

Univerzitet u Beogradu  
Medicinski fakultet



Siniša Pejić

---

**USPEŠNOST LOKALNE PRIMENE VARIJANTI AUTOLOGNOG FIBRINSKOG LEPKA  
U PREVENCIJI KOMPLIKACIJA PREPONSKE RANE I PROTETSKOG IMPLANTA  
AORTOBIFEMORALNE REKONSTRUKCIJE**

---

doktorska disertacija

Beograd, 2014.

University of Belgrade  
Faculty of Medicine



Siniša Pejić

---

TOPICAL AUTOLOGOUS FIBRIN SEALANTS FOR PRIMARY PREVENTION OF  
GROIN WOUND AND GRAFT COMPLICATIONS FOLLOWING  
AORTOBIFEMORAL BYPASS

---

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2014

## **MENTOR**

**Prof. dr Lazar Davidović**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

## **ČLANOVI KOMISIJE**

**Prof. dr Živan Maksimović**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

**Prof. dr Dušan Kostić**, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

**Doc. dr Vladan Popović**, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu

**DATUM ODBRANE** \_\_\_\_\_

*Posvećeno roditeljima, za podršku i razumevanje na dugom putu školovanja i životnog sazrevanja.*



*Duboku zahvalnost dugujem Mentoru, uz koga sam načinio prve korake i koji ostaje nedostižan uzor u struci.*



*Srdačno se zahvaljujem kolegama i saradnicima, čiji je požrtvovani trud ugrađen u još jednu, u nizu vrednih studija izvedenih u Klinici.*

## SAŽETAK

**Naslov:** *Uspešnost lokalne primene varijanti autolognog fibrinskog lepka u prevenciji komplikacija preponske rane i protetskog implanta aortobifemoralne rekonstrukcije*

**Uvod:** Hirurški rez u preponi za pristup bifurkaciji femoralne arterije praćen je neretko otežanim zarastanjem. Preponske incizione komplikacije imaju poseban značaj posle protetske rekonstrukcije, jer znatno povećavaju rizik direktne kontaminacije i infekcije grafta. Jedna od mogućih mera prevencije je podsticanje primarne sanacije rane lokalnom primenom fibrinskog lepka (FL).

**Pacijenti i metode:** Prospektivnom, randomizovanom studijom obuhvaćeno je 120 obolelih od okluzivne bolesti aortoilijačnog segmenta kod kojih je utvrđena indikacija za hiruršku rekonstrukciju tipa aortobifemoralnog bajpasa (ABFB). Kod svakog pacijenta, jedna preponska rana je intraoperativno, neposredno pre zatvaranja, randomizovana za tretman jednom od tri varijante autolognog FL „*Vivostat*” (AFLV): 1) osnovni preparat, 2) AFLV obogaćen trombocitima, ili 3) AFLV sa dodatkom antibiotika. Druga prepona je zatvarana u potpunosti standardnom tehnikom, bez primene lepka. Obe preponske rane, „tretirana” i „kontrolna”, rutinski su drenirane. Postoperativno je, pre svega, merena drenaža i posmatrano zarastanje preponskih rana, uz registrovanje pojave i praćenje toka eventualnih komplikacija.

**Rezultati:** Komplikacije su zabeležene u 35 (15%) preponskih rana kod 29 (24,8%) pacijenata: limfna fistula ili/i limfokela u 15 (6,4%), infekcija u 11 (4,7%) i neinfektivna dehiscencija u 9 (3,8%) preponskih rana. U predelu preponskih incizija nije registrovan nijedan slučaj hemoragične komplikacije. Između tretiranih i kontrolnih rana nije bilo razlike u trajanju i ukupnoj količini postoperativne drenaže (prosečno 47 ml). Primena FL nije bila praćena redom pojavom komplikacija preponske rane uopšte (tretirane prepone 15,9%, kontrolne 14,9%) niti manjom učestalošću infekcije (6,2% tretirane, 5% kontrolne) ili dehiscencije rane (5,3% tretirane, 2,6% kontrolne), ali je pokazala potencijalnu efikasnost u prevenciji limfatičnih komplikacija (4,4% tretirane, 8,8% kontrolne prepone). Sekundarna infekcija se razvila u 33% (5/15) prepona komplikovanih limforejom/limfokelom. Tri korišćene varijante FL nisu se razlikovale u profilaktičkoj efikasnosti. Otežano zarastanje

preponskih rana je značajno produžavalo ( $U = 102,0$ ;  $p < 0,001$ ) i poskupljivalo hospitalizaciju ( $t = 3,488$ ;  $p = 0,007$ ). Komplikacije zarastanja preponskih rana su u 60% (21/35) slučajeva dijagnostikovane tek po otpustu i predstavljale su najčešći razlog rane rehospitalizacije (80%, 4/5 slučajeva). Među ispitivanim potencijalnim faktorima rizika, značajnu korelaciju sa otežanim zarastanjem preponskih rana pokazala je u univarijantnoj analizi jedino preoperativna hospitalizacija. Pacijenti kod kojih je nastupila inciziona komplikacija u predelu prepone bili su pre izvođenja operacije značajno duže hospitalizovani ( $3,48 \pm 0,46$  dana) u odnosu na one sa primarnim zarastanjem ( $2,89 \pm 0,30$  dana;  $p = 0,042$ ). Multivarijantna analiza je potvrdila da su pacijenti bili izloženi višestruko većem riziku preponskog incizionog morbiditeta već kod preoperativnog boravka u bolničkoj sredini dužeg od 1 dan ( $aOR = 3,94$ , 95%  $CI = 1,38-11,27$ ,  $p = 0,011$ ).

**Zaključci:** Topikalna primena autolognog FL „Vivostat” nije efikasna u prevenciji komplikacija zarastanja niti u smanjivanju drenaže preponske rane ABF protetske rekonstrukcije, iako pokazuje određeni profilaktički potencijal u odnosu na komplikacije limfnog tipa. Iako u lečenju difuzne okluzivne bolesti aortoilijačnog segmenta ABFB daje vrlo dobre ukupne rezultate, preponske incizione komplikacije ove rekonstruktivne procedure javljaju se sa visokom učestalošću, imaju značajne kliničke i ekonomske posledice i često se dijagnostikuju odloženo, po otpustu. Ovaj problem nalaže preispitivanje postojećih i istraživanje novih, efikasnijih mera prevencije. U spektru mera konvencionalne profilakse, značajno mesto zauzima minimalno trajanje preoperativne faze hospitalizacije.

**Ključne reči:** aortobifemoralni bajpas, komplikacije hirurške rane, fibrinski tkivni adheziv, postoperativna drenaža operacione rane

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Vaskularna hirurgija

## ABSTRACT

**Title:** *Topical autologous fibrin sealants for primary prevention of groin wound and graft complications following aortobifemoral bypass*

**Introduction:** Groin incision for femoral artery exposure is prone to healing complications. This is of particular concern after prosthetic reconstruction. One possible preventive strategy is the promotion of primary wound healing through topical application of fibrin sealant (FS).

**Patients and methods:** One hundred twenty consecutive patients undergoing aortobifemoral bypass (ABFB) for occlusive disease were enrolled in a prospective randomized study. The femoral incisions were randomly assigned to standard closure or closure complemented with one of three variants of autologous FS („*Vivostat*”) preparation (plain, platelets- or antibiotic-supplemented) as an adjunct to hemostasis and wound healing. Postoperative femoral drainage was measured and healing of groin wounds assessed.

**Results:** Early postoperative complications affected 35 groin wounds (15%) in 29 patients (24.8%). Lymph fistulas/lymphoceles were observed in 15 (6.4%), infection in 11 (4.7%) and noninfectious dehiscence in 9 (3.8%) of groin incisions. No differences were found in the total amount of fluid drained (mean, 47 ml) and time to drain removal between treated and control wounds. Addition of FS prior to wound closure did not reduce the frequency of local complications overall (treated groins, 15.9% vs untreated, 14.9%), of wound infections (6.2% vs 3.5%, respectively) or breakdowns (5.3% vs 2.6%), but demonstrated potential utility in the prevention of lymphatic complications (4.4% vs 8.8%). Three FS variants used did not differ in their prophylactic efficacy. A significantly longer duration of preoperative length of hospital stay was observed among patients who developed a groin complication, compared to those with an uneventful wounds healing by primary intention ( $3.48 \pm 0.46$  days vs  $2.89 \pm 0.30$ ,  $p = 0.042$ ). In multivariate analysis, preoperative hospitalization  $>1$  day remained the only independent predictor of impaired groin healing ( $aOR = 3.94$ , 95%  $CI = 1.38-11.27$ ,  $p = 0.011$ ). Groin incision-related morbidity significantly increased the duration ( $U = 102.0$ ;  $p < 0.001$ ) and cost of hospitalization ( $t = 3.488$ ;  $p = 0.007$ ). Sixty percent of groin healing problems were diagnosed after

discharge and they represented the most common cause for early readmissions. One third of groins with primary lymphatic problems went on to develop wound infection as a secondary complication (33.3%, 5/15). The leading bacterial pathogens cultured from primary as well as secondary infected wounds were multidrug-resistant gram-negative species.

**Conclusions:** Local application of autologous FS is not effective in the reduction of femoral incisional morbidity after ABFB. The incidence of groin wound complications after ABFB is considerable, their financial impact significant, and delayed onset frequent. Femoral incisional morbidity following ABFB still represents an unremitting nuisance, necessitating further improvements in preventive strategies and techniques and strict adherence to conventional ones, including the minimization of preoperative length of stay. Although increasingly rivaled by endovascular interventions, ABFB remains the mainstay of treatment for extensive aortoiliac occlusive disease in good-risk patients.

**Key words:** aortobifemoral bypass, groin incision, fibrin sealant, femoral drainage, groin wound complications

**Scientific field:** Medicine

**Special scientific field:** Vascular surgery



# SADRŽAJ

## SKRAĆENICE

## SAŽETAK

|  |          |
|--|----------|
| <b>1. UVOD</b> .....   | strana 1 |
| 1.1. Aortoilijačna okluzivna bolest .....  | 1        |
| 1.1.1. Osnovna hirurška anatomija aortoilijačnog segmenta .....                  | 2        |
| 1.1.2. Patofiziologija i klinička slika AIOB .....                               | 3        |
| 1.1.3. Morfološka klasifikacija AIOB po Brewsteru .....                          | 4        |
| 1.1.4. Klasifikacija aortoilijačnih okluzivnih lezija po TASC II–dokumentu ..... | 6        |
| 1.1.5. Terapijske indikacije i izbor metode rekonstrukcije .....                 | 7        |
| 1.1.6. Endovaskularno i hibridno lečenje .....                                   | 8        |
| 1.1.7. Hirurško lečenje .....  | 9        |
| 1.2. Aortobifemoralni bajpas .....   | 13       |
| 1.3. Komplikacije preponske rane .....   | 17       |
| 1.4. Infekcija aortobifemoralnog grafta .....                                    | 19       |
| 1.4.1. Epidemiologija i etiologija .....   | 19       |
| 1.4.2. Lečenje .....   | 21       |
| 1.4.3. Prevencija .....  | 27       |
| 1.5. Fibrinski lepak .....   | 28       |
| 1.5.1. Istorijat i savremena klinička primena .....                              | 29       |
| 1.5.2. Fibrinski lepak u vaskularnoj hirurgiji .....                             | 33       |
| 1.5.3. Autologni fibrinski lepak „Vivostat” .....                                | 34       |
| <b>2. HIPOTEZA</b> .....   | 38       |
| <b>3. CILJEVI</b> .....  | 39       |
| <b>4. PACIJENTI I METODE</b> .....   | 40       |
| 4.1. Procena veličine uzorka i selekcija ispitanika .....                        | 40       |
| 4.1.1. Kriterijumi za uključivanje u studiju .....                               | 40       |
| 4.1.2. Kriterijumi za isključivanje iz studije .....                             | 40       |
| 4.2. Preoperativni podaci .....  | 40       |
| 4.3. Intraoperativni protokol .....  | 41       |
| 4.3.1. Postupak randomizacije .....  | 42       |
| 4.3.2. Dobijanje i lokalna primena fibrinskog lepka .....                        | 43       |
| 4.4. Postoperativno praćenje .....   | 43       |
| 4.4.1. Drenaža preponskih rana .....   | 43       |
| 4.4.2. Komplikacije preponskih rana .....  | 44       |
| 4.4.3. Ostali postoperativni parametri .....                                     | 44       |
| 4.4.4. Protokol ambulantnog praćenja .....                                       | 44       |
| 4.5. Statistička obrada podataka .....   | 45       |

|  |    |
|--|----|
| <b>5. REZULTATI</b> .....  | 46 |
| 5.1. Preoperativni nalazi .....  | 46 |
| 5.2. Operaciona procedura .....  | 47 |
| 5.3. Rani rezultati .....  | 48 |
| 5.4. Postoperativno praćenje i krajnji ishod .....                           | 49 |
| 5.5. Postoperativna drenaža preponskih rana .....                            | 50 |
| 5.6. Komplikacije preponskih rana .....                                      | 50 |
| 5.6.1. Limfatične komplikacije .....   | 51 |
| 5.6.2. Infekcija rane .....  | 52 |
| 5.6.3. Dehiscencija rane .....   | 52 |
| 5.6.4. Podgrupa „F” .....  | 52 |
| 5.6.5. Podgrupa „T” .....  | 52 |
| 5.6.6. Podgrupa „G” .....  | 52 |
| 5.7. Rezultati statističke analize .....                                     | 53 |
| 5.7.1. Efikasnost AFLV u redukciji drenaže preponske rane .....              | 54 |
| 5.7.2. Efikasnost AFLV u prevenciji komplikacija preponske rane uopšte ..... | 54 |
| 5.7.3. Efikasnost AFLV u prevenciji limfatičnih komplikacija .....           | 54 |
| 5.7.4. Komparativna efikasnost varijanti AFLV .....                          | 54 |
| 5.7.5. Medicinsko-ekonomski značaj komplikacija preponske rane .....         | 55 |
| 5.7.6. Isplativost rutinske primene AFLV .....                               | 56 |
| 5.7.7. Faktori rizika za pojavu komplikacija preponske rane .....            | 56 |
| 5.8. Neželjene pojave i bezbednost primene AFLV .....                        | 58 |
| <b>6. DISKUSIJA</b> .....  | 60 |
| <b>7. ZAKLJUČCI</b> .....  | 80 |
| <b>8. LITERATURA</b> .....   | 81 |

## 1. UVOD

Aterosklerotske bolesti su vodeći uzrok obolevanja i umiranja u savremenom svetu, kako u industrijski razvijenim tako i u zemljama u razvoju.<sup>1</sup> Zbog starenja stanovništva, široke zastupljenosti i nezadovoljavajuće kontrole aterogenih faktora rizika, Srbija spada u grupu zemalja sa neumereno visokom stopom kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.<sup>2</sup> Pored širih socijalno-ekonomskih posledica, takvo stanje predstavlja opterećenje i organizacioni izazov za zdravstvenu službu.<sup>3,4</sup> *Aortoilijačni* (AI) segment je jedna od predilekcionih lokalizacija aterosklerotske okluzivne bolesti.<sup>5,6</sup> Ateromatozne lezije u predelu bifurkacije aorte prisutne su i kod sasvim mladih osoba, a postepenom progresijom mogu dovesti do potpune okluzije najvećeg arterijskog stabla u organizmu.<sup>6,7</sup>

**1.1. Aortoilijačna okluzivna bolest (AIOB)** Ateroskleroza proksimalnog ili „*inflow*” segmenta (infrarenalna aorta i ilijačne arterije) je čest uzrok simptomatske arterijske insuficijencije donjih ekstremiteta.<sup>6,8</sup> Epidemiološke studije ukazuju da na svaki simptomatski slučaj dolaze 3–4 asimptomatska.<sup>9,10</sup> *Sistemski* karakter patološkog procesa objašnjava čestu udruženost AIOB sa *infraingvinalnom* aterosklerozom (distalni ili „*outflow*” sistem: femoropoplitealni segment i kruralne arterije).<sup>5,6,8</sup> I u takvim slučajevima, izolovana rekonstrukcija AI segmenta često daje klinički zadovoljavajući revaskularizacioni efekat. S druge strane, česta udruženost *koronarne* i *karotidne* bolesti povećava rizik operacionog lečenja AIOB. Kod pacijenata sa (angiografski utvrđenom) AIOB, rizik mortaliteta i nefatalnih kardiovaskularnih komplikacija je 2,5–3,5 puta veći u odnosu na pacijente sa (izolovanom ili pretežnom) aterosklerozom infraingvinalnog arterijskog sistema.<sup>11</sup>

Iako u osnovi generalizovane prirode, aterosklerotska bolest je obično *segmentne* distribucije, što je, u većini slučajeva, čini podložnom hirurškoj ili endovaskularnoj (EV) rekonstrukciji. Tokom šest decenija proteklih od uvođenja rekonstruktivnog hirurškog lečenja AIOB (tabela 1) ostvaren je ogroman napredak u vaskularnoj dijagnostici, anesteziološkim i hirurškim tehnikama i perioperativnom tretmanu, kao i u kvalitetu aortnih proteza i šavnog materijala. U savremenoj kliničkoj praksi, hirurške rekonstrukcije AI segmenta zbog OB izvode se rutinski, sa niskim operacionim mortalitetom i visokim stopama dugoročne protočnosti grafta i spasavanja ekstremiteta. Veoma dobre rezultate u lečenju AIOB daju i EV intervencije, koje nalaze primenu u tretmanu sve ekstenzivnijih lezija. Pored stečenog iskustva i materijalno-tehnološkog napretka, uspešnosti hirurških i EV rekonstrukcija aortoilijačnih okluzivnih lezija pogoduju znatan kalibar i obilan protok, koji karakterišu ovaj segment arterijskog sistema.

