. Pulmonary risk factors of elective abdominal aortic surgery. *Journal of Vascular Surgery*, Volume 18, Issue 6, December 1993, Pages 914-921.
140. Klem T.M.A.L., van der Ham AC, de Smet A.A.E.A., Hok Oei I, Wittens C.H.A. Hand Assisted Laparoscopic Surgery of Aortoiliac Occlusive Disease: Initial results. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, Volume 32, Issue 6, December 2006, Pages 639-644.
141. Kasemi H, Marino M, Dionis CP, Di Angelo CL, Fadda GF. Seven-Year Approach Evolution of the Aortoiliac Occlusive Disease Endovascular Treatment. *Annals of Vascular Surgery*, Volume 30, January 2016, Pages 277-285.
142. Jongkind V, Akkersdijk George JM, Yeung KK, Wisselink W. A systematic review of endovascular treatment of extensive aortoiliac occlusive disease. *Journal of Vascular Surgery*, Volume 52, Issue 5, November 2010, Pages 1376-1383.
143. Chandhuri A, Dey R. Chimney Endovascular Reconstruction of the Aortic Bifurcation (Ch-ERAB) for Aorto-iliac Occlusive Disease Allows Inferior Mesenteric Arterial Preservation. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, Volume 54, Issue 3, September 2017, Page 404.
144. Chiu K.W.H, Davies R.S.M, Nightingale PG, Bradbury AW, Adam DJ. Review of Direct Anatomical Open Surgical Management of Atherosclerotic Aorto-Iliac Occlusive Disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, Volume 39, Issue 4, April 2010, Pages 460-471.
145. Kashyap VS, Pavkov ML, Bena JF, Sarac TP, O Hara PJ, Lyden SP, Clair DG. The management of severe aortoiliac occlusive disease: Endovascular therapy rivals open reconstruction. *Journal of Vascular Surgery*, Volume 48, Issue 6, December 2008, Pages 1451-1457.
146. Osama A, Zaytoon H, Soliman HH. Role of multi-slice CT angiography versus Doppler ultrasonography and conventional angiography in assessment of aorto-iliac arterial disease. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, Volume 43, Issue 4, December 2012, Pages 561-573.
147. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I. Hyperhomocysteinemia: An Independent Risk Factor for Vascular Disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149-1155 (April 25, 1991)
148. Jakovljević B, Stojanov V, Lović D, Paunović K, Radosavljević V, Tutić I. Obesity and fat distribution as predictors of aortoiliac peripheral arterial disease in middle-aged

men. *European Journal of Internal medicine* Volume 22, Issue 1, February 2011, Pages 84-88.

149.D Agostino RB Sr, Pencina MJ, Massaro JM, Coady S. Cardiovascular Disease Risk Assessment: Insights from Framingham. *Global Heart* Volume 8, Issue 1, March 2013, Pages 11-23.

150.Filion KB, Luepker RV. Cigarette Smoking and Cardiovascular Disease: Lessons from Framingham. *Global Heart* Volume 8, Issue 1, March 2013, Pages 35-41.

151.Qazi MU, Malik S. Diabetes and Cardiovascular Disease: Insights from the Framingham Heart Study. *Global Heart* Volume 8, Issue 1, March 2013, Pages 43-48.

152.Franklin SS, Wong ND. Hypertension and Cardiovascular Disease: Contributions of the Framingham Heart Study. *Global Heart* Volume 8, Issue 1, March 2013, Pages 49-57.

153.Jongkind V, Linsen M.A.M. Diks J, Rauwerda JA, Wisselink W. Aortoiliac Steno-Occlusion in Young Women: a Single Center Experience and Review of the Literature. *Acta Chirurgica Belgica* Volume 104, 2004- Issue 6.

154.Bredahl K, Jensen LP, Schroeder TV, Sillesen H, Nielsen H, Eiberg J. Mortality and complications after aortic bifurcated bypass procedures for chronic aortoiliac occlusive disease. *Journal of Vascular Surgery* Volume 62, Issue 1, July 2015, Pages 75-82.

155.Pradhan-Palikhe P, Vikatmaa P, Lajunen T, Palikhe A, Lepantelo M, Tervahartiala T, Salo T, Saikku P, Leinonen M, Pussinen PJ, Sorsa T. Elevated MMP-8 and Decreased Myeloperoxidase Concentrations Associate Significantly with the Risk for Peripheral Atherosclerosis Disease and Abdominal Aortic Aneurysm. *Clinical Immunology* Volume 72, Issue 2, August 2010, Pages 150-157.

156.The Emerging Risk Factors Collaboration. C-Reactive protein, Fibrinogen, and cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 1310-1320 (October 4, 2012).

157.Bian F, Yang X, Zhan F, Wu Pin-Hui, Xing S, Xu G, Li W, Chi J, Onyang C, Zhang Y, Xiong B, Li Y, Zheng T, Wu D, Chen X, Jin S. C-reactive protein promotes atherosclerosis by increasing LDL transcytosis across endothelial cells. *British Journal of Pharmacology* Volume 171, Issue 10, May 2014, Pages 2671-2684.