| Tabela 1. Istorijat poznavanja i evolucija lečenja aortoilijačne okluzivne bolesti |   |
|--|---|
| <i>Autor, godina</i>   | <i>Komentar</i>   |
| <i>J. Hunter, 1728-'93.</i>  | Više originalnih patoanatomskih preparata aterosklerotične abdominalne aorte izloženo je u <i>Hunterovom muzeju</i> u Londonu, neki sa postobdukcijom – od strane <i>Huntera</i> – raslojenom („endarterektomisano”) bolesnom intimom (citirano po <i>Barkeru</i> <sup>12</sup> )   |
| <i>Graham, 1814.</i> <sup>13</sup>   | Uz prikaz slučaja koarktacije aorte, uzgredno se pominje i slučaj <i>tromboze bifurkacije aorte i ilijačnih arterija</i> , kao obdukcioni nalaz (klinička slika nepoznata); pacijent sa koarktacijom aorte lečen je „uobičajeno: puštanjem krvi, ekspektoransima i katartcima”; hronična okluzija aorte i dr. velikih arterija razmatra se u članku kao stanje <i>kompatibilno</i> sa preživljavanjem i u tom kontekstu pominje se eksperimentalno podvezivanje abd. aorte (psa) od strane <i>Astleyja Coopera</i> (3 godine pre prve ligature abd. aorte u kliničkoj praksi, tkđ. od strane <i>Coopera</i> ) |
| <i>Welch, 1898.</i>  | Pregledom literature nađeno je 59 slučajeva okluzije abd. aorte, od čega 14 trombotične, a 45 embolijske etiologije (citirano po <i>Greenfieldu</i> <sup>14</sup> )   |
| <i>Leriche, 1923.</i> <sup>15</sup>  | U članku pod naslovom „ <i>Visoke arterijske okluzije (obliteracija terminalne aorte) kao uzrok insuficijencije cirkulacije donjih ekstremiteta</i> ” korelira se klinička slika sa patoanatomskim nalazom i zaključuje: „ <i>Idealno lečenje tromboze završne aorte predstavljala bi resekcija okludiranog segmenta i restauracija arterijskog kontinuiteta graftom</i> ”  |
| <i>Leriche, 1940.</i> <sup>16</sup>  | Klasični opis kliničkog („ <i>Lericheovog</i> ”) „ <i>sindroma obliteracije terminalne aorte</i> ”: <i>klaudikacija – impotencija – oslabljeni femoralni pulsevi</i> ; lečenje u vidu bilateralne lumbalne simpatektomije i resekcije aortoilijačne „ <i>raskrsnice</i> ” („ <i>terminalna aortektomija</i> ”)  |
| <i>Greenfield, 1943.</i> <sup>14</sup>   | Pregledom literature nađen je 161 slučaj okluzije abd. aorte, trombotične ili embolijske, od čega 147 (91,3%) sa <i>letalnim</i> ishodom  |
| <i>Leriche, 1948.</i> <sup>17</sup>  | Prikaz 14 pacijenata (najmlađi 28 god.), lečenih uni- ili bilateralnom lumbalnom simpatektomijom sa ili bez resekcije aortne bifurkacije; zaključak: „ <i>na sadašnjem stepenu razvoja hirurške tehnike, čini se da rekonstrukcija graftom nije moguća</i> ”  |
| <i>Oudout, 1950.</i> <sup>18</sup>   | Prva rekonstrukcija AI segmenta <i>graftom</i> (okluzivna bolest), 14.11.1950, u Parizu: aortobilijačni bajpas <i>homograftom</i> , <i>retroperitonealnim pristupom</i> (citirano po <i>Friedmanu</i> <sup>19</sup> ); zbog hronične tromboze desnog kraka grafta, maja 1951. <i>Oudot</i> izvodi i prvu <i>ekstranatomsku</i> rekonstrukciju – ilioilijačni (prevezikalni) „ <i>crossover</i> ” bajpas, tkđ. <i>homograftom</i> ; <sup>19</sup> prvi aortobifemoralni bajpas (ABFB) zbog AIOB kod nas: D. Nedeljковиć, 1966. <sup>20</sup>   |
| <i>Wylie, 1951.</i> <sup>21</sup>  | Prva <i>tromboendarterektomija</i> (TEA) AI segmenta  |
| <i>DeBakey, 1958.</i> <sup>22</sup>  | Od 342 rekonstrukcije AI segmenta zbog OB <i>graftom</i> , 173 je izvedeno <i>homograftom</i> a 169 <i>sintetskim</i> materijalom (100 <i>dakronskih</i> proteza), uz op. mortalitet od 2,7% i dugoročnu protočnost <i>grafta</i> od 86%; 106 TEA (24% slučajeva); opis TEA ilijačnih arterija „ <i>ring-stripperom</i> ”   |
| <i>Louw, 1963.</i> <sup>23</sup>   | Prvi <i>aksilofemoralni</i> bajpas – zbog AIOB, <i>safenskim</i> <i>graftom</i> ; 4 meseca kasnije, isti tip rekonstrukcije <i>dakronskim</i> <i>graftom</i> , od strane <i>Blaisdalla</i> i <i>Halla</i> <sup>24,25</sup>  |
| <i>Dotter, 1964.</i> <sup>26</sup>   | Početak „ <i>endovaskularne ere</i> ”; 1965. prva <i>balon-dilatacija</i> ilijačne stenozе (citirano po <i>Fogartyju</i> <sup>27</sup> )  |
| <i>Palmaz, 1988.</i> <sup>28</sup>   | Rezultati prvih implantacija <i>stenta</i> u tretmanu ilijačne stenozе, kod 15 pacijenta (13 perkutanih, 2 kombinovane [„ <i>hibridne</i> ”] procedure)   |
| <i>Parodi, 1991.</i> <sup>29</sup>   | Prvi <i>stent-graft</i>   |
| <i>Dion, 1993.</i> <sup>30</sup>   | Prvi <i>laparoskopski</i> -asistirani ABFB... 1995. prvi u potpunosti <i>laparoskopski</i> <sup>31</sup> ...  |

**1.1.1. Osnovna hirurška anatomija aortoilijačnog segmenta**<sup>6,32,33</sup> Trbušna aorta je smeštena ispred lumbalne kičme, nešto ulevo od središnje linije, počev od donje ivice 12. grudnog (aortni zjap dijafragme) do 4. slabinskog pršljenja, gde završava račvanjem u desnu i levu zajedničku ilijačnu arteriju. Zajedničke ilijačne arterije pružaju se u dužini od oko 5 cm divergentno nadole i upolje i završavaju grananjem na unutrašnju i spoljašnju ilijačnu arteriju; prva snabdeva krvlju organe i zidove karlice, a druga nogu.

Spoljašnja ilijačna arterija zauzima položaj duž slabinsko-bedrenog mišića i po prolasku ispod preponske veze produžava kao zajednička butna arterija. Oko 4–5 cm ispod ingvinalnog ligamenta, zajednička butna arterija se račva u površnu i duboku završnu granu. Zbog česte udruženosti AIOB sa hemodinamski značajnom aterosklerozom površne butne arterije (>50% slučajeva), duboka butna arterija ima posebno važnu ulogu u planiranju i izvođenju hirurške rekonstrukcije.

Trbušna aorta postepeno gubi na kalibru usled odvajanja brojnih visceralnih i parijetalnih grana, koje se sa embriološko-anatomskog i funkcionalnog stanovišta mogu podeliti u 3 grupe: 1) 3 neparne grane za gastrointestinalni trakt odvajaju se sa prednjeg zida: celijačno stablo snabdeva „prednje crevo”, gornja mezenterična arterija „srednje”, a donja mezenterična arterija „zadnje crevo”; 2) grane za 3 parne genitourinarne žlezde polaze, u prostorno bliskom međusobnom odnosu, sa bočnog zida aorte: nadbubrežna, bubrežna i gonadalna arterija; i 3) grane za zidove trbušne duplje: prečažne, slabinske i srednja krsna arterija.<sup>33</sup> U zavisnosti od toka AIOB i distribucije i izraženosti opstruktivnih lezija, parijetalne i visceralne grane aorte u različitoj meri doprinose obrazovanju kolateralne mreže.

Duboki, retroperitonealni položaj otežava hirurški pristup trbušnoj aorti, što posebno važi za segment proksimalno od ishodišta bubrežnih arterija: tu je aorta opkoljena mišićnim stubovima dijafragme i spreda pokrivena malim omentumom, želucem i pankreasom, a njenu mobilizaciju dodatno otežava odvajanje celijačnog stabla i gornje mezenterične arterije sa prednjeg zida. Stoga je, sa tehničkog aspekta, povoljna okolnost da je suprarenalna aorta manje podložna aterosklerozi u odnosu na infrarenalni segment. Od praktičnog značaja u rekonstruktivnoj hirurgiji je i činjenica da je prisustva težih lezija najčešće pošteđena i aorta neposredno distalno od renalnih arterija. Leva bubrežna vena, koja u tipičnom slučaju ukršta prednju stranu pararenalne aorte, predstavlja važan hirurški orijentir, koji obično razgraničava bolesni infrarenalni segment od relativno zdravije proksimalne aorte.

**1.1.2. Patofiziologija i klinička slika AIOB** Patološki proces je u početnoj fazi koncentrisan oko račve aorte, pa su stenozantno-okluzivne lezije najizraženije u terminalnoj infrarenalnoj aorti, samoj aortnoj bifurkaciji i zajedničkim ilijačnim arterijama. Aterosklerotski plak je obično ekstenzivniji na zadnjem zidu i često dovodi do okluzije distalnih lumbalnih i srednje krsne arterije već u ranoj fazi bolesti. Pojavu i širenje „ateromatoze aorte” podstiču poznati faktori rizika ateroskleroze, pri čemu se čini da napredovanju AIOB naročito doprinose *dislipidemija* i *pušenje*.<sup>34</sup> Simptomi tipa intermitentne klaudikacije ili/i erektilne disfunkcije javljaju se kada progresivno slabljenje arterijske perfuzije donjih ekstremiteta i karlice prevaziđe kompenzatorni kapacitet kolateralnog krvotoka. Zahvaljujući znatnom funkcionalnom potencijalu kolateralne mreže, AIOB najčešće ne dovodi do kritične redukcije distalne perfuzije tako dugo dok je obliterantni aterosklerotski proces pretežno ograničen na intraabdominalni segment. Ekstremna ishemija, koja ugrožava vijabilnost noge – u vidu bola u miru ili nekroze (gangrena/ishemijski ulkus) – obično nastupa tek u prisustvu udružene infraingvinalne okluzivne bolesti.

Najpraktičnija i najčešće korišćena klinička gradacija AIOB je ona po *Fontainu* i sar. iz 1954,<sup>35</sup> a u upotrebi je i modifikovana verzija te klasifikacije koju su 1997. predložili *Rutherford* i sar.<sup>36</sup> (tabela 2).

Prirodni tok OB vodi progresivnom sužavanju protočnog arterijskog lumena; posledično slabljenje protoka kulminira trombozom rezidualnog lumena i kompletnom segmentnom okluzijom, što predstavlja patološki supstrat naglog kliničkog pogoršanja hroničnih tegoba. Pored toga, do akutne egzacerbacije simptoma, a nekada i do inicijalnog kliničkog ispoljavanja bolesti, može dovesti i degeneracija ili egzulceracija aterosklerotskog plaka, sa posledičnom distalnom trombo- ili/i ateroembolijom (fragmentom tromba sekundarno obrazovanog na ulcerisanoj luminalnoj površini ateroma, odnosno ateromatoznim detritusom oslobođenim iz „masnog jezgra” rupturisanog „nestabilnog” plaka).<sup>6</sup>

| Tabela 2. Klinička podela aortoilijačne okluzivne bolesti |  |                   |                   |                                   |
|---|--|-------------------|-------------------|-----------------------------------|
| <i>Fontaine</i>   |  | <i>Rutherford</i> |                   |                                   |
| <i>Stadijum</i>   | <i>Simptomi</i>                          | <i>Stepen</i>     | <i>Kategorija</i> | <i>Simptomi</i>                   |
| I   | Bez simptoma                             | 0                 | 0                 | Bez simptoma                      |
| II  | Klaudikacija                             | I                 | 1                 | Klaudikacija – blaga              |
| II A  | - umerena                                | I                 | 2                 | Klaudikacija – umerena            |
| II B  | - onesposobljavajuća                     | I                 | 3                 | Klaudikacija – onesposobljavajuća |
| III   | Ishemijski bol u miru                    | II                | 4                 | Ishemijski bol u miru             |
| IV  | Ishemijska nekroza (gangrena/ish. ulkus) | III               | 5                 | Manji gubitak tkiva               |
|   |  | III               | 6                 | Opsežan gubitak tkiva             |

**1.1.3. Morfološka klasifikacija AIOB po *Brewsteru*** (tabela 3, slika 1)<sup>37</sup> Anatomska distribucija, ekstenzitet i stepen težine opstruktivnih aterosklerotskih lezija uslovljavaju kliničke manifestacije i utiču na izbor načina rekonstrukcije. Bolest ograničena na terminalnu aortu i proksimalne ilijačne arterije (*tip I*) je relativno retka i kod kandidata za hirurško lečenje (tj. pacijenata koji se podvrgavaju angiografskoj dijagnostici) zastupljena je u oko 10% slučajeva.<sup>6,8</sup> Manifestuje se klaudikacijom, i to često onom proksimalnog tipa (u predelu buta, kuka i sedalne muskulature). U odsustvu udružene distalne bolesti ili ateroembolijskih komplikacija, simptomi teže ishemije obično izostaju. Kod muškaraca je, uz to, česta impotencija (erektilna disfunkcija) – prisutna, inače, u različitom stepenu, kod najmanje 30–50% pacijenata sa AIOB.<sup>6,38</sup> Karakteristično za pacijente sa ovim oblikom bolesti je da su relativno *mlađe* dobi i sa ređe zastupljenom hipertenzijom i dijabetesom, a često udruženom *hiperlipidemijom*.<sup>6</sup> Osim toga, gotovo 50% pacijenata sa lokalizovanim oblikom AIOB su *žene*, često sa upadljivo gracilnom aortom, ilijačnim i femoralnim arterijama („*sindrom hipoplastične aorte*”, „*small aorta syndrome*”).<sup>6,8</sup>

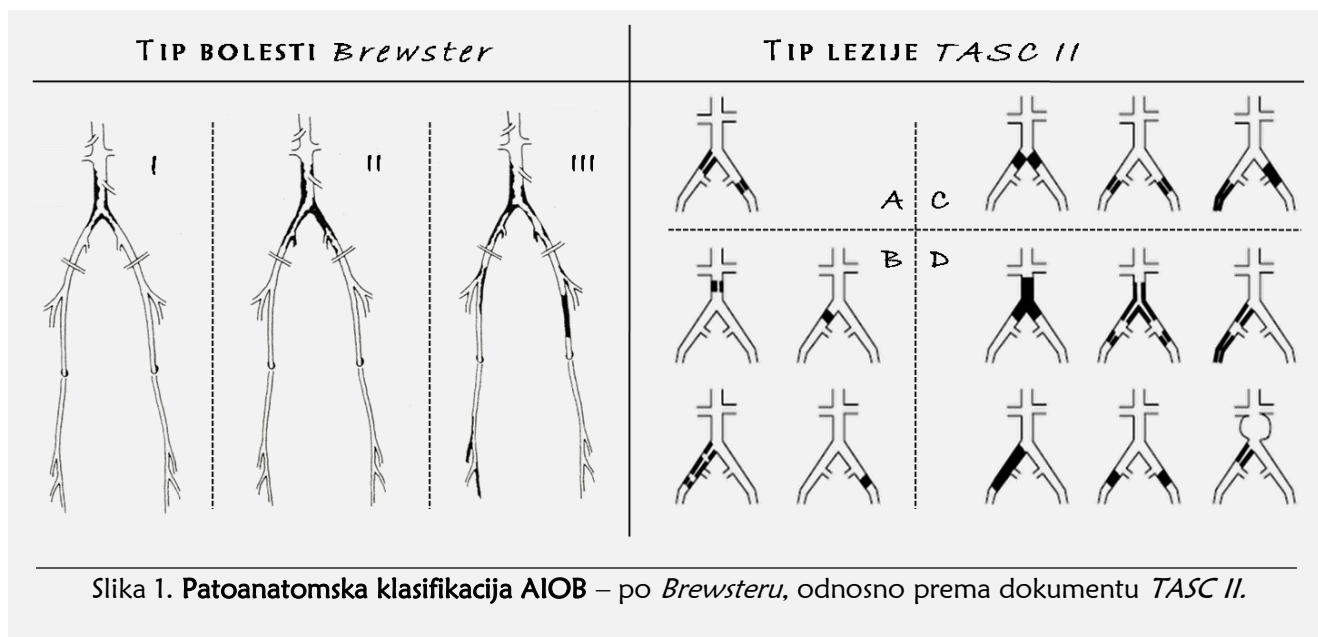
Inicijalno ograničena na predeo bifurkacije aorte, bolest obično napreduje u okluziju jedne ilijačne arterije ili se proteže na ceo iliofemoralni segment (*tip II*, učestalost ~25%). Iako distalna perfuzija može biti održana u zadovoljavajućoj meri putem kolaterala, ovaj oblik bolesti je relativno

nestabilan. Eventualna okluzija i druge zajedničke ilijačne arterije, može dovesti do propagacije tromba u preponu, sa teškom akutnom ishemijom obe noge, koja nalaže hitnu revaskularizaciju – inače retko kada neophodnu u lečenju hronične AIOB. Obostrana okluzija zajedničke ilijačne arterije dovodi, osim toga, do retrogradne propagacije (apozicije) tromba i kompletne okluzije infrarenalne aorte – do nivoa donje mezenterične arterije, ili, ako je ova hronično okludirana, do jukstarenalnog nivoa; eventualno proksimalnije širenje tromba, u prisustvu udružene renalne i visceralne OB, može ugroziti i protočnost renalnih, pa čak i gornje mezenterične arterije. Kompletna okluzija abdominalne aorte nalazi se kod 5–10% pacijenata koji se podvrgavaju hirurškoj rekonstrukciji AI segmenta zbog OB.<sup>6,8</sup>

| Brewster    |  | TASC II    |  |
|-------------|--|------------|--|
| Tip bolesti | Opis (učestalost)  | Tip lezije | Opis   |
| I           | Ograničena pretežno na aortnu bifurkaciju (~10%)   | A          | Solitarna, uni- ili bilateralna, kratka ( $\leq 3$ cm) stenoza AIC ili AIE   |
| II          | Ekstenzivnija, sa značajnim promenama ilijačnih arterija, ali još uvek dominantno intra-abdominalna (~25%) | B          | Kratka ( $\leq 3$ cm) stenoza infrarenalne aorte; unilateralna okluzija AIC; solitarna ili multipla stenoza AIE, ukupne dužine 3–10 cm, bez zahvatanja AFC; unilat. okluzija AIE koja ne zahvata ishodište AII ili AFC   |
| III         | Multisegmentna, udružena sa infraingvinalnom okluzivnom bolešću (~65%)                                     | C          | Bilateralna okluzija AIC; bilat. stenoza AIE dužine 3–10 cm bez zahvatanja AFC; unilat. stenoza AIE koja zahvata AFC; unilat. okluzija AIE koja zahvata ishodište AII i/ili AFC; teško kalcifikovana unilat. okluzija AIE sa ili bez zahvatanja ishodišta AII i/ili AFC  |
|             |  | D          | Infrarenalna okluzija aorte; difuzna bolest koja zahvata aortu i obe ilijačne arterije i zahteva tretman; difuzne multiple stenozе koje unilat. zahvataju AIC, AIE i AFC; unilat okluzija i AIC i AIE; bilat. okluzija AIE; ilijačne stenozе kod pacijenta sa AAA koja zahteva tretman a nije podložna implantaciji endografta |

TASC – *Transatlantic Inter-Society Consensus*; AIC – *a. iliaca communis*, AIE – *a. iliaca externa*, AII – *a. iliaca interna*  
 AFC – *a. femoralis communis*, AAA – aneurizma abdominalne aorte; AI – aortoilijačni

Kod većine pacijenata (oko 65%) koji su kandidati za operaciono lečenje, prisutna je difuzna, *multisegmentna* bolest (tip III), koja zahvata kako aortoilijačni tako i infraingvinalni arterijski segment („*tandem-bolest*”). Pacijenti sa multisegmentnom bolešću su većinom starije dobi i muškog pola (približni odnos zastupljenosti muškog u odnosu na ženski pol 6:1), sa češćom udruženošću ateroskleroze koronarnih i cerebralnih arterija i većom prevalencijom dijabetesa i hipertenzije. Ishemijski simptomi su obično težeg, ugrožavajućeg stepena, pa se rekonstrukcija znatno češće preduzima radi spasavanja ekstremiteta („*limb salvage*”) nego u cilju olakšanja funkcionalnih, klaudikacionih tegoba. Česta udruženost koronarnog i cerebrovaskularnog morbiditeta povećava rizik operacije, a takođe znatno skraćuje (postoperativni) životni vek ovih, „*polivaskularnih*” pacijenata, u odnosu na one sa lokalizovanom formom AIOB.<sup>6,8,39</sup>

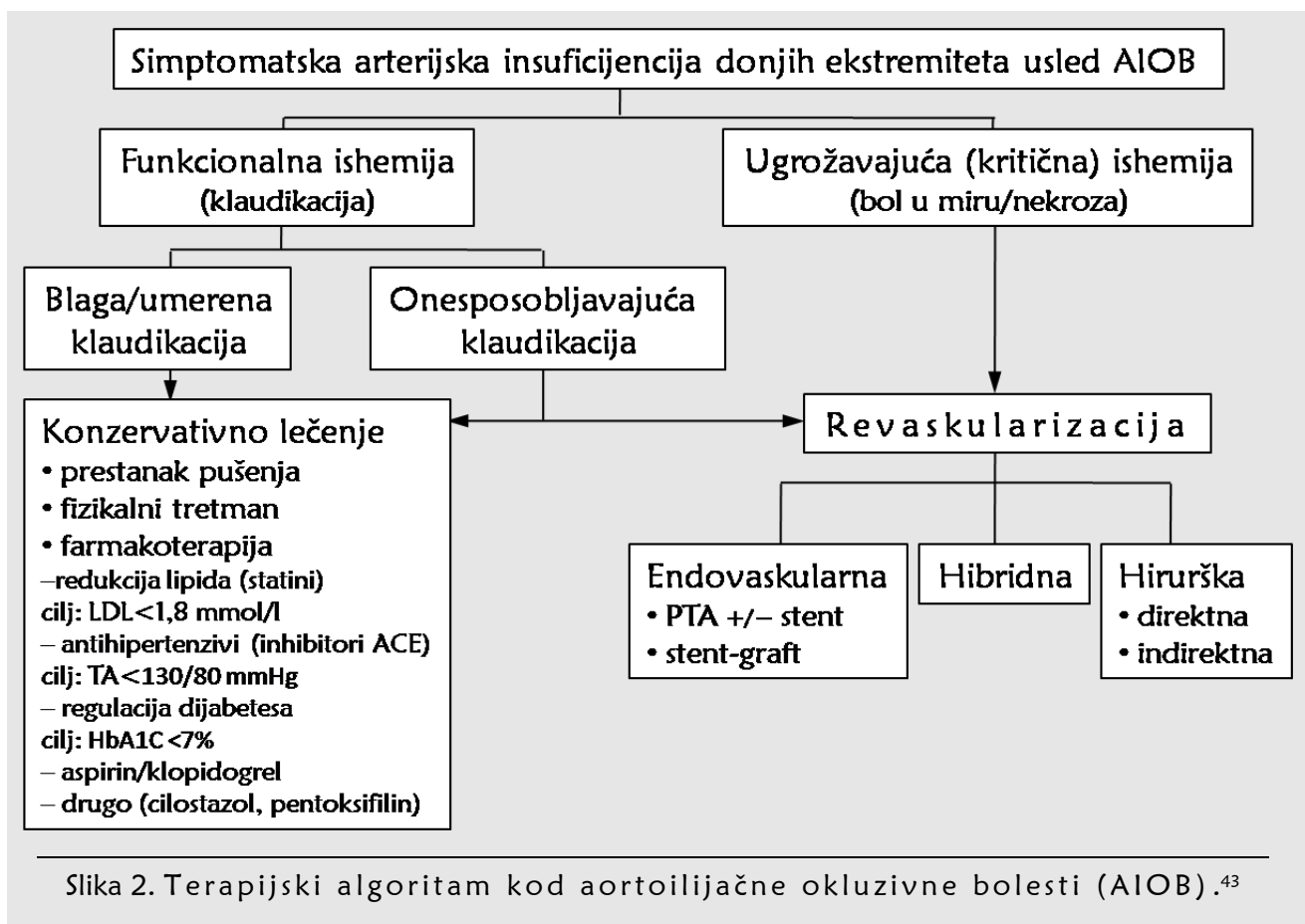


Slika 1. Patoanatomska klasifikacija AIOB – po Brewsteru, odnosno prema dokumentu TASC II.

**1.1.4. Klasifikacija aortoilijskih okluzivnih lezija po dokumentu TASC II** Originalna „TASC” podela aortoilijskih lezija (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus) datira iz 2000.<sup>40</sup> i uvedena je sa praktičnim ciljem da olakša i standardizuje terapijske indikacije i stručnu komunikaciju. Radna grupa tog dokumenta je zaključila da je akumulirano dovoljno dokaza da podrže: 1) endovaskularni („*catheter-based*”) tretman solitarnih kratkih stenoza (<3 cm) zajedničke i spoljašnje ilijake arterije (tip A) i, s druge strane, 2) otvorene hirurške rekonstrukcije opsežnih lezija, tipa D. U nedostatku ubedljivih dokaza, preporuke za tretman širokog spektra lezija tipa B i C su tom prilikom izostale. Ova klasifikacija je nešto modifikovana 2007. (tabela 3, slika 1),<sup>10</sup> kada je i u tretmanu lezija tipa B prednost data EV intervencijama. Hirurgija je ostala metod izbora u lečenju lezija tipa D, dok je u tretmanu lezija tipa C samo favorizovana, i to kod pacijenata u dobrom opštem stanju. U „Preporukama za dijagnostiku i lečenje periferne arterijske bolesti” Evropskog kardiološkog društva iz 2011. evidentna je dalja evolucija terapijskih indikacija, jer se EV tretman preporučuje za *sve* TASC A–C lezije (klasa preporuke I, nivo dokaza C). Štaviše, i kod najopsežnijih lezija, tipa D, dopušta se mogućnost primarne EV intervencije, kod pacijenata sa polimorbiditetom i u specijalizovanim centrima (klasa preporuke IIb, nivo dokaza C).<sup>41</sup> U najnovijem u nizu referentnih dokumenata u ovoj oblasti – „Vodiču za lečenje kritične ishemije” Evropskog udruženja za vaskularnu hirurgiju iz 2011. – navodi se da je TASC II klasifikacija *prevaziđena* ubrzanim razvojem EV tehnika i, osim toga, problematična zbog neizbežne subjektivnosti u interpretaciji dijagnostičkog angiograma.<sup>42</sup> U tom dokumentu, EV tretman ne posmatra se više kao komplementarna metoda nego se generalno označava kao *alternativa* hirurškoj rekonstrukciji – koja daje dobre tehničke i kliničke rezultate i praćena je niskom stopom morbiditeta i mortaliteta.<sup>42,43</sup>



**1.1.5. Terapijske indikacije i izbor metode rekonstrukcije** Raznovrsnost modaliteta lečenja AIOB u savremenoj praksi (slika 2)<sup>43-45</sup> omogućava fleksibilan pristup, ali istovremeno može predstavljati izvor nedoumica i sporenja oko izbora najprikladnijeg načina lečenja za svakog pojedinog pacijenta. Iako je u randomizovanoj studiji „MIMIC” iz 2008. nađeno da perkutana transluminalna angioplastika (PTA) ima mesto i u tretmanu blagih ili umereno izraženih klaudikacionih tegoba,<sup>46</sup> a u nedavno objavljenoj studiji „CLEVER” pokazano da PTA sa implantacijom stenta značajno poboljšava kvalitet života u odnosu na program fizikalnog tretmana<sup>47</sup> – trenutni standard za ovu grupu pacijenata je konzervativno, neinvazivno lečenje.<sup>10,41,43</sup> Lečenje onesposobljavajuće klaudikacije je kontroverznije i nalaže individualizovani pristup. Prisustvo kritične ishemije predstavlja jasnu indikaciju za revaskularizaciju u pokušaju spasavanja ishemijom ugroženog/-ih ekstremiteta; u protivnom, u roku od godinu dana amputacija ekstremiteta je neizbežna kod najmanje 30% ovih pacijenata.<sup>6,9</sup> U prisustvu indikacije za revaskularizaciju, potpunu anatomsku informaciju potrebnu za planiranje rekonstruktivne procedure pruža angiografija. Danas se prednost daje neinvazivnim tehnikama kompjuterske tomografske ili magnetne rezonantne angiografije, dok je digitalna suptrakciona angiografija uglavnom rezervisana za EV terapijske intervencije.<sup>41</sup>



**1.1.6. Endovaskularno i hibridno lečenje** Aktuelnu kliničku praksu karakteriše rastući trend endoluminalnog tretmana vaskularnih lezija uopšte, a posebno okluzivnih lezija AI segmenta.<sup>43-45,48,49</sup> U periodu 1996–2000. u SAD je broj EV intervencija u lečenju AIOB (PTA sa/bez implantacije stenta) uvećan čak 850% (!), dok je u isto vreme broj hirurških rekonstrukcija tipa ABFB opao za 16%;<sup>48</sup> ukupan broj revaskularizacionih procedura zbog OB arterija donjih ekstremiteta je udvostručen, pri čemu je obim EV intervencija trostruko povećan, a broj bajpas-operacija smanjen za 42%.<sup>49</sup> Verovatnoća da pacijent hospitalizovan u tom periodu zbog OB arterija donjih ekstremiteta bude podvrgnut hirurškom lečenju smanjena je sa 34% na 26%.<sup>49</sup> Dok je u literaturi na temu AIOB tokom 1980-ih i '90-ih dominirala polemika o tehničkim aspektima hirurškog lečenja (npr., konfiguracija proksimalne anastomoze,<sup>44,50-53</sup> poređenje dakronskih i ePTFE graftova<sup>54-57</sup> i dr.), poslednjih godina aktuelne su komparativne studije EV i otvorenog hirurškog tretmana.<sup>58-60</sup> Treću terapijsku mogućnost, za sada ograničenu na mali broj specijalizovanih centara, predstavlja minimalno-invazivna, laparoskopjska rekonstrukcija.<sup>30,31,61,62</sup>

U poređenju sa hirurškim rekonstrukcijama, EV intervencije su, uopšte uzev, praćene manjim morbiditetom i mortalitetom, bržim oporavkom pacijenta i kraćim hospitalnim lečenjem. Stope tehničke uspešnosti PTA stenotičnih lezija ilijačnog segmenta iznose i do 100%.<sup>42,63</sup> S druge strane, troškovi ovih intervencija mogu biti znatni i češća je potreba za reintervencijama u cilju održanja „sekundarne” protočnosti.<sup>64</sup> Implantaciju stenta (balon-ekspandibilnog ili samoširećeg, pokrivenog ili nepokrivenog), Evropsko udruženje za vaskularnu hirurgiju preporučuje na selektivnoj osnovi, u slučajevima rezidualne stenoze lumena >30%,<sup>42</sup> dok Vodič Evropskog kardiološkog društva prednost daje rutinskoj primarnoj implantaciji stenta.<sup>41</sup> Kao odraz rastućeg kliničkog iskustva, usavršavanja interventnih tehnika i stalnog poboljšanja materijala i opreme, EV intervencije se sve agresivnije primenjuju i u tretmanu krajnje ekstenzivnih oblika AIOB, kao što je hronična jukstarenalna okluzija aorte,<sup>59,64-66</sup> iako za sada samo kod pacijenata koji zbog lošeg opšteg stanja nisu podobni za hiruršku rekonstrukciju. Renomirane hirurške grupe su kategorički protiv,<sup>67</sup> ali je trend nedvosmislen i ireverzibilan.<sup>68</sup> U nedavno objavljenom pregledu literature, analizirani su rezultati 18 (nerandomizovanih) studija, koje su obuhvatile 1711 pacijenata sa ekstenzivnom AIOB.<sup>64</sup> Tehnički uspeh (rezidualna stenoza <30% i/ili gradijent pritiska <10 mm Hg) postignut je kod 86–100% a ishemijske tegobe su ublažene kod 83–100% pacijenata, uz proceduralni mortalitet od 1,2–6,7%.<sup>64</sup> Iako su komplikacije bile relativno česte (hematom, pseudoaneurizma, disekcija, ruptura, embolija), većinu je bilo moguće tretirati perkutanim tehnikama ili neinvazivnim merama. Stopa dugoročne protočnosti (>5 god.) kretala se u rasponu 60–86% (primarna), odnosno 80–98% (sekundarna protočnost).<sup>64</sup> U dve retrospektivne komparativne studije EV i otvorenog hirurškog tretmana ekstenzivne AIOB, nađena je signifikantno bolja primarna protočnost hirurških rekonstrukcija (93% prema 69%,<sup>58</sup> odnosno 93% prema 74%<sup>59</sup>), dok razlika u sekundarnoj protočnosti nije bila značajna (100% prema 89%,<sup>58</sup> i 96% prema 96%<sup>59</sup>). U poslednjoj publikovanoj studiji tog tipa (retrospektiva

10-god. iskustva),<sup>60</sup> stope periproceduralnog mortaliteta i učestalost infarkta miokarda ili šloga u prvih 30 dana, kao i stope dugoročnog mortaliteta i amputacije nisu se značajno razlikovale među posmatranim grupama (hirurška i endovaskularna), dok je kod pacijenata lečenih ABFB bilo značajno više ranih *infektivnih* (16%), *limfatičnih* (8,5%) i komplikacija koje su nalagale hitnu reviziju (6,8%).<sup>60</sup> S druge strane, efekat revaskularizacije (porast vrednosti pedobrahijalnih indeksa) je bio veći u hirurškoj grupi. Budući da, za sada, ne postoje direktna poređenja EV i hirurškog lečenja AIOB *randomizovanog* tipa – u izboru revaskularizacione metode trebalo bi imati u vidu: ekstenzitet i intenzitet lezija; opšte stanje i ličnu sklonost pacijenta; raspoloživu lokalnu ekspertizu i opremljenost, i druge faktore.

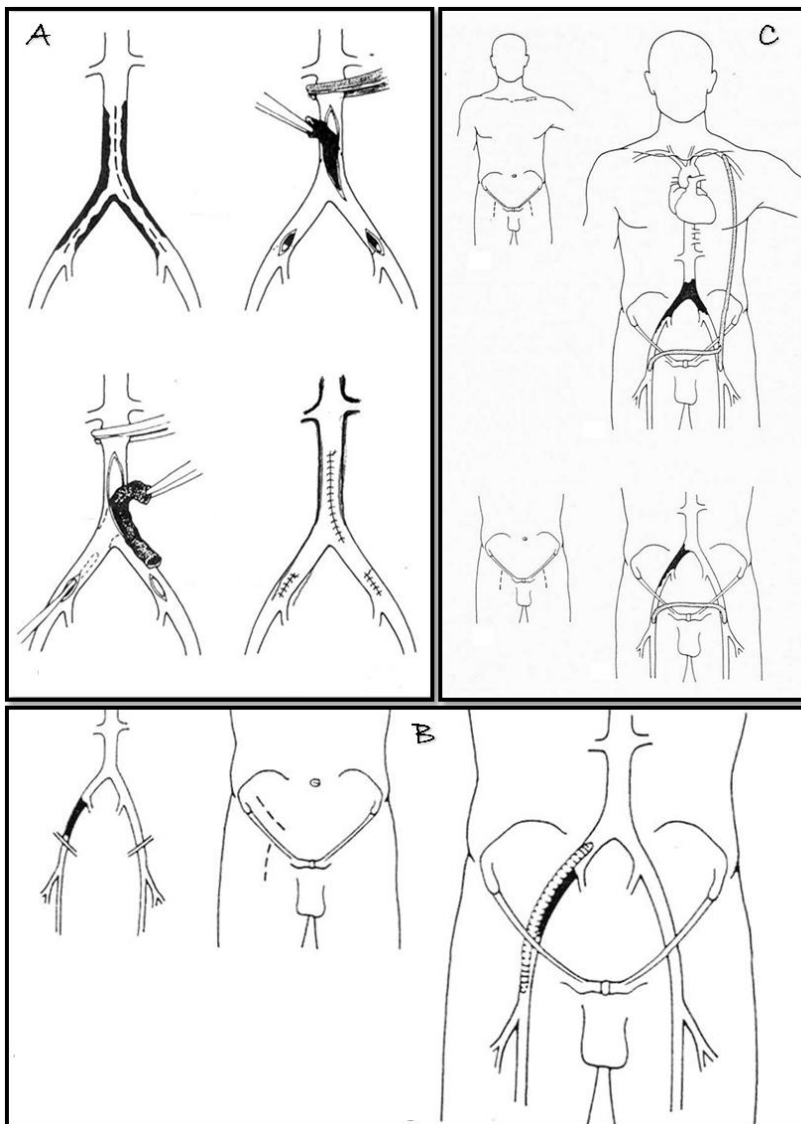
U znatnom broju slučajeva, AIOB je udružena sa teškim promenama na nivou *femoralnog* segmenta. Takva situacija onemogućava izolovanu primenu EV tehnika (loši rezultati PTA/stentovanja arterija u predelu prepone) i nalaže „hibridnu” kombinaciju EV i otvorene rekonstrukcije,<sup>69</sup> koja se najčešće sastoji iz endarterektomije zajedničke femoralne arterije (obično sa augmentacionom „*patch*”-plastikom) i PTA/stentovanja AI lezija.<sup>42,69</sup> Učešće hibridnih procedura, sekvencijalnih ili simultanih, u ukupnom obimu invazivnog lečenja AIOB je u porastu i u aktuelnoj praksi kreće se od 5% do 21%.<sup>42,70</sup> U poslednjim saopštenjima, opisuje se i po više od 10 varijanti hibridnog tretmana, a proksimalne lezije tretirane EV komponentom su sve kompleksnije.<sup>69</sup> Stečeno iskustvo govori da u takvoj situaciji upotreba stent-grafta daje bolje rezultate u odnosu na nepokriveni stent.<sup>42</sup> Prednost hibridne u odnosu na klasičnu otvorenu rekonstrukciju je izbegavanje laparotomije i mogućih rizika u vezi sa klemovanjem aorte, a naročito izbegavanje implantacije protetskog materijala i njemu svojstvenih, dugoročno pretećih komplikacija. Inicijalni tehnički uspeh iznosi i do 100%, a periproceduralni mortalitet je nizak.<sup>69</sup> Dugoročna stopa primarne protočnosti hibridnih rekonstrukcija je nešto niža u odnosu na izolovane EV intervencije i kreće se oko 60%.<sup>42</sup>