158.Kaptoge S, Thompson SG, Danesh J (2013). C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 368: 85-86.

- 159.Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T, Saito T et al. (2006). C-reactive protein induces VCAM-1 gene expression through NF-kB activation in vascular endothelial cells. *Atherosclerosis* 185: 39-46.
- 160.Libby P, Ridker PM, Hansson GK (2011). Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 473: 317-325.
- 161.Paul A, Ko KW, Li L, Yechoor V, McCrory MA, Szalai AJ et al. (2004). C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 109:647-655.
- 162.Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, Gallimore JR, Kahan MC, Bellotti V et al. (2006). Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. *Nature* 440: 1217-1221.
- 163.Weber C, Noels H (2011). Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med* 17: 1410-1422.
- 164.Pini L, Bonardelli S, Ferratotti I, Jancianskiene S, Peroni M, Zanotti C, Corda L, Tiberio L, Ottaviani S, Luisetti M, Tantucci C. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency and Abdominal Aortic Aneurysms: Does this Association Really Exist? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015; 191: A 2745.
- 165.Elzonki AN, Ahlgren AR, Lanne T, Sonesson B, Eriksson S. Is there a Relationship between Abdominal Aortic Aneurysms and Alpha 1-antitrypsin Deficiency (PiZ)? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 17, 149-154 (1999).
- 166.Elzonki AN, Eriksson S. Abdominal aortic aneurysms and alpha1-antitrypsin. *Journal of Internal Medicine* Volume 236, Issue 5, November 1994, Pages 587-591.
- 167.Davidović L, Vasić D, Maksimović R, et al: Aortobifemoral grafting: factors influencing long-term results. *Vascular* 2004; 12 (3) : 171-178.
- 168.Brewster DC. Clinical and anatomical considerations for surgery in aortoiliac disease and result of surgical treatment. *Circulation* 1991; 83 (Suppl): 142-52.
- 169.Maksimović Ž, Ristić M, Stojanov V, Vojinović B, Crni A, Putnik S. The use of prostacyclin or pentoxifylline in the treatment of patients with inoperable peripheral ischaemia. *Mondazzy Ed*, 973-976, 1998.
- 170.Nieto FJ. Infections and atherosclerosis. new clues from an old hypothesis? *Am J Epidemiol* 1998; 148: 937-58.
- 171.Epstein SE, Zhong Yf, Zhu JH. Infection and atherosclerosis. emerging mechanistic paradigms. *Circulation* 1999; 100: e20-8.

172. Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999; 340: 115-126.
173. Xu C, Lee S et al. Molecular mechanisms of aortic wall remodeling in response to hypertension. *J Vasc Surg* 2001; 33: 570-578.
174. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol.* 2001; 38: 189-197.
175. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med.* 2000; 32: 274-278.
176. Sternik L, Samee S, Schaff HV, Zehr KJ, Lerman LO, Holmes DR, Harrmann J, Lerman A. C-Reactive Protein Relaxes Human Vessels In Vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 1865-1868.
177. Tsai JC, Perella MA (1994) Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 6369-6373.
178. Van der Thusen, Kuiper J, Van Berkel TJC, Biessen EAL. Interleukins in atherosclerosis-molecular pathways and therapeutic potential. *Pharmacol rev.* 2003; 55: 133-166.
179. TASC II Working Group: Inter Society Consensus for the Management of PAD, TASC II. 2007.
180. Mullenix PS, Andersen CA, Starnes BW. Atherosclerosis as inflammation: *Annals Vasc Surg* 2005; 132: 1123e1129.
181. Clapp BR, Hirschfeld GM, Storry C, Gallinores JR, Stidwill RP, Singer M et al. Inflammation and endothelial function. Direct vascular effects of human C-reactive protein on Nitric Oxide bioavailability. *Circulation* 2005; 111: 1530e1536:
182. Cleland SJ, Sattar N, Petrie JR, Foronhi NG, Elliott HL, Connell JM. Endothelial dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease. *Clin Sci(Lond).* 2000; 98: 531-535.
183. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-28.
184. Bonshey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assesement of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995; 274: 1049-57.
185. Fryer RH, Wilson BD, Gubler DB, Fitzgerald LA, Rodgers GM. Homocysteine, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis induces tissue factor activity in endothelial cells. *Arterioscler Thromb* 1993 Sep; 13 (9): 1327e33.

186. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Jama* 2006 Dec 13; 296 (22). 2720.e6
187. Zhongzhi Jia, Guomin Jiang. Collateral Circulation in Chronic Aortic Occlusive Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2017) 54, 578.
188. Ahmad M, Mistry R, Hodson J, Bradbury AW. How Quickly Do Asymptomatic Infrarenal Abdominal Aortic Aneurysms Grow and What Factors Affect Aneurysm Growth Rates? Analysis of a Single Centre Surveillance Cohort Database. *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2017) 54, 597-603.
189. Maksimović Ž, Davidović L, Kostić D, Cvetković S. i saradnici. Osnove vaskularne hirurgije i angiologije. Cibid, Beograd, 2004; 76-109.
190. De Rango P, Farchioni L, Fiorucci B, Lenti M. Diabetes and Abdominal Aortic Aneurysms. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, Volume 47, Issue 3p. 243-261 March/2014.
191. Fukuda S, Watanabe H, Iwakura K, Daimon M, Ito H, Yoskikawa J. Multicenter Investigations of the Prevalence of Abdominal Aortic Aneurysm in Elderly Japanese Patients With Hypertension. The AAA Japan Study. *Circulation Journal*. Volume 79 (2015) Issue 3 Pages 524-529.
192. Hallett JW Jr, Marshall DM, et al. (1997) Graft- complications after abdominal aortic aneurysm repair: reassurance from a 36-year population-based experience. *Journal of vascular surgery* 25: 277-284.
193. Badger SA, Soong CV, O'Donnell ME, Mercer C, Young IS, Hughes AE. C-reactive protein (CRP) elevation in patients with abdominal aortic aneurysm is independent of the most important CRP genetic polymorphism. *J Vasc Surg*. 2009 Jan; 49 (1): 178-84.
194. Vainas T, Stassen FR, de Graaf R, Twiss EL, Herengreen SB, Welten RJ, van den Akker LH, van Dieijen - Visser MP, Bruggeman CA, Kitslaar PJ. C-reactive protein in peripheral arterial disease: relation to severity of the disease and to future cardiovascular events. *J Vasc Surg*. 2005 Aug; 42 (2): 243-51.
195. Kuzmanović IB, Davidović LB, Kostić DM, Maksimović ZL, Činara IS, Cvetković SD, Marković DM, Marković MM, Krstić N, Končar IB. Long-term results after elective and emergency surgery of abdominal aortic aneurysm. *Srp Arh Celok Lek*. 2004 Sep-Oct; 132(9-10):306-12.
196. Tanjga R. Statistika u medicini, Medicinski fakultet, Banja Luka. 2004
197. Tanjga R. Metodologija naučno-istraživačkog rada, ISA, Banja Luka. 2010

198. Erić-Marinković J. i dr. Statistika za istraživače u oblasti medicinskih nauka, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. 2001
199. Stanišić V.D, Rančić V.B. Praktikum i repertorijum statističke metodologije za medicinare, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Niš 1996
200. N. Vasić, S. Glumac, S. Pejić, LJ. Amidžić, LJ. Tadić-Latinović, B. Dožić, S. Hinić, Ž. Maksimović. Expression of matrix metalloproteinases and endogenous inhibitors in abdominal aortic aneurysm and aortoiliac occlusive disease (Syndrome Leriche) Folia biologica (Praha) 63, 209-216 (2017)

BIOGRAFIJA

Dr Novak Vasić je rođen 08.07.1962 godine u Rijeci, Republika Hrvatska.

Osnovnu školu i Gimnaziju završio je u Banja Luci. Medicinski fakultet završio je u Beogradu 1992 godine.

Zaposlen je u UKC RS Banja Luka gdje je najprije radio kao volonter (1993) a od 1994. je u stalnom radnom odnosu u odjelu vaskularne hirurgije. Od 2012 do 2016 godine bio je Načelnik Klinike za vaskularnu hirurgiju UKC RS Banja Luka.

Specijalistički ispit iz opšte hirurgije položio je 1999 godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Ispit iz uže specijalizacije iz vaskularne hirurgije položio je 2002 godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, a završni rad “Kasna okluzija aortobifemoralnog bajpasa” uspješno je odbranio 2011 godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Mentor rada je bio Prof. dr Lazar Davidović.

Završio je postdiplomske studije iz vaskularne hirurgije sa angiologijom na Medicinskom fakultetu u Beogradu 2000-2002 godine. Magistarsku tezu pod nazivom “Dijabetesno stopalo-metode liječenja” odbranio je 2010 godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Mentor je bio Prof. dr Živan Maksimović. Član je društva doktora medicine RS, Udruženja flebologa Srbije i Evropskog udruženja vaskularnih hirurga.

Oženjen je i otac dvoje djece.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a : Novak Vasić

broj upisa :

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom:

Analiza patomorfoloških, patofizioloških i kliničkih karakteristika stenozantno-okluzivne i aneurizmatске bolesti infrarenalnog dijela aorte

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 12.03. 2018

N. Vasić

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora : Novak Vasić

Broj upisa:

Studijski program: Medicina

Naslov rada : Analiza patomorfoloških, patofizioloških i kliničkih karakteristika
stenozantno-okluzivne i aneurizmatске bolesti infrarenalnog dijela aorte

Mentor: Prof. dr Žlvan Maksimović

Potpisani : Novak Vasić

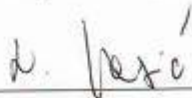
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

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

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, : 12.03 2018



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

Analiza patomorfoloških, patofizioloških i kliničkih karakteristika stenozantno-okluzivne i aneurizmatске bolesti infrarenalnog dijela aorte,

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 poledini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 12.03.2018