**1.1.6. Hirurško lečenje** Iako je njihova primena u opadanju, otvorene rekonstrukcije ostaju važan segment ukupnog spektra lečenja AIOB.<sup>68</sup> Hirurška revaskularizacija je indikovana kod pacijenata sa prihvatljivim operacionim rizikom kod kojih zbog mlađe životne dobi postoji potreba za dugovečnijom rekonstrukcijom, zatim kod onih sa lezijama nepodesnim za EV intervenciju, ili kao rezervna varijanta u slučajevima primarnog ili sekundarnog neuspeha EV tretmana.<sup>42,43,68,70</sup> I u okviru hirurškog lečenja AIOB na raspolaganju su razne mogućnosti.<sup>6,8,68</sup> Pored lokalizacije, opsega i težine aterosklerotskih lezija, dobra procena opšteg *operacionog rizika* je osnovni kriterijum u izboru adekvatne hirurške procedure. Poseban značaj u tom pogledu ima evaluacija kardiološkog statusa, naročito ispitivanje prisustva i težine ishemijske bolesti srca. Koronarna bolest je među pacijentima sa AIOB zastupljena u visokom procentu i u znatnom broju slučajeva je klinički inaparentna. Hirurgija abdominalne aorte je klasifikovana kao visokorizična za kardijalne komplikacije, a koronarna bolest predstavlja glavni uzrok postoperativnog mortaliteta, kako rano tako i dugoročno.<sup>41,70,71</sup>

Uopšte uzev, smatra se da najbolje rezultate daje *direktna bilateralna* rekonstrukcija, koja obično podrazumeva implantaciju sintetskog grafta. Ređe se izvode unilateralne procedure (iliofemoralni, aortofemoralni bajpas), a još ređu primenu u savremenoj praksi nalazi aortoilijačna endarterektomija (AIEA, slika 3). Alternativne procedure, tipa indirektnog ili *ekstraanatomskog* bajpasa (EAB, aksilo[bi/uni]femoralni, femoro-femoralni i dr.), rezervisane su za manju grupu pacijenata sa teškim sistemskim komorbiditetom koji neprihvatljivo povećava rizik standardne, anatomske rekonstrukcije, kao i u prisustvu lokalnih problema koji tehnički onemogućavaju ili znatno otežavaju direktnu rekonstrukciju (npr., infekcija, „hostilni abdomen”, „porcelanska aorta” i dr.).<sup>6,68,70</sup>

Analizom literaturnih podataka iz perioda 1970–2007. utvrđeno je, pomalo neočekivano, da je AIEA praćena značajno manjim stopama operacionog mortaliteta i sistemskog i lokalnog morbiditeta u odnosu na dve bajpas-procedure (tabela 4).<sup>72</sup> U pogledu dugoročne primarne protočnosti, sve tri tehnike su približno podjednako efikasne,

iako je zapažen nesignifikantan trend bolje kasne protočnosti AIEA i ABFB u odnosu na iliofemoralni bajpas. Pri tom, dugoročna protočnost sva tri tipa rekonstrukcije značajno je lošija kod pacijenata operisanih zbog kritične ishemije, u odnosu na one operisane zbog klaudikacionih tegoba.<sup>72</sup>



Slika 3. Mogućnosti otvorene rekonstrukcije AI segmenta kod OB koje se u savremenoj praksi primenjuju ređe u odnosu na ABFB: A) aortoilijačna endarterektomija; B) unilateralni, iliofemoralni bajpas, i C) ekstraanatomske rekonstrukcije – aksilobifemoralni i femorofemoralni bajpas (modifikovano prema Brewster<sup>6</sup>).

| Tabela 4. Rezultati raznih metoda direktne rekonstrukcije aortoilijačnog segmenta kod okluzivne bolesti (metaanaliza literaturnih podataka, <i>Chiu</i> i sar. <sup>72</sup> ) |             |                |            |                   |                  |                                |      |
|--|-------------|----------------|------------|-------------------|------------------|--------------------------------|------|
| Procedura  | Studija (N) | Pacijenata (N) | Op. Mt (%) | Sistemska Mb (%)* | Lokalna Mb (%)** | 5-god. primarna protočnost (%) |      |
|  |             |                |            |                   |                  | Klaud.                         | CLI  |
| AIEA   | 11          | 1490           | 2,7        | 12,5              | 3,4              | 88,3                           |      |
|  |             |                |            |                   |                  | 90,8                           | 81,7 |
| IFB  | 11          | 778            | 2,7        | 18,9              | 5,7              | 85,3                           |      |
|  |             |                |            |                   |                  | 86,7                           | 74,1 |
| ABFB   | 29          | 5738           | 4,1        | 16,0              | 6,3              | 86,3                           |      |
|  |             |                |            |                   |                  | 89,8                           | 79,8 |

Op. Mt – operacioni mortalitet, Mb – morbiditet; Klud. – protočnost kod pacijenata operisanih zbog kludikacionih tegoba; CLI – protočnost kod operisanih zbog ugrožavajuće ishemije („critical limb ischemia”); AIEA – aortoilijačna endarterektomija, IFB – iliofemoralni bajpas, ABFB – aortobifemoralni bajpas

\*perioperativni akutni infarkt miokarda, šlog, respiratorna insuficijencija, renalna insuficijencija

\*\*incizione komplikacije

Aortoilijačna **endarterektomija** je šire primenjivana u ranom periodu razvoju rekonstruktivne hirurģije aorte, 1950-ih i '60-ih,<sup>21,22,38,73,74</sup> da bi sa pojavom sintetskih graftova i nastupom „endovaskularne ere” bila gotovo zaboravljena.<sup>38,44,68,75,76</sup> Zagovornici raznih varijanti ove tehnike (trans- ili retroperitonealnim pristupom, otvorena ili poluzatvorena, sa zatvaranjem arteriotomije „patchem” ili bez njega) kao glavnu prednost ističu izbegavanje implantacije proteze, posebno kod pacijenata izloženih povećanom riziku infekcije, kao i kod onih mlađe dobi, kod kojih postoji veća verovatnoća razvoja hroničnih komplikacija tipa anastomotične pseudoaneurizme, degeneracije protetskog materijala, tromboze i dr. Kao teoretska prednost navodi se i veća verovatnoća eliminacije vaskulogene impotencije, zahvaljujući direktnijem povećanju protoka kroz hipogastrične arterije.<sup>38,44</sup> S druge strane, međutim, potreba opsežnijeg preparisanja u predelu bifurkacije aorte povećava rizik neurogenih erektilnih problema i retrogradne ejakulacije.<sup>38,44</sup> Za ovaj vid rekonstrukcije podesan je lokalizovani oblik AIOB (tip I), koji se sreće kod svega 5–10% kandidata za hirurģsko lečenje. Zahvaćenost spoljašnjih ilijačnih arterija ne isključuje primenjivost,<sup>38</sup> ali znatno pogoršava rezultate endarterektomije.<sup>44,74</sup> Ovaj oblik rekonstrukcije opravdan je, osim toga, i u tretmanu plaka komplikovanog distalnom trombo-/ateroembolijom, a neki autori mu daju prednost (u odnosu na ABFB) i u prisustvu hipoplastične aorte.<sup>38</sup> Nasuprot tome, okluzivne promene difuznog karaktera ili/i udružena aneurizmatiska lezija predstavljaju *kontraindikacije* za AIEA.<sup>10,44</sup> Primenjena u lečenju ograničene AIOB, endarterektomija je praćena manjom operacionom smrtnošću i ređim postoperativnim komplikacijama, dok je stopa dugoročne protočnosti približna onoj koju daje ABFB. Na osnovu toga, Vodič Evropskog udruženja za vaskularnu hirurģiju iz 2011. *preporučuje selektivnu primenu AIEA*, kod pacijenata sa podesnom anatomskom distribucijom okluzivnih aterosklerotskih lezija.<sup>42</sup>

Iako je AIOB u osnovi difuzan proces, koji u krajnjem ishodu zahvata obe ilijačne arterije, kod znatnog broja pacijenata sa simptomima koji nalažu invazivno lečenje angiografija otkriva promene pretežno ograničene na jedan ilijačni segment. Ukoliko se proceni da je, u odnosu na angiografski nalaz i opšte stanje pacijenta, to racionalniji izbor – u takvoj situaciji u obzir dolazi manje ekstenzivna, **unilateralna** rekonstrukcija tipa **iliofemoralnog** bajpasa, obično ekstraperitonealnim pristupom. Preduslov je da zajednička ilijačna arterija bude relativno zdrava, te upotrebljiva za donorski segment. Teoretske prednosti IFB su: 1) rekonstrukcija direktnog tipa, sa potencijalno boljom dugoročnom protočnošću u odnosu na indirektnu, femorofemoralne graftove, 2) poštediti asimptomatskog, kontralateralnog iliofemoralnog sistema, i 3) manji rizik operacionog morbiditeta i mortaliteta u odnosu na ekstenzivniju rekonstrukciju tipa ABFB.<sup>6,44</sup> Zbirni rezultati kliničke prakse, navedeni u tabeli 4, međutim, opovrgavaju poslednju pretpostavku. Mogućnost progresije bolesti u kontralateralnom ilijačnom segmentu i potreba kasnije reoperacije navodi mnoge autore da ABFB smatraju boljom rekonstruktivnom opcijom i kod pacijenata sa pretežno unilateralnom ilijačnom bolešću, posebno kod onih mlađe dobi i sa udruženom okluzijom površne butne arterije.<sup>74,77,78</sup> Učestalost kontralateralne ili/i proksimalne progresije bolesti koja nalaže reoperaciju iznosi prema nekim navodima čak 30–40%,<sup>44,79</sup> dok se po drugima takav razvoj može očekivati tek kod neznatnog broja pacijenata.<sup>80-82</sup>

Za „**ekstraanatomske**” ili *indirektnu* bajpas-rekonstrukcije koriste se anatomske putevi bitno različiti u odnosu na položaj tretiranog, nativnog arterijskog segmenta. Mogući razlozi za izbegavanje prirodnog puta arterije i izmeštanje grafta u udaljeni anatomske predeo su: 1) *lokalni* („hostilna” stanja koja tehnički otežavaju direktnu rekonstrukciju ili je izlažu visokom riziku komplikacija) ili 2) *sistemski* (težak srčani, plućni i dr. komorbiditet, kao kontraindikacija za opsežniju, direktnu rekonstrukciju).<sup>6,42,44</sup> Kada je ekstraanatomska rekonstrukcija indikovana u prisustvu bilateralne ilijačne bolesti, primenjuje se *aksilobifemoralni* bajpas.<sup>44,68,83-85</sup> *Femorofemoralni* bajpas ima mesto u tretmanu unilateralne ilijačne bolesti, pod uslovom da je kontralateralna ilijačna arterija pošteđena hemodinamski značajnih lezija, ili u prisustvu fokalnih lezija donorskog segmenta podložnih preliminarnoj EV korekciji.<sup>86</sup> Femorofemoralni graftovi su, osim toga, efikasan način rešavanja okluzije kraka ABFB u slučajevima kada se restauracija protoka ne postiže trombektomijom.<sup>87</sup>

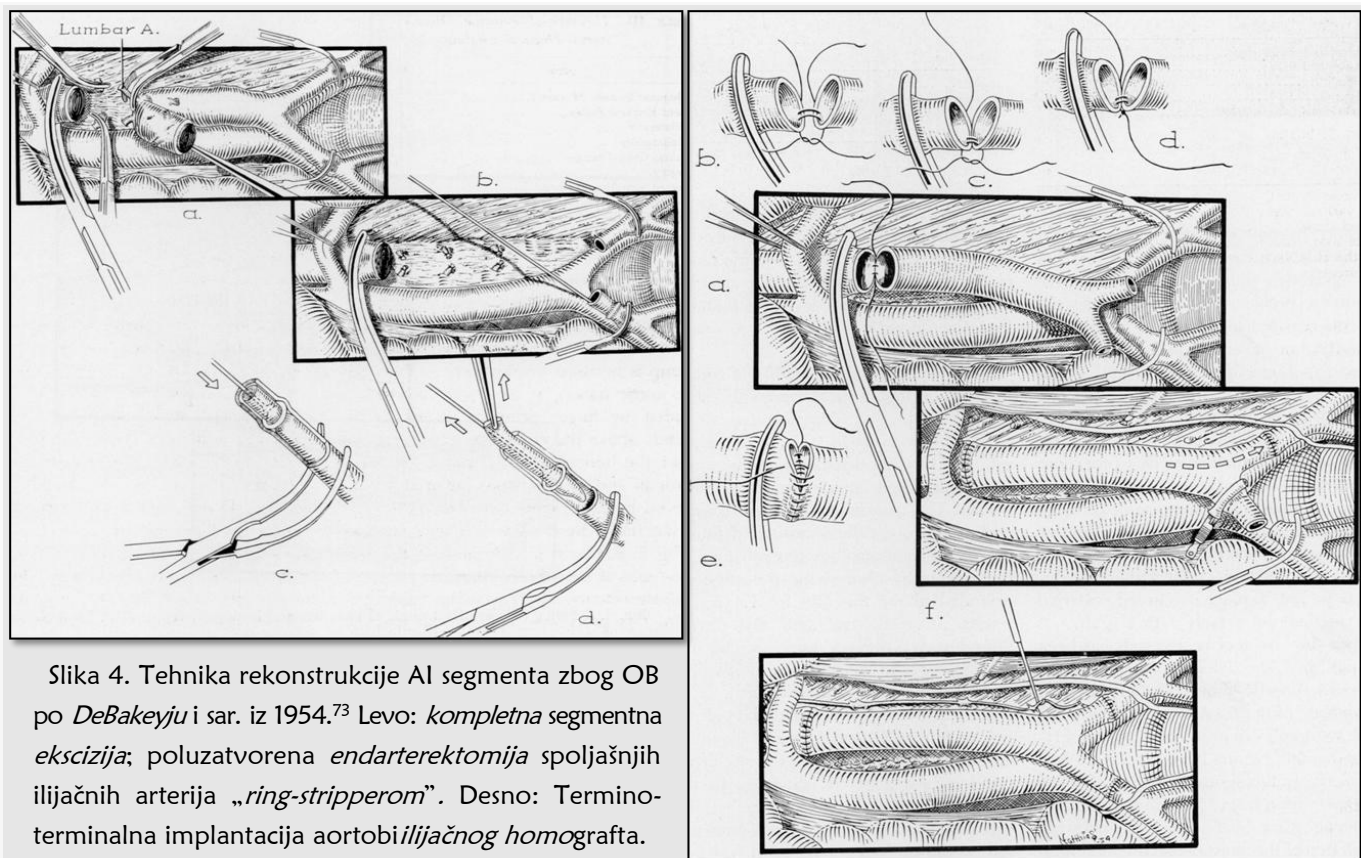
U pregledu 95 članaka objavljenih do 1997. na temu hirurškog lečenja AIOB, konstatovano je da se dugoročna ( $\geq 5$  god.) protočnost ABF graftova kreće od 82% do 92%, femorofemoralnih od 52% do 83%, a aksilobifemoralnih graftova od 45% do 62%.<sup>88</sup> U analizi 26-godišnjeg ličnog iskustva (1976–2002) u hirurškom lečenju 536 pacijenata sa AIOB (355 direktnih [B ili IFB], 181 ekstraanatomska rekonstrukcija [aksilobifemoralni ili femorofemoralni bajpas]), *Hertzer*<sup>85</sup> navodi da su pacijenti lečeni ekstraanatomskim bajpasom bili statistički značajno stariji i bolesniji (respiratorni i renalni komorbiditet), sa češćom zastupljenošću ekstenzivne AIOB (tip III) i većom verovatnoćom prethodnih vaskularnih

rekonstrukcija. Operacioni mortalitet u toj grupi je bio signifikantno veći (8,8%) u odnosu na pacijente podvrgnute ABFB ili IFB (2,3%), a takođe i učestalost rane tromboze grafta (8,8% prema 2,8%) i perioperativnog morbiditeta uopšte (38% prema 26%). Nezavisno od tipa rekonstrukcije, rana tromboza grafta nastupala je značajno češće kod žena. Zbirna stopa dugoročnog preživljavanja iznosila je 64% posle 5 godina i 39% posle 10 god., a bila je visokoznačajno manja posle EAB. Ukupna stopa kasnih komplikacija iznosila je 19% posle direktne i 26% posle ekstraanatomske rekonstrukcije, uključujući tu: infekciju grafta (1,7% prema 3,9%); pseudoaneurizmu femoralne anastomoze (7,9% prema 2,2% [!]); potrebu reoperacije (18% prema 21%), i amputaciju (4,5% prema 8,8%). Učestalost kasne okluzije grafta se visokosignifikantno razlikovala u korist direktne rekonstrukcije (10% prema 20%). Signifikantno lošija stopa dugoročne protočnosti grafta, uopšte uzev (svi tipovi rekonstrukcije), utvrđena je, osim toga, kod pacijenata mlađih od 65 godina. Primarna protočnost rekonstrukcija direktnog tipa (ABFB/IFB) iznosila je 89% posle 5 godina, 82% posle 10, i 74% posle 15 godina.

*Hertzer* i sar.<sup>85</sup> zaključuju da direktna rekonstrukcija kod AIOB daje odličan i dugovečan rezultat, kao retko koji drugi oblik vaskularne rekonstrukcije, a u tretmanu AIOB nesumnjivo bolji rezultat u odnosu na ekstraanatomski bajpas. Konačno, autori konstatuju da – uprkos tome što su EV intervencije preuzele primat u inicijalnom invazivnom tretmanu mnogih pacijenata sa AIOB, a u jednom broju slučajeva uvek ima mesta za ekstraanatomsku rekonstrukciju – direktna rekonstrukcija aortoiliofemoralnog segmenta ostaje dragocena terapijska metoda i u aktuelnoj kliničkoj praksi, i to posebno kod žena i mladih pacijenata oba pola.<sup>85</sup>

**1.2. Aortobifemoralni bajpas** U prisustvu indikacije za invazivno lečenje difuzne AIOB, kod pacijenta sa prihvatljivim operacionim rizikom kao najefikasniji i najdugovečniji metod rekonstrukcije preporučuje se i u savremenoj praksi bajpas sa infrarenalne aorte na femoralne arterije sintetskim „Y” graftom.<sup>42,68</sup> Već dugo etabliran kao referentni standard u takvoj situaciji,<sup>44,89,90</sup> ABFB zbog OB spada još uvek među najčešće izvođene i u taktičko-tehničkom pogledu u najvećoj meri standardizovane rekonstruktivne vaskularne procedure.

U ranoj fazi razvoja rekonstruktivne hirurgije aorte, kao razlozi za izbegavanje preponskog reza i femoralnih arterija kao recipijentnog segmenta (slika 4) navođeni su: 1) visoka učestalost femoralnih anastomotičnih pseudoaneurizmi; 2) utisak da kompresija od strane ingvinalnog ligamenta i fleksioni pokreti u kuku povećavaju rizik tromboze grafta, i 3) neumereno česte *komplikacije preponske rane* i, s tim u vezi, česta pojava rane *infekcije* femoralnog segmenta *grafta*.<sup>91</sup> Poboljšanje šavnog i protetskog materijala i usavršavanje operativne tehnike, uvođenje rutinske perioperativne antibiotske profilakse i, naročito, uvid u značaj koji za dugoročni uspeh rekonstrukcije ima duboka butna arterija,<sup>92</sup> usloveli su, danas opšteprihvaćene, modifikacije operativne tehnike ABFB (slika 5).



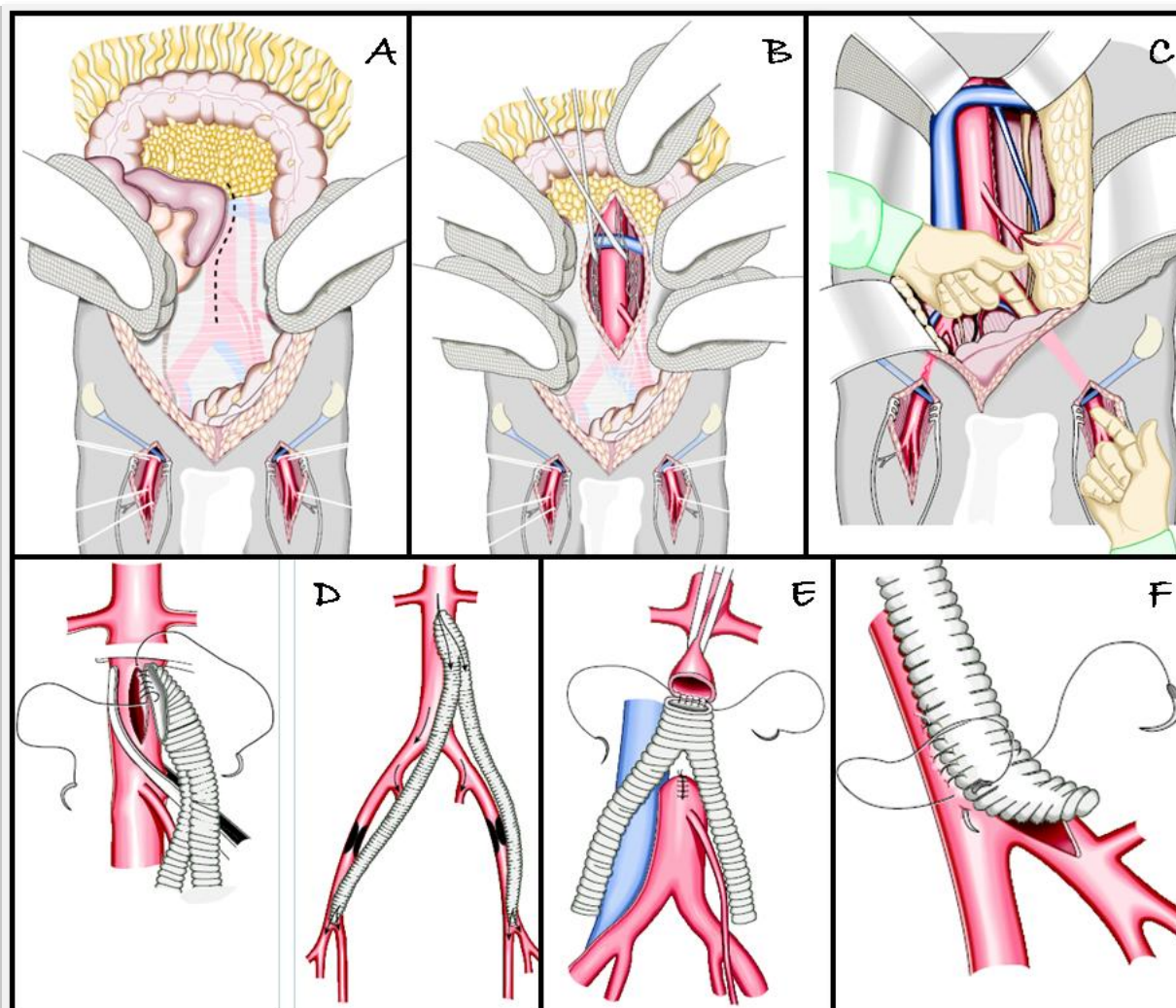
Slika 4. Tehnika rekonstrukcije AI segmenta zbog OB po DeBakeyju i sar. iz 1954.<sup>73</sup> Levo: kompletna segmentna ekscizija; poluzatvorena endarterektomija spoljašnjih ilijačnih arterija „ring-stripperom”. Desno: Termino-terminalna implantacija aortobilijačnog homografta.

**Hirurški pristup** U savremenoj praksi rutinski se koristi *uzdužni rez* za pristup femoralnoj bifurkaciji i *transperitonealni* pristup aortobilijačnom segmentu (slika 5A). Iako nedavno objavljena meta-analiza rezultata literaturnih serija ukazuje na to da je retroperitonealni pristup infrarenalnoj aorti praćen značajno ređom pojavom postoperativnog ileusa i respiratornih komplikacija,<sup>93</sup> većina analiziranih podataka odnosi se na aneurizmatSKU bolest. Kako se to pokazalo već prilikom prve rekonstrukcije abdominalne aorte zbog OB,<sup>18,19</sup> retroperitonealni pristup znatno otežava konstrukciju desne distalne anastomoze i danas primenu nalazi u tretmanu malog broja kompleksnih slučajeva (hemodinamski značajne lezije para-/suprarenalne aorte, udružena visceralna OB, „hostilni abdomen”).<sup>44,68</sup>

**Protetski materijal** Po okončanju kratke, ali za razvoj vaskularne hirurgije veoma podsticajne ere *homograftova*, već od prvih godina primene sintetskog rekonstruktivnog materijala dominantno mesto u izvođenju ABF rekonstrukcija zauzeli su pleteni *dakronski* graftovi (polietilentereftalat, PET)<sup>22,94</sup> – u međuvremenu znatno poboljšanih osobina zahvaljujući nizu praktičnih modifikacija („*crimping*”, impregnacija osnovne tekstilne strukture želatinom ili kolagenom, i dr.). Sa približno istim uspehom, u pogledu protočnosti i učestalosti komplikacija, u savremenoj praksi se za ABFB, pored dakronskih, koriste i proteze od ekspanovanog *politetrafluoroetilena* (ePTFE).<sup>68,95</sup> Sve tri randomizovane komparativne studije dakronskih i ePTFE graftova u ABF poziciji pokazale su odsustvo značajne razlike,<sup>56,57,96</sup> dok su



nalazi retrospektivnih studija oprečni.<sup>44,55,97</sup> Izuzetno, opisana je i upotreba *autologne duboke vene* (bilateralni femoropoplitealni segment) kao primarnog rekonstruktivnog materijala: kod 30 pacijenata mladih od 55 god. sa „prematurnom“ i „virulentnom“ AIOB zabeležena je superiorna 5-god. protočnost femoralne vene u odnosu na dakronsku protezu (100% prema 56%), ali po cenu visoke stope komplikacija, inače svojstvenih „Clagettovoj operaciji“.<sup>98</sup> U tretmanu AIOB, najčešće se upotrebljavaju bifurkacione proteze promera  $16 \times 8$  mm, ređe one dimenzija  $14 \times 7$  mm (obično kod žena sa hipoplastičnim aortoiliofemoralnim segmentom).<sup>44,68</sup>



Slika 5. Standardna operativna tehnika ABF rekonstrukcije (prema *Hoballahu* i sar.<sup>99</sup>): A. Po simultanom preparisanju obe femoralne bifurkacije, uzdužnim rezom, sledi medijana laparotomija i transabdominalni pristup infrarenalnoj aorti. B. Preparisanje segmenta infrarenalne aorte podesnog za proksimalnu anastomozu. C. Kreiranje anatomskih, subingvinalnih tunela za smeštaj krakova „Y“ proteze – tupom, digitalnom tunelizacijom. D. Termino-*lateralni* i E. termino-*terminalni* tip proksimalne, aortne anastomoze. F. Distalna, femoralna anastomoza, sa „profundoplastikom“ (korekcija ostijalne stenozne duboke butne arterije).

**Proksimalna anastomoza** može biti terminoterminalnog (T–T) ili terminolateralnog tipa (T–L, slika 5D i 5E). Nesporne indikacije za T–T anastomozu su: 1) jukstarenalna okluzija aorte, ili 2) udružena aneurizmatična lezija. Neki autori ovu konfiguraciju aortne anastomoze zagovaraju na rutinskoj osnovi, obrazlažući to manjim rizikom distalne embolije, boljom tehničkom kontrolom šava, superiornim hemodinamskim karakteristikama, olakšanom reperitonealizacijom grafta i izolacijom od duodenuma.<sup>44,50</sup> Iako je u nekim radovima nađeno da je ovaj oblik proksimalne anastomoze praćen boljom dugoročnom protočnošću grafta,<sup>53,87,97,100</sup> drugi autori to negiraju,<sup>51,52</sup> a ne postoje komparativne studije randomizovanog tipa.<sup>42,44</sup> S druge strane, neke anatomske situacije favorizuju T–L anastomozu, jer ona omogućava: 1) perfuziju (funkcionalno značajne) donje mezenterične arterije, i 2) perfuziju akcesorne renalne arterije, kao i 3) prezervaciju pelvičnog protoka kod obostrane okluzije spoljašnje ilijačne arterije.<sup>6,44,68,70</sup> Osim toga, kao prednost T–L anastomoze ističe se potencijalno olakšano zbrinjavanje eventualne protetske infekcije, kao i manje dramatična slika akutne ishemijske u slučaju tromboze grafta.<sup>44</sup> Nezavisno od konfiguracije, važan princip je konstrukcija aortne anastomoze što proksimalnije (tj. jukstarenalno), u cilju prevencije komplikacija koje mogu nastati usled (očekivane) progresije bolesti.

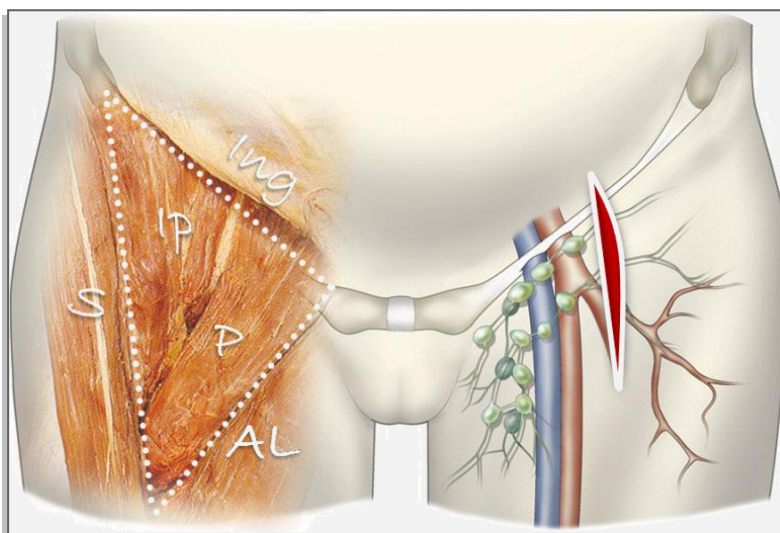
**Distalne anastomoze** su u nekim slučajevima izvodljive sa spoljašnjim ilijačnim arterijama,<sup>101</sup> ali je u rekonstrukcijama AI segmenta zbog OB gotovo uvek poželjnije „spuštanje” grafta na femoralni nivo – gde je recipijentni segment obično pristupačniji i anastomoza tehnički lakša, a moguća je, uz to, korekcija, često udružene, ostijalne stenoze duboke butne arterije, u vidu „profundoplastike” (slika 5F).<sup>44,89</sup> Izuzetak od tog pravila predstavljaju situacije u kojima preparisanje „hostilne” prepone znatno povećava rizik infekcije grafta, pa je racionalnije rekonstrukciju kompletirati intraabdominalno.<sup>44,89</sup> S obzirom na udruženost okluzivne bolesti femoropoplitealnog segmenta kod čak 50–65% pacijenata sa AIOB,<sup>6,8</sup> adekvatan „outflow” preko profunde femoris je od najvećeg praktičnog značaja i doprinosi boljem kliničkom efektu revaskularizacije i dugotrajnijoj protočnosti grafta.<sup>44,50,74,91,92,100,102</sup> Iako u nekim studijama okluzija površne butne arterije nije pokazala negativan uticaj na dugoročnu protočnost grafta,<sup>103,104</sup> nalazi većeg broja radova ukazuju na inferiornu stopu kasne protočnosti ABF rekonstrukcije u prisustvu multisegmentne bolesti.<sup>83,97,105-107</sup>

**Istovremena distalna rekonstrukcija** može doprineti boljem revaskularizacionom efektu, kao i dugotrajnijoj protočnosti ABF grafta.<sup>44,70,97,106,108,109</sup> Duže trajanje kombinovane operacije i veći operacioni stres, međutim, povećavaju rizik operacionog morbiditeta i mortaliteta. Stoga se neki autori zalažu za ograničenu i selektivnu primenu ove strategije (najteži oblici kliničke slike [kategorija 5 i 6 po *Rutherfordu*], difuzno bolesna profunda, i dr.).<sup>44,97,109</sup> Drugi, pak, negiraju veću učestalost komplikacija i zauzimaju liberalniji stav u pogledu udružene distalne rekonstrukcije.<sup>106,108</sup>

**1.3. Komplikacije preponske rane** Činjenica da je u svakodnevnom kliničkom žargonu vezanom za vaskularne rekonstrukcije jedan od najčešće korišćenih termina „prepona” uslovljena je time što je: 1) po samoj distribuciji aterosklerotskih lezija arterija donjih ekstremiteta i logici savremenih rekonstruktivnih procedura – otvorenih, kao i EV i hibridnih – zajednička femoralna arterija i njena bifurkacija najčešće preparisani ili kateterizovani segment vaskularnog sistema;<sup>110</sup> i 2) incizija u ovom predelu notorno sklona komplikacijama i neretko predstavlja izvor frustracije i zabrinutosti za krajnji ishod lečenja.<sup>110,111</sup>

Osnovni razlozi što ingvino-femoralni predeo (slika 6) predstavlja *locus minoris resistentiae* za razvoj komplikacija hirurške rane (femoralne arterijske rekonstrukcije) su: 1) prisustvo endogene kontaminacije, 2) površan položaj femoralnih krvnih sudova, i 3) masno-limfatično pokrovno tkivo.

Vlažna koža, pregibnog preponskog predela pogoduje proliferaciji fiziološke kutane mikroflore i hroničnoj kolonizaciji virulentnijim oportunistima, kao što su *Staphylococcus aureus* (uključujući tu i sojeve rezistentne na meticilin, MRSA) i *Pseudomonas aeruginosa*. To važi naročito za sledeće kategorije pacijenata: oboleli od dijabetesa; dugotrajno hospitalizovani; ekstremno stari; gojazni; pacijenti na hroničnoj hemodijalizi, ili oni na imunosupresivnoj terapiji.



Slika 6. Anatomija **femoralnog trougla**, odnos ingvino-femoralnih limfonoda i limfatika prema femoralnim krvnim sudovima i položaj „lateralnog” uzdužnog reza za hirurški pristup bifurkaciji femoralne arterije (S – *m. sartorius*, Ing – *lig. inguinale*, AL – *m. adductor longus*, Ip – *m. iliopsoas*, P – *m. pectineus*).

Endogenoj kontaminaciji prepone dodatno doprinosi blizina anogenitalnog predela (enterične bakterije). Prilikom postoperativne nege, preponska rana se otežano izoluje i održava suvom, što je izlaže riziku direktne, sekundarne kontaminacije u osetljivom, ranom periodu zarastanja rane i urastanja grafta.<sup>112,113</sup>

Femoralna bifurkacija, odnosno odgovarajući, ekstrakavitarni segment ABF proteze, smešteni su površno i od kože odvojeni samo slojem potkožnog masnog tkiva – slabo prokrvljenog i, stoga, inherentno smanjene sposobnosti zarastanja i slabije otpornosti na bakterijsku kontaminaciju.<sup>110,112</sup> Predeo *Scarpinog* trougla je, uz to, bogat limfnim tkivom, čiji integritet, gotovo neizbežno, biva u izvesnoj meri narušen prilikom izvođenja vaskularne rekonstrukcije,<sup>114</sup> sa posledičnom ekstravazacijom limfe u „perigraftni prostor”.<sup>115</sup> U prisustvu distalne ishemijske nekroze (gangrena, ulkus) limfa je neretko kontaminirana,<sup>116-118</sup> što se smatra jednim od, inače brojnih, faktora rizika infekcije sintetskog vaskularnog grafta (tabela 5).<sup>112,113,119</sup>

| Tabela 5. Faktori rizika infekcije operacione rane i/ili ABF grafta <sup>112,119</sup>  |
|---|
| <b>Preoperativno</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stanja praćena imunosupresijom (duboka starost, malnutricija, dijabetes, malignitet, leukopenija, mijeloproliferativna i autoimuna oboljenja, kortikosteroidna, hemio- ili radioterapija, hronična renalna ili hepatična insuficijencija, šok i dr.)</li> <li>• Dugo trajanje preop. hospitalizacije; kolonizacija (kože/nosne duplje) stafilokokom (naročito MRSA)</li> <li>• Distalna ishemijska lezija (gangrena, ulkus); udružena infekcija (npr. urinarna, respiratorna, kožna i dr.)</li> <li>• Gojaznost, ožiljak ranije rekonstrukcije, periarterijski/-aortni hematoma (posle konvencionalne angiografije)</li> <li>• Izostanak ili neadekvatna primena antibiotske profilakse</li> </ul> |
| <b>Intraoperativno</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hitna operacija; reoperacija</li> <li>• Propust u sterilizaciji instrumenata i materijala ili aseptičnom izvođenju rekonstrukcije</li> <li>! <b>Incizija u predelu prepone (femoralna anastomoza)</b></li> <li>• Udružena distalna rekonstrukcija</li> <li>• Regionalni limfadenitis; kolonizovani/inficirani plak ili parijetalni tromb</li> <li>• Neumereno trajanje operacije (&gt;3–4 h)</li> <li>• Obilno krvarenje i nadoknada masivnom alogenom transfuzijom</li> <li>• Loša operativna tehnika; neiskustvo operatora; akcidentalna lezija viscera</li> <li>• Udružena nevaskularna procedura (gastrointestinalna, bilijarna, genitourinarna)</li> </ul>                                    |
| <b>Postoperativno</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>! <b>Infekcija rane i činioci koji joj doprinose</b> (hematom, limforeja, revizija, neadekvatna nega i dr.)</li> <li>• Ishemija kolona</li> <li>• Dugotrajna postoperativna faza hospitalizacije</li> <li>• Postoperativna nozokomijalna infekcija</li> <li>• Bakteremija u postoperativnom periodu (u bilo kom trenutku, a posebno u ránoj postimplantacionoj fazi)</li> <li>• Erozija intestinalnog trakta</li> <li>• Invazivna infekcija u okolini grafta</li> <li>• Punkcija grafta (u cilju dijagnostičke angiografije ili terapijske intervencije)</li> </ul>  |

Spektar mogućih komplikacija preponske rane je širok i obuhvata: 1) *hemoragijske* (hematom rane, spoljašnje krvarenje), 2) *limfatične* (limfokela, limfokutana fistula), 3) *infektivne* (površna ili duboka infekcija rane), i 4) „mehaničke” komplikacije, tipa *dehiscencije* (obično parcijalna separacija devitalizovanih ivica rane, primarno neinfektivne etiologije). Svi navedeni problemi ometaju i usporavaju zarastanje rane i urastanje grafta, produžavaju i poskupljuju hospitalizaciju, mogu nalagati hiruršku reviziju, neretko se klinički manifestuju tek po otpustu i mogu predstavljati razlog za rehospitalizaciju. Najvažnije od svega, i kada na prvi pogled deluju sasvim benigno, takve komplikacija pogoduju razvoju *protetske infekcije* – putem izlaganja proteze direktnoj kontaminaciji, ili stvaranja „mrtvog prostora” koji pogoduje proliferaciji bakterija i ometa mehanizme tkivnog imuniteta i integracije (inkorporacije) grafta. Procenjuje se da oko dve trećine slučajeva infekcije sintetskog grafta inicijalno nastaje upravo u predelu prepone, a da je i do 50% svih slučajeva posledica direktne kontaminacije protetskog materijala u vezi sa infekcijom preponske rane.<sup>112,113,120</sup> Stoga se hirurška incizija u predelu prepone i bilo koja komplikacija zarastanja, a posebno infekcija operacione rane, svrstavaju među najvažnije faktore rizika infekcije vaskularnog grafta.<sup>110,112,119</sup>

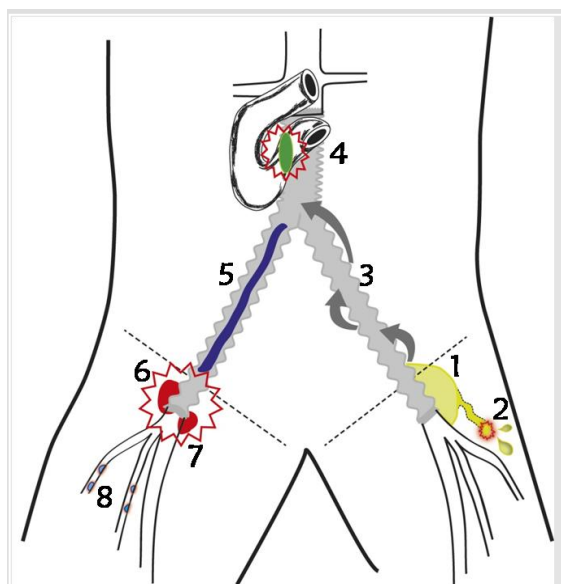
**1.4. Infekcija aortobifemoralnog grafta** Eventualni razvoj infekcije grafta na dramatičan način menja postoperativni tok – kompromituje terapijski rezultat i, štaviše, preta katastrofalnim sekundarnim komplikacijama, u vidu krvarenja, sepse, gubitka ekstremiteta, pa i smrtnog ishoda.<sup>112,121</sup>

**1.4.1. Epidemiologija i etiologija** U literaturi navođena učestalost infekcije infrarenalnog aortnog grafta kreće se od <1% do >3%, u zavisnosti od: 1) perioda na koji se saopštenje odnosi; 2) anatomskog položaja proteze, i 3) trajanja i kvaliteta postoperativnog praćenja.<sup>112,121</sup> Uopšte uzev,

incidencija infekcije aortnog grafta u savremenoj eri je manja u odnosu na rani period razvoja vaskularne hirurgije, zahvaljujući pre svega identifikaciji faktora rizika i rutinskoj primeni

efikasnih mera prevencije. S druge strane, stalno povećanje obima aortnih rekonstrukcija neizbežno

| Lokalizacija                                   | Incidencija (%) |
|--|-----------------|
| Descendentna torakalna/torakoabdominalna aorta | 0,5–1,9         |
| Aorto(bi)ilijačni graft                        | 0,2–1,3         |
| <b>Aorto(bi)femoralni</b>                      | 0,5–3           |
| Aksilo(bi)femoralni                            | 5–8             |
| Femorofemoralni                                | 1,3–3,6         |
| Femoropoplitalni                               | 0,9–4,6         |
| Endovaskularni implantati                      |                 |
| – Aortni stent-graft                           | 0,2–1,2         |
| – Periferni stent                              | <0,1            |



Slika 7. Spektar lokalnih patološko-kliničkih manifestacija infekcije ABF grafta: 1) peri-graftni apsces; 2) perigrift-kutana fistula/sinus; 3) propagacija na telo i kontralateralni krak; 4) graft-enterična fistula; 5) tromboza grafta; 6) anastomotična pseudoaneurizma; 7) krvarenje (akutna dehiscencija anastomoze, rupturirana anastomotična pseudoaneurizma); i 8) distalna septična embolija.

uslovljava porast prevalencije – ukupnog broja slučajeva infekcije aortne proteze u kliničkoj praksi. (Ne)očekivani doprinos tome daju savremene EV rekonstrukcije (tabela 6). Infekciji su podložniji graftovi koji su potpuno ili delimično *ekstrakavitarni*. Faktori rizika su *površan* smeštaj i anastomoza u predelu *prepone*. To ubedljivo ilustruje razlika u stopi infekcije aortobiilijačnih proteza (kompletno intrakavitarnih, implantiranih obično u tretmanu aneurizmatске bolesti, prosečna stopa infekcije oko 0,7%), u odnosu na one ABF tipa (delimično ekstrakavitarna konfiguracija, indicovana obično kod OB, učestalost infekcije ~2%).<sup>112,119,121</sup> Proističe da „eksteriorizacija” grafta iz abdominalne duplje u preponu trostruko povećava rizik infekcije! Preciziranje učestalosti infekcije ABF grafta otežava izrazita vremenska varijabilnost pojave kliničkih manifestacija (slika 7). Mnogi slučajevi su zadugo odloženog („metahronog”) nastupa, pa dijagnoza kasne

infekcije podrazumeva dugoročan i adekvatan postimplantacioni nadzor.

Jedna od empirijski zapaženih razlika između infekcije perifernih arterijskih i aortnih graftova je sklonost prvih ranijem ispoljavanju (u proseku, 7 meseci), dok infekcije aortnih graftova karakteriše znatno duži „latentni” interval (42 meseca prosečno).<sup>121,122</sup> U starijim radovima, većina slučajeva infekcije ABF grafta dijagnostikovana je u ranom postoperativnom periodu, dok se u savremenoj literaturi zapaža prevaga hroničnih infekcija. Takvo stanje je posledica: 1) rutinske antibiotske profilakse, koja redukuje broj ranih infekcija grafta putem smanjenja učestalosti infekcije preponske rane; 2) promena u strukturi uzročnika, sa češćom zastupljenošću niskovirulentih uzročnika, kao što su koagulaza-negativni stafilocoki (KNS); 3) napretka dijagnostike, i 4) stečenog uvida u učešće infekcije u patogenezi komplikacija kao što su tromboza grafta, anastomotična pseudoaneurizma, i graft-enterična fistula.<sup>121-123</sup>

Vremenski interval protekao od trenutka implantacije do pojave kliničkih manifestacija predstavlja jedan od nekoliko osnova za klasifikaciju infekcije grafta (tabela 7). Zbog svoje jednostavnosti, u najširoj upotrebi održala se *Szilagyijeva* klasifikacija, iz 1972.<sup>124</sup>

| Tabela 7. Podele infekcije vaskularnog grafta   |
|---|
| U odnosu na <i>vreme</i> proteklo od implantacije ili revizije do kliničkog ispoljavanja <sup>121</sup>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>rana</i> (akutna) infekcija: &lt;4 meseca</li> <li>• <i>kasna</i> (hronična): ≥4 meseca</li> </ul>  |
| Klasifikacija <b>po Szilagyiju</b> i sar. <sup>124</sup> (rana postimplantaciona infekcija grafta, u vezi sa <b>infekcijom preponske rane</b> )   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• gradus I: <i>površna</i> infekcija operacione rane, sa zahvatanjem <i>derma</i></li> <li>• °II: dublja, <i>supkutana</i> inciziona infekcija (<i>epifascijalna</i>), bez zahvatanja grafta</li> <li>• °III: <i>duboka</i> infekcija rane (<i>supfascijalna</i>) koja zahvata i <i>graft</i> (eksponiran graft u inficiranoj rani, perigraftni apsces rane, infekcija rane sa pseudoaneurizmom anastomoze, anastomotično krvarenje iz inficirane rane)</li> </ul>   |
| Klasifikacija po <i>Samsonu</i> i sar. <sup>125</sup> (grupa I i II: „ <i>minor</i> ”; grupa III, IV i V: „ <i>major</i> ”)   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• grupa I: infekcija derma</li> <li>• g. II: supkutana infekcija</li> <li>• g. III: infekcija tela grafta</li> <li>• g. IV: perianastomotična infekcija, bez sepse i krvarenja</li> <li>• g. V: zahvaćenost anastomoze udružena sa krvarenjem ili/i septičnim stanjem</li> </ul>   |
| <i>Buntova</i> klasifikacija <sup>123</sup>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>P0</i>: infekcija <i>intrakavitarnog</i> grafta (npr. aorto-aortni interponat, aortobilijačni graft, aortni <i>endograft</i>)</li> <li>• <i>P1</i>: infekcija <i>perifernog</i> grafta u užem smislu – koji se u celini pruža <i>ekstrakavitarno</i> (npr. femoropoplitealni, femorofemoralni, aksilofemoralni, karotidosupklavijalni, arteriovenski graft za hemodijalizu)</li> <li>• <i>P2</i>: infekcija ekstrakavitarnog segmenta grafta čije se proksimalno „telo” nalazi intrakavitarno (<i>aortobifemoralni</i>, iliofemoralni, aortokarotidni/-supklavijalni, torakofemoralni)</li> <li>• <i>P3</i>: infekcija „<i>patch</i>”-grafta (karotidnog, femoralnog, ili dr.)</li> </ul>   |
| <i>Bandykovi</i> kriterijumi za dijagnozu infekcije grafta bakterijskim <i>biofilmom</i> (podložne tretmanu <i>in situ</i> ) <sup>122</sup>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>klinički</i>: odloženo manifestovanje, mesecima i godinama po implantaciji; bez sistemskih znakova infekcije (afebrilnost, sterilna hemokultura, normalan ili blago povećan broj leukocita u krvi); „<i>komplikacije urastanja grafta</i>”: graft-kutana fistula, dezinkorporacija grafta, anastomotična pseudoaneurizma</li> <li>• <i>anatomski</i>: inflamacija zida arterije i okolnog tkiva (periarteritis), perigraftni kavum sa tečnom kolekcijom i odsustvom inkorporacije grafta, anastomotična pseudoaneurizma</li> <li>• <i>mikrobiološki</i>: u razmazu perigraftne tečnosti obojenom po Gramu nalaze se najčešće samo leukociti, bez bakterijskih ćelija; sterilna bakterijska kultura perigraftne tečnosti; nalaz kulture eksplantiranog grafta (uz primenu naročite, prilagođene metodologije): KNS, tipično <i>Staphylococcus epidermidis</i></li> </ul> |

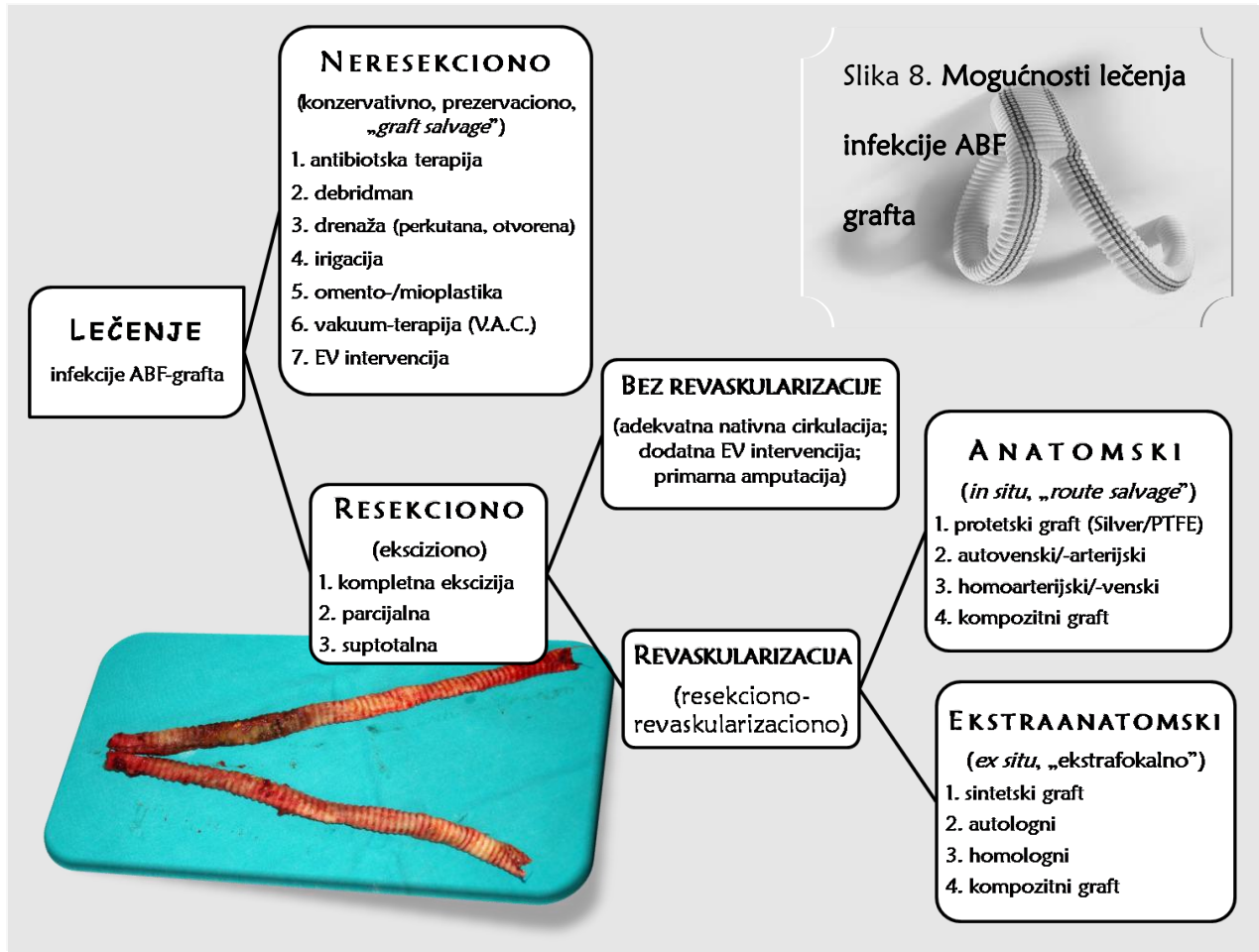
Rutinska antibiotska profilaksa agensima efikasnim protiv gram-pozitivnih bakterija, uvedena 1970-ih, dovela je do ređe pojave ranih infekcija, kao i do promene u strukturi uzročnika – sa češćim nalazom *gram-negativnih* bakterija i KNS, i većom učestalošću *polimikrobne* infekcije. Procenat „sterilnih” kultura je u savremenoj praksi smanjen, zahvaljujući boljem poznavanju karakteristika hroničnih infekcija i prilagođavanju bakteriološke dijagnostike (tabela 8).<sup>112,121,126</sup>

| Uzročnik                           | Zastupljenost (približno, %) | Karakteristike  |
|------------------------------------|------------------------------|---|
| <i>Staphylococcus aureus</i>       | 20–30                        | Većinom infekcije ranog nastupa; naglašeno virulentan; rastući problem rezistencije na antibiotike (MRSA, VRSA)                               |
| <i>Staph. epidermidis</i>          | 10–20                        | Obično kasne infekcije; manja virulencija; otežana identifikacija   |
| Gram-negativne bakterije           | 30–40                        | Generički virulentne, naročito pseudomonas; udružnost sa konkurentnom udaljenom infekcijom i slučajevima GEE/GEF                              |
| Polimikrobna inf.                  | 15–20                        | Često odraz superinfekcije; bakterijski sinergizam može potencirati virulenciju   |
| Neidentifikovan (sterilna kultura) | 5–25                         | Obično u prisustvu KNS; ređe uz primenu specijalne mikrobiološke tehnike; <i>ne isključuje infekciju</i> evidentnu klinički i intraoperativno |
| Gljivice                           | 1–2                          | Kod stanja imunosupresije ili superinfekcije usled antibiotske terapije   |

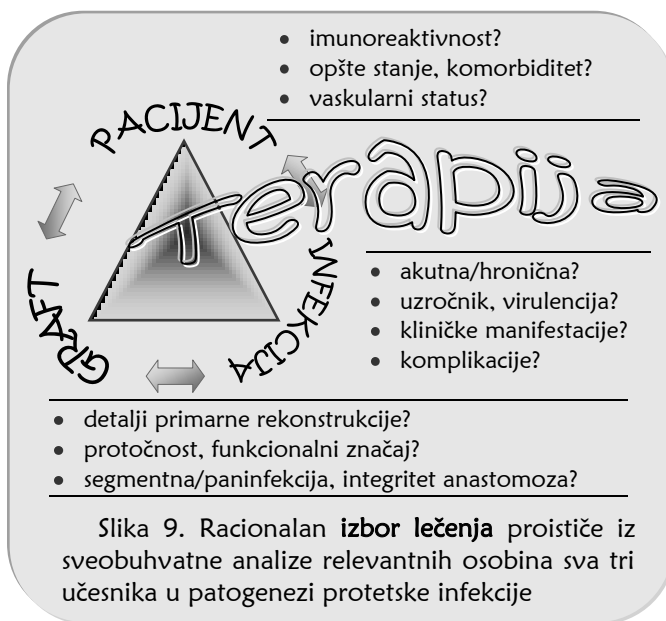
VRSA – vankomicin-rezistentni *S. aureus*, GEE/GEF – graft-enterična erozija/fistula, KNS – koagulaza-negativni stafilokok

Posmatrajući tipičnu zastupljenost uzročnika u odnosu na *položaj grafta* i *klinički tok* infekcije, nameću se sledeća zapažanja: 1) *crevne* bakterije (koliformne enterobakterije, anaerobi) odgovorne su za većinu slučajeva infekcije aortnog grafta u odsustvu incizije u preponi; 2) vodeći patogen *kasne* infekcije ABF grafta je *S. epidermidis*, i 3) *S. aureus* ostaje glavni uzročnik *rane* infekcije ABF grafta.<sup>121,126</sup> Kliničko iskustvo i nalazi jednog broja eksperimentalnih studija daju osnova i za sledeće bakteriološko-kliničke korelacije i uslovne generalizacije – od praktičnog značaja za dijagnozu, kao i za izbor metode hirurškog lečenja infekcije grafta.<sup>121,127,128</sup> *Rane* infekcije se obično manifestuju tokom hospitalizacije ili neposredno po otpustu, zahvataju *ekstrakavitarne* graftove („P1”, „P2”), uzrokovane su *virulentnim* bakterijama, i najčešće nastaju u vezi sa *komplikovanim zarastanjem operacione rane*, u tipičnom slučaju u predelu *prepone*. Protetske infekcije manifestovane *kasno* postoperativno, naročito hronične *femoralne* prezentacije infekcije ABF grafta (graft-kutana fistula, infektivna pseudoaneurizma), često su udružene sa nalazom KNS. „Metahrono” ispoljavanje infekcija tim uzročnicima, koji fiziološki naseljavaju kožu, ali kolonizuju i patološki promenjene arterije, pripisuje se njihovoj slaboj virulenciji, malom lokalnom titru, i zaštiti od imunih mehanizama i antibiotika biofilmom obrazovanim na površini proteze, sa posledičnom hroničnom, zadugo inaparentnom infekcijom, posebnih patoloških i kliničkih karakteristika.<sup>121,122,127,128</sup>

**1.4.2. Lečenje** Spektr raspoloživih metoda lečenja infekcije ABF grafta u savremenoj praksi je relativno širok (Slika 8). Svi navedeni pristupi su primenjivi, pod određenim uslovima. U svetlu stalnog umnožavanja terapijskih modaliteta, kao ključno pitanje nameće se *izbor najprikladnijeg lečenja* u datoj kliničkoj situaciji. Racionalan izbor lečenja podrazumeva *individualizovani* i *holistički* pristup (Slika 9).



Adekvatna procedura je ona koja eliminiše kliničke manifestacije i rizik komplikacija infektivnog procesa, a koju pacijent dobro toleriše. Četiri



klaslična terapijska principa (tabela 9) teoretski su nesporna, ali je njihova praktična primena opterećena brojnim kontroverzama. U odsustvu randomizovanih studija, nedostaje solidna osnova za definisanje jasnih terapijskih smernica. Mali broj hirurga i centara ima dovoljno iskustvo sa svim terapijskim opcijama, pa je upadljiva podela na one koji zagovaraju konvencionalno lečenje – eksplantaciju inficiranog grafta i EAB, i druge, sklonije varijantama prezervacionog tretmana ili supstituciji inficirane proteze *in situ*.<sup>121-123,128,129</sup>



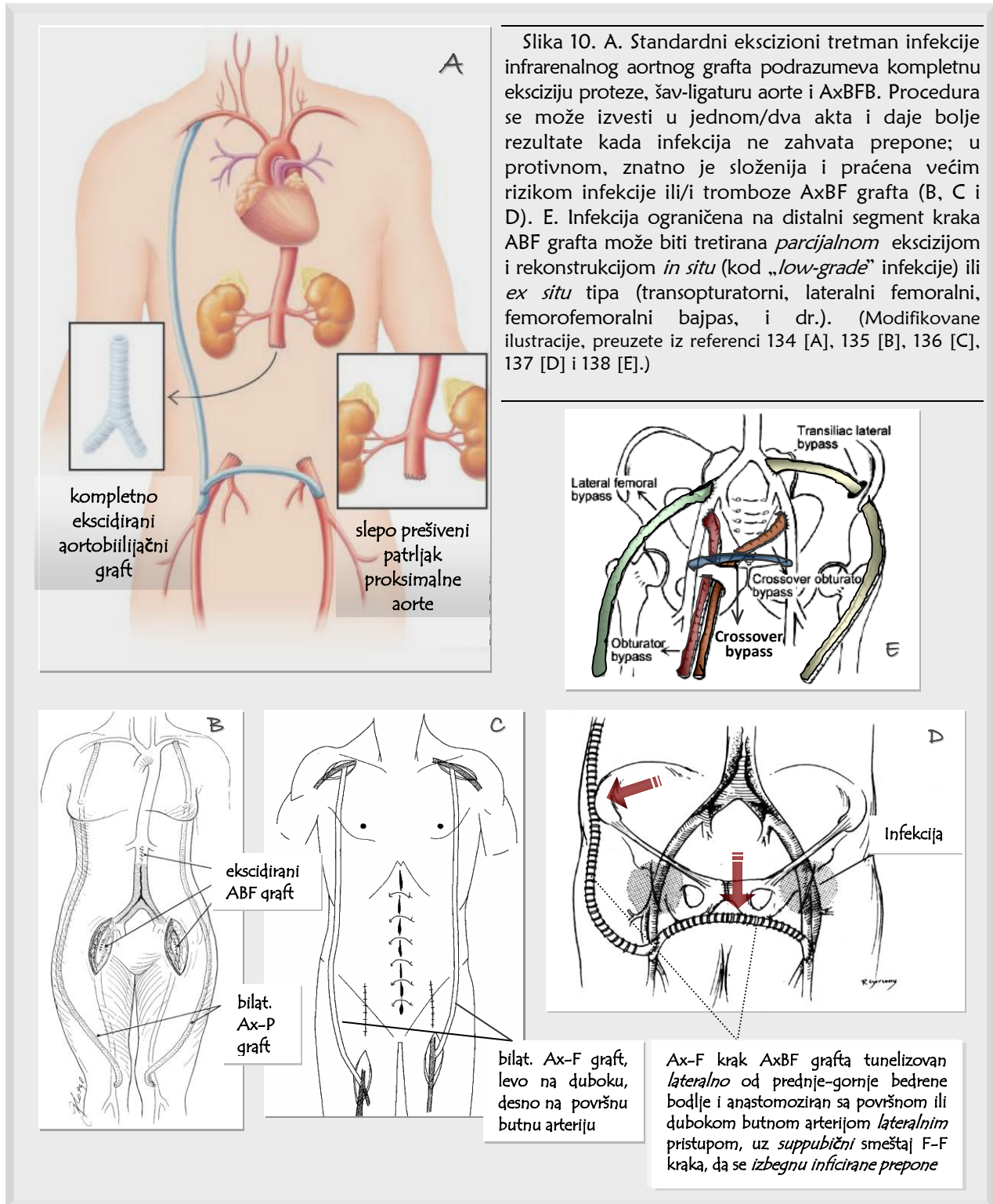
| Tabela 9. Klasični principi lečenja infekcije grafta (po Buntu <sup>123,128</sup> ) |  |
|---|--|
| 1.  | <i>Ekscizija</i> grafta, kao stranog tela koje potencira infekciju                   |
| 2.  | Radikalna <i>debridman</i> , do čiste i vijabilne rane sa potencijalom za zarastanje |
| 3.  | Prezervacija ili restoracija distalne <i>perfuzije</i>                               |
| 4.  | Intenzivna i protrahovana <i>antibiotska</i> terapija, specifična za uzročnik(e)     |

**Neresekciono lečenje** U lečenju manje virulentne i nekomplikovane preponske infekcije kraka ABF grafta, kod imunokompetentnog pacijenta, *konzervativni* pristup (specifična antibiotska terapija, debridman i eventualno pokrivanje mišićnim reznjem i/ili vakuum-tretman) može dati zadovoljavajući rezultat. **Resekcija** inficirane infrarenalne aortne proteze **bez revaskularizacije** izvodljiva je u redim slučajevima hronične tromboze inficiranog grafta sa održanom vijabilnošću donjih ekstremiteta, ili kada se, po resekiji protočnog grafta, nativna cirkulacija pokaže suficijentnom – obično kod pacijenata kod kojih je zbog *okluzivne* bolesti manifestovane *kludikacijom* ABF graft implantiran terminolateralno. Pri tom, izgleda za očuvanje vijabilnosti odgovarajućeg donjeg ekstremiteta povećava prezervacija ili rekonstrukcija femoralne bifurkacije.<sup>130</sup> U nekim slučajevima, revaskularizacioni efekat dodatne EV intervencije može biti dovoljan da se održi kritičan stepen distalne perfuzije i na taj način izbegne potreba hirurške rekonstrukcije, uvek veoma problematične u prisustvu infekcije.<sup>121,128</sup>

**Resekciono-revaskularizaciono lečenje** U situacijama kada je sekundarna rekonstrukcija od kritičnog značaja za spas ekstremiteta, organa ili života pacijenta, otvaraju se sporna pitanja: 1) *načina* revaskularizacije, i 2) pri tome upotrebljenog rekonstruktivnog *materijala*. Racionalan eksciziono-revaskularizacioni tretman infekcije grafta omogućen je uvođenjem koncepta *ekstraanatomskog bajpasa* i praktičnom razradom raznih tehnika tog tipa. „Ekstrafokalna” revaskularizacija, međutim, nije uvek primenjiva i opterećena je, uz to, nizom dodatnih slabosti (tabela 10).<sup>121,128,131,132</sup>

| Tabela 10. Komparativne prednosti i nedostaci <i>ex situ</i> i <i>in situ</i> tehnike i pojedinih <i>in situ</i> graftova |   |   |
|---|---|---|
|   | <i>Dobre strane</i>   | <i>Slabosti</i>   |
| <i>Ex situ</i>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Provereni konvencionalni standard</li> <li>• Moguć poštedni „<i>staging</i>” (izvođenje u 2 op. akta: preliminarni EAB... resekcija inf. proteze)</li> <li>• Teoretski, manji rizik reinfekcije</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obimnija i duža procedura → veći op.stres</li> <li>• Lošija dugoročna protočnost i stopa spasavanja ekstremiteta; event. potreba antikoag. terapije</li> <li>• Problematični „<i>aortic stump</i>” (ruptura, tromboza)</li> </ul>                                |
| <i>In situ</i>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tehnički jednostavnija i brža operacija</li> <li>• Bolja dugoročna protočnost</li> <li>• Izbegavanje „slepog” zatvaranja proks. aorte</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veći rizik (re)infekcije <i>in situ</i> grafta</li> </ul>  |
| <i>Proteza (antimikrobna)</i>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardizovani graft („<i>off-the-shelf</i>”)</li> <li>• Tehnički najjednostavnija operacija</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Najveći rizik reinfekcije</li> <li>• Potreba hronične antibiotske sek. profilakse</li> </ul>   |
| <i>Homologni arterijski graft</i>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podesan za hiruršku manipulaciju, operacija manjeg stepena tehničke složenosti</li> <li>• Relativna otpornost na infekciju</li> <li>• U tretmanu aortozofagealne/-bronhijalne fistule</li> </ul>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nestandardni graft, nije uvek na raspolaganju</li> <li>• Visoka cena (krioprezerviranog) alografta</li> <li>• Sklonost hron. degenerativnim promenama</li> <li>• Neotpornost na virulentnu infekciju</li> </ul>  |
| <i>Autologna duboka vena (femoro-poplitealni segment)</i>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Najveća otpornost na infekciju</li> <li>• Najbolja dugoročna protočnost i stopa spasavanja ekstremiteta</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dugotrajna i tehnički zahtevna operacija</li> <li>• Rizik distalne flebotromboze, „<i>compartment</i>”-sindroma, i hronične venske insuficijencije</li> <li>• Izrazito virulentna infekcija kao relativna kontraindikacija (<i>Cave pseudomonas!</i>)</li> </ul> |

**Aksilobifemoralni bajpas (AxBFB)** daje bolje rezultate kod infekcije kompletno retroperitonealnih graftova, implantiranih obično u tretmanu aneurizmatске bolesti. Kada je infekcijom zahvaćen predeo *prepone* (ABF graft, OB), revaskularizacija tim metodom je znatno složenija (slika 10).<sup>121,122,128,131-138</sup>



U takvoj situaciji, recipijentnim arterijama treba prići *lateralno* od sartorijusa, za anastomozu sa arterijskim segmentom čiji izbor diktiraju ekstenzitet infekcije i distribucija okluzivnih lezija (medijalni ili distalni segment duboke butne, površna butna, ili proksimalna poplitealna arterija, slika 10–B, C i D). Po dezanastomoziranju inficiranog kraka, arterija u preponi se ligira ili rekonstruiše pačem. Rekonstrukciji se daje prednost kada je u cilju prevencije pelvične ishemije poželjan retrogradni protok u karlicu, a time se povećava i kapacitet recipijentnog korita i, teoretski, poboljšava protočnost AxBF grafta. S druge strane, rekonstrukcija arterije u inficiranom polju (za razliku od segmentne ekscizije i proksimalne i distalne ligature) povećava rizik krvarenja, pa se u takvim slučajevima savetuje protektivna *mioplastika* (obično dezinsercijom i medijalnom rotacijom proksimalnog pripoja sartorijusa), lokalna primena „antibiotskih perli” ili/i irigacija rane. Eventualni fistulozni kanal ekscidira se *en bloc* i inficirana prepona obično prepušta sanaciji *per secundam*. Kao efikasna pomoćna mera u takvoj situaciji, koja doprinosi eradikaciji infekcije i podstiče zarastanje rane, potvrdila se u novijoj praksi *terapija negativnim pritiskom* („*vacuum-assisted closure*”).<sup>139,140</sup> U nastojanju da se izbegne kontaminacija/poveća otpornost na infekciju AxBF grafta u prisustvu infekcije u preponi, pribegava se: 1) *bilateralnoj* aksilofemoralnoj/-poplitealnoj rekonstrukciji (uz eventualni *lateralni* pristup poplitealnoj arteriji); 2) *suppubičnoj* ili *transperinealnoj* tunelizaciji femorofemoralnog kraka; ili se 3) izvodi *kompozitna* rekonstrukcija, upotrebom *autolognog* materijala za „*cross-over*” komponentu (direktna ili ožiljačna anastomoza, vena safena, površna butna arterija, femoralna vena). Kao činioci koji pogoršavaju ishod konvencionalnog tretmana utvrđeni su: 1) prisustvo *sistemskih septičnih* manifestacija, 2) *graft-enterična fistula*, 3) *hitna* operacija, 4) *aksilopoplitealna* rekonstrukcija, i 5) zahvaćenost infekcijom predela *prepone*!<sup>121,128,132,136</sup>

**Parcijalna (segmentna) ekscizija**, kao konzervativnija varijanta resekcionog tretmana, predstavlja klasični pristup u lečenju *ograničene* infekcije grafta.<sup>141</sup> Od ključnog značaja za uspeh je korektna procena *ekstenziteta* infekcije, što podrazumeva temeljnu preoperativnu radiološku evaluaciju i beskompromisnu intraoperativnu eksploraciju proksimalnog protetskog segmenta: ukoliko se nađe da je dezinkorporiran i opkoljen tečnošću, treba ga smatrati inficiranim i odustati od manje radikalnog pristupa!<sup>128,142</sup> Parcijalna ekscizija daje bolje rezultate u odsustvu supuracije i kada se kao uzročnik identifikuje *S. epidermidis* ili je bakteriološki nalaz negativan.<sup>121,128,142</sup> Tipičnu situaciju predstavlja unilateralna femoralna infekcija kraka ABF grafta. Kroz ekstra- ili transperitonealnu inciziju, inficirani krak preseče se na proksimalnom, infekcijom nezahvaćenom nivou, centralni kraj grafta ligira i izoluje slojem vijabilnog tkiva, a inficirani segment ekstrahuje transfemoralno. Recipijentna arterija u preponi se ligira ili reparira autolognim pačem. Revaskularizacija, ukoliko je neophodna, obično ima ekstraanatomski karakter. Alternativu, u odabranim slučajevima, predstavlja *in situ* rekonstrukcija. Za sekundarnu revaskularizaciju, bilo *ex situ* ili *in situ* tipa, može se upotrebiti proteza (ePTFE; „srebrna”, „rifampicinska” ili standardna dakronska) ili biološki graft (safenski ili femoralni autovenski; homologni arterijski ili venski). U zavisnosti od konkretnih okolnosti,

kao i od iskustva i sklonosti operatora, EAB inficirane prepone izvodljiv je sa ipsilateralne aksilarne ili kontralateralne femoralne arterije, infrarenalne aorte, ipsi- ili kontralateralne ilijačne arterije, ili sa intaktnog segmenta grafta – *medijalnim* ili *lateralnim* putem – na srednji ili distalni segment profunde femoris, arteriju femoralis superficijalis, supra- ili infragenikularnu poplitealnu arteriju. Dok neki autori preferiraju „lateralni” put (*trans lacunam musculorum*),<sup>143</sup> drugi nalaze da bajpas kroz opturirani otvor karlične kosti (*transopturatori*, „medijalni”) daje bolje rezultate.<sup>144</sup> Kod stabilnog pacijenta bez aktivnog krvarenja, revaskularizacija se obično izvodi u prvoj („čistoj”) fazi jednovremene procedure.<sup>141,144</sup>

**Rekonstrukcija *in situ*** Iako je direktna vaskularna rekonstrukcija u prisustvu infekcije na prvi pogled lišena hirurškog rezona, mnogi autori veruju da je, u odabranim slučajevima, *in situ* supstitucija inficiranog grafta superiorna alternativa ekstraanatomskoj rekonstrukciji.<sup>122,131</sup> Osim u situacijama koje karakteriše objektivna (anatomska) neizvodljivost *ex situ* rekonstrukcije, ne postoje, međutim, jasne indikacije za primenu *in situ* tehnike.<sup>129</sup> Koncept o primenjivosti direktne rekonstrukcije u tretmanu infekcije grafta posebno je razvio *Bandyk*, koji je kliničke kriterijume dopunio bakteriološkim (tabela 7).<sup>121,122</sup> Po *Bandyku*, >50% slučajeva infekcije aortoiliofemoralnog grafta u savremenoj praksi podložno je *in situ* rekonstrukciji.<sup>122</sup> Praktična primenjivost *in situ* rekonstrukcije, međutim, ograničena je nizom faktora. Nalazi više studija ukazuju da direktna autologna rekonstrukcija bolje prolazi kod gram-pozitivne infekcije manjeg stepena virulencije nego u prisustvu virulentne gram-negativne ili polimikrobne flore,<sup>122,127</sup> a naročito limitirajuća je *oskudnost autolognog materijala*, posebno za rekonstrukcije „*inflow*” (aortoiliofemoralnog) segmenta, zbog čega autograftovi često nisu na raspolaganju, nezadovoljavajućeg su kvaliteta ili nedovoljni za kompletnu rekonstrukciju.<sup>121-123,128</sup> Alternative tradicionalnim biološkim graftovima za direktnu rekonstrukciju u kontaminiranom/inficiranom polju (safenska vena, endarterektomisana arterija) predstavljaju autologna *duboka* vena (femoropoplitealni segment)<sup>145</sup> i vaskularni *homograftovi*.<sup>146,147</sup> *Protetski* materijal (antimikrobni dakronski graft, ePTFE) je takođe prihvatljiv pod određenim uslovima.<sup>147,148</sup> Svaki od navedenih graftova ima relativne prednosti i nedostatke (tabela 10) i ne postoje jasne indikacije za njihovu praktičnu primenu. Pored odgovarajuće selekcije pacijenata, uspehu *in situ* rekonstrukcije znatno doprinosi *operativna tehnika*. Posebno se insistira na radikalnom lokalnom debridmanu i „*biološkoj protekciji*” *in situ* grafta – dobro vaskularizovanim, autolognim tkivom (mišić, omentum).<sup>122,128,131</sup> Pored perioperativne, intravenske antibiotske terapije (u trajanju, po raznim navodima, 1–6 nedelja), mnogi autori posle direktne rekonstrukcije, naročito one sintetskim graftom, insistiraju na dugotrajnoj, pa i doživotnoj *sekundarnoj antibiotskoj profilaksi*.<sup>131</sup> Takođe se naglašava potreba pojačanog *postoperativnog nadzora* i povremenog CT „*imaginga*” rekonstruisanog segmenta.<sup>149</sup> Navedeni momenti (selekcioni kriterijumi, izbor grafta, pomoćne tehničke i farmakološke mere), obeležili su pitanje *in situ* rekonstrukcije u poslednjih 20–30 godina, u kom periodu se sve veći broj hirurga i centara odlučivao za ovaj oblik lečenja infekcije ABF proteze, sa rezultatima koji, u najmanju ruku, nisu lošiji od uspešnosti EAB (tabela 11).<sup>121-123</sup>

| Ishod (%)   | Kompletna ekscizija i EAB | ... in situ proteza* | ... in situ homograft | ...in situ FPV |
|-------------|---------------------------|----------------------|-----------------------|----------------|
| Mortalitet  | 11–24                     | 8–28                 | 12–27                 | 7–17           |
| Amputacija  | 5–25                      | <5                   | 7–8                   | 2–5            |
| Reinfekcija | 3–16                      | 10–20                | 10–15                 | 1,5            |
| Protočnost  | 72–89                     | 84–91                | 76–96                 | 83–90          |

EAB – ekstraanatomski bajpas; \*ePTFE ili antimikrobni dakronski graft; FPV –femoropoplitealna (autologna duboka) vena

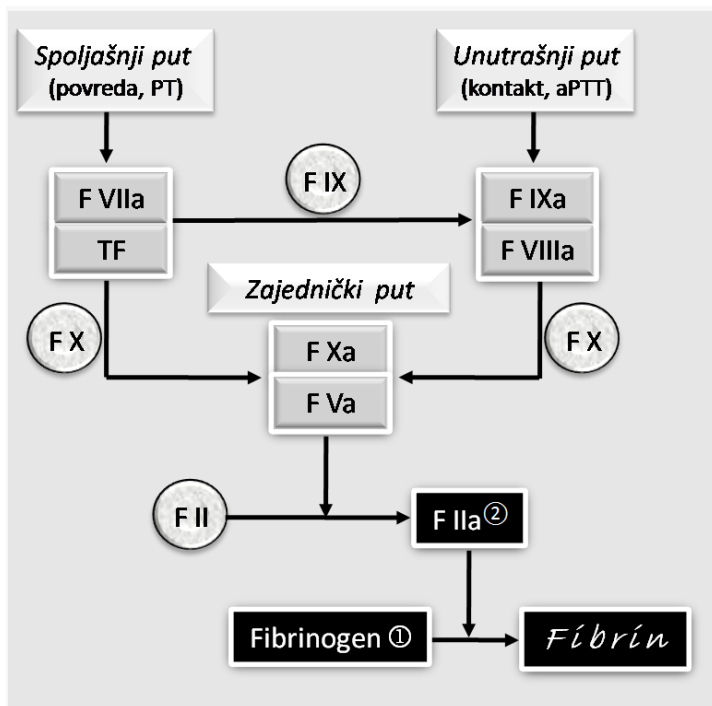
**1.4.3. Prevencija** Od prvih radova o infekciji grafta, sve do najnovijih publikacija,<sup>150</sup> posebno se ističe (i često u samom zaključku rada) značaj *prevencije* (Shaw i Baue: „*The prevention of this complication is the most effective way to manage it.*”<sup>141</sup>). To govori o zahtevnosti lečenja infekcije grafta, i poziva na doslednu primenu punog spektra mera primarne profilakse (tabela 12).

Tabela 12. Mere prevencije infekcije (operacione rane i) ABF grafta<sup>119,151-153</sup>

| Preoperativno  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adekvatna selekcija pacijenata za protetsku rekonstrukciju</li> <li>• Optimizacija opšteg stanja, uključujući nutricionu i imunološki status</li> <li>• Minimalno trajanje preoperativne faze hospitalizacije</li> <li>• Rekonstrukcija u prvih 24 sata ili po isteku 7 dana od invazivne dijagnostičke angiografije</li> <li>• Pravovremeni prekid antikoagulantne/agregacione terapije (prevencija neumerenog i.o. krvarenja i hematoma rane)</li> <li>• Izvođenje operacije, po mogućnosti, na elektivnoj osnovi</li> <li>• Sanacija udruženih infektivnih žarišta pre izvođenja protetske rekonstrukcije</li> <li>• Obavezno tuširanje pacijenta, uz upotrebu sapuna, veče pre operacije</li> <li>• Brijanje ili, bolje, šišanje električnim uređajem („<i>clipping</i>”) kože op. polja <i>neposredno pre operacije</i></li> </ul>   |
| Intraoperativno  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adekvatna antibiotska profilaksa (u pogledu izbora agensa, načina i trajanja primene)</li> <li>• Temeljna antiseptična priprema (dekontaminacija) kože operacionog polja, odgovarajućim preparatom</li> <li>• Izbegavanje, po mogućnosti, incizije u predelu prepone i ožiljka ranije rekonstrukcije</li> <li>• Stroga sterilnost procedure; izbegavanje dodira proteze sa izvorima kontaminacije, naročito kožom pacijenta</li> <li>! Adekvatna <b>operativna tehnika</b> (aseptična i atraumatska: minimalna, oštra disekcija tkiva, umerena upotreba dijatermije, potpuna hemostaza; izbegavanje lezije viscera i tehničkih grešaka koje mogu nalagati reviziju; potpuna izolacija proteze od intestinalnog trakta; rutinska lapaža rane pre zatvaranja, selektivna drenaža i brižljivo, višeslojno zatvaranje)</li> <li>• Neutralizacija heparina po kompletiranju rekonstrukcije (prevencija hematoma rane)</li> <li>• Umereno trajanje operacije</li> <li>• Izbegavanje implantacije sintetskog grafta ili upotreba antimikrobne proteze kod povećanog rizika infekcije</li> <li>• Izbegavanje „polihirurgije” (više udruženih procedura u okviru jedne operacije)</li> <li>• Primena i.o. autotransfuzije (izbegavanje imunosupresivnog efekta heterologne transfuzije)</li> <li>• Izbegavanje perioperativne hipotermije i hipoksije</li> </ul> |
| Postoperativno   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Izbegavanje manipulacija koje mogu provocirati bakteremiju</li> <li>• <i>Lege artis</i> nastavak i prekid primarne antibiotske profilakse (profilaksa &gt;48 h opravdana je u prisustvu ≥2 faktora rizika i u ustanovama sa neumerenom stopom infekcije operacione rane)</li> <li>• Regulacija glikemije i ukupnog metaboličkog statusa, što ranije obnavljanje peroralne ishrane</li> <li>• Eliminacija potencijalnih izvora bakteremije, rana dijagnoza i agresivno lečenje interkurentnih infekcija (urinarna, respiratorna, i dr.) i komplikacija koje graft izlažu riziku kontaminacije (limfatične, ish. kolitis, i dr.)</li> <li>• Organizovani intrahospitalni program sistematskog nadzora i prevencije infektivnih komplikacija</li> <li>• Aseptična nega op. incizija; energičan tretman površne infekcije i drugih komplikacija zarastanja op. rane</li> <li>• Odgovarajuće tempiranje završetka hospitalizacije (ne preuranjeno, ali ni nepotrebno odloženo)</li> <li>• Adekvatan „<i>follow-up</i>” (u pogledu periodičnosti i ukupnog trajanja praćenja, kao i kvaliteta pregleda)</li> <li>• Sekundarna antibiotska profilaksa pre svake invazivne procedure koja može izazvati bakteremiju</li> </ul>  |

Efikasnost svih mera prevencije nije dokazana i mnoge se praktikuju empirijski, intuitivno, i na nestandardizovan način.<sup>119,151-153</sup> Poseban značaj u prevenciji komplikacija operacione rane i protetskog implantata ima operativna tehnika.<sup>119,151,154</sup> Ni tehnički savršeno izvedena procedura ne garantuje, međutim, apsolutnu zaštitu od postoperativnih lokalnih komplikacija, koje se i savremenoj kliničkoj praksi javljaju sa znatnom učestalošću.<sup>155</sup> Otuda potreba stalnog preispitivanja i usavršavanja operativne tehnike. U tehničke modifikacije sa potencijalom redukcije lokalnih komplikacija ABF rekonstrukcije spada, između ostalog, i topikalna primena *fibrinskog „lepka“*.

**1.5. Fibrinski lepak** (*FL*, „*fibrin glue*“, „*fibrin sealant*“, „*fibrin tissue adhesive*“, „*fibrin suture*“) je biološko terapijsko sredstvo koje potpomaže uspostavljanje lokalne *hemostaze* i, osim toga, atraumatski povezuje i/ili pokriva/zatvara ranjave/oštećene tkivne površine (tkivno-*adhezivno* i „*zaptivno*“ dejstvo).<sup>156-159</sup> Biološki aktivna supstanca – *fibrin* – je krajnji proizvod završne faze *koagulacije krvi*<sup>160</sup> (slika 11), a fibrinski koagulum ujedno predstavlja supstrat početne faze *zarastanja rane*.<sup>161,162</sup>

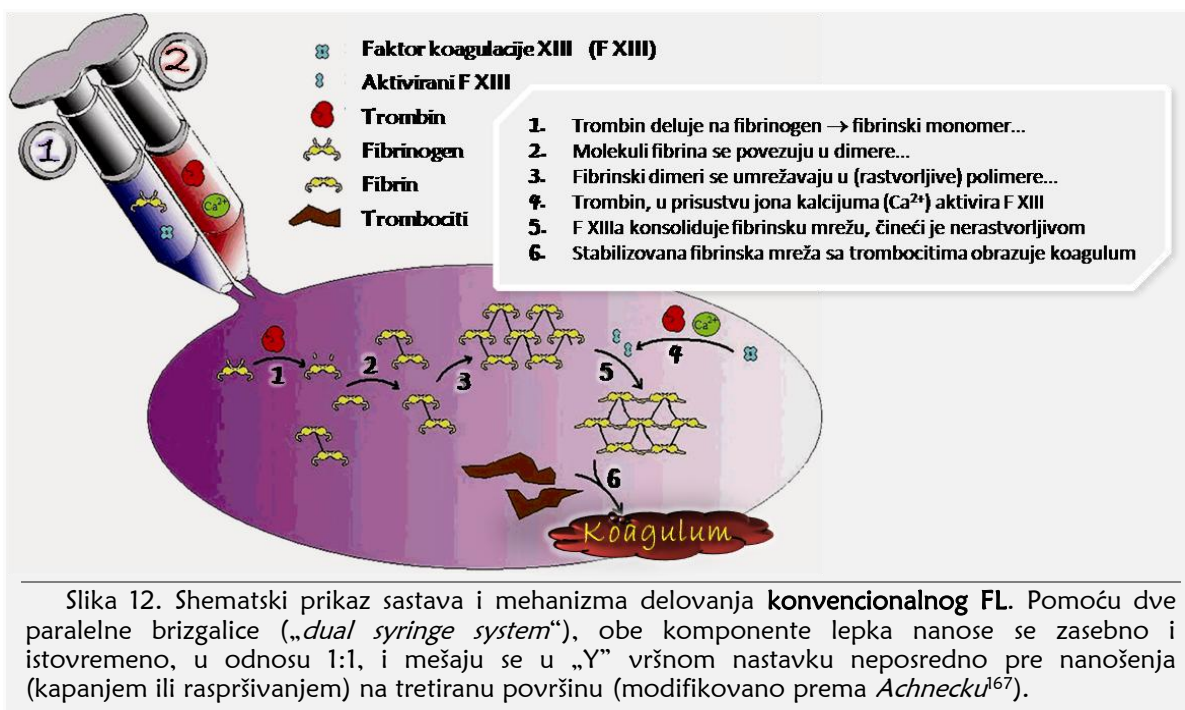


Slika 11. Pojednostavljena shema *koagulacije krvi*. Fibrinski lepak imitira završni korak koagulacione kaskade (*F* – faktor koagulacije, *a* – aktivirani, TF – tkivni faktor, PT – protrombinsko vreme, aPTT – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme, <sup>1</sup>komponenta 1, <sup>2</sup>komponenta 2 fibrinskog lepka).

Konvencionalni FL je, tipično, *dvokomponentni* proizvod (slika 12), komercijalno dostupan u liofilizovanom obliku ili u vidu zamrznutog rastvora: 1) glavni sastojci *komponente 1* su *fibrinogen*, koncentrovan (40–127 mg/ml, zavisno od proizvoda) iz krioprecipitata krvne plazme jednog ili više davalaca („*stored human plasma*“) ili samog pacijenta; *fibronektin* (2–9 mg/ml); i *faktor koagulacije XIII* (10–80 U); 2) *komponenta 2* sadrži *trombin* (4–1000 IU/ml), bovinog („*prva generacija*“ preparata FL) ili humanog porekla (unapređena, „*druga generacija*“), koji se pre upotrebe rekonstituiše u rastvoru *kalcijum-hlorida* (40 mmol CaCl<sub>2</sub>/l). Pored navedenih sastojaka, pojedini preparati FL sadrže i

*antifibrinolitik* (bovini aprotinin [1000–3000 KIU/ml], aminokaproinska ili traneksaminska kiselina).<sup>158,163,164</sup> Na brzinu obrazovanja fibrinskog koaguluma presudno utiče koncentracija trombina, dok su biofizička i biohemijska svojstva FL determinisana prvenstveno sadržajem fibrinogena.<sup>163,165</sup> *Fibrinogen* (faktor

koagulacije I) je glikoprotein krvne plazme molekulske mase ~340 kDa, izgrađen iz 6 simetrično uređenih polipeptidnih lanaca (po 2 alfa, beta i gama) povezanih disulfidnim vezama; molekul fibrinogena se može izraziti formulom  $(\alpha\text{A}\beta\text{B}\gamma)_2$ , gde A i B označavaju fibrinopeptide (Fp) A i B. Odvajanjem FpA i FpB od odgovarajućeg polipeptidnog lanca pod proteolitičkim dejstvom trombina, nastaje fibrinski monomer:  $(\alpha\beta\gamma)_2$ . Monomeri fibrina se spontano međusobno povezuju (polimerizuju), putem slabih vodoničnih veza, u nestabilne, solubilne polimere „fibrina I”. Faktor XIII („stabilizator fibrina”), aktiviran pod uticajem trombina i jona kalcijuma, katalizuje stabilno povezivanje  $\alpha$ -lanaca, kovalentnim vezama („*cross-linking*”), u nerastvorljivi polimer „fibrin II”. Tako konsolidovan, fibrinski ugrušak znatno dobija na jačini („*tensile strength*”), adhezivnosti i otpornosti na fibrinolizu.<sup>163,166</sup>



**1.5.1. Istorijat i savremena klinička primena** Prva upotreba fibrina u kliničkoj praksi zabeležena je pre punog veka (tabela 13), ali je ključni pomak učinjen 1970-ih, zahvaljujući napretku transfuzioloških tehnika. U proizvodnji i kliničkoj primeni FL prednjačile su evropske zemlje, dok je u SAD, zbog rizika virusne infekcije, industrijska proizvodnja fibrinogena iz krvne plazme zabranjena 1978. i prvi komercijalni preparat FL („*Tisseel*”) registrovan od strane „*Food and Drug Administration*” (FDA) tek 1998.<sup>158</sup>

**Prednosti FL**, u odnosu na ostale hemostatske, adhezivne i zaptivne agense (tabela 14), su: 1) *biološki* karakter, koji osigurava netoksičnost i dobru tkivnu podnošljivost (bez zapaljenjske reakcije, nekroze, fibroze); 2) mehanizam delovanja, koji *oponaša fiziološke* procese koagulacije krvi (ne zaviseći, pri tom, od endogenog koagulacionog statusa) i zarastanja rane (tabela 15); i 3) potpuna *resorpcija*, u roku od nekoliko dana do 2 nedelje, u zavisnosti od nivoa lokalne fibrinolitičke aktivnosti, sastava i količine upotrebljenog FL.<sup>158,164,168,169</sup>

| Tabela 13. Istorijat primene fibrinskog lepka u kliničkoj praksi                             |   |
|--|---|
| <i>Autor(i)/mesto, godina</i>  | <i>Komentar</i>   |
| <b>Rani pokušaji</b>   |   |
| Bergel, 1909. <sup>170</sup>   | Zapažen hemostatski efekat pulverizovanog fibrina; upotreba fibrinske emulzije za podsticanje zarastanja rana   |
| Grey, 1915. <sup>171</sup>   | Primena heterolognog fibrina (iz ovčije krvi) kao lokalnog hemostatika u neurohirurgiji (operacije mozga)   |
| Harvey, 1916. <sup>172</sup>   | Fibrinski „patch” kao hemostatsko sredstvo u opštoj hirurgiji (parenhimatozni organi)   |
| 1938.  | Opisana metoda dobijanja prečišćenog trombina <sup>157</sup>  |
| Young i Medawar, 1940. <sup>173</sup>  | Eksperimentalna bešavna anastomoza nerva pomoću FL (fibrinogen+trombin)   |
| Cronkite i sar., 1944. <sup>174</sup>  | Uspešna <i>klinička</i> primena FL za fiksaciju kožnih graftova kod 8 pacijenata  |
| <b>Savremena era</b>   |   |
| Matras i sar., 1972. <sup>175</sup>  | Uspešna eksperimentalna primena krioprecipitata plazme i goveđeg trombina za bešavnu anastomozu perifernog nerva (zečiji model)   |
| Kudema i Matras, 1975. <sup>176</sup>  | Uspešna <i>klinička</i> primena FL za bešavnu anastomozu povređenog perifernog nerva  |
| Spängler, 1976. <sup>177</sup>   | Prva primena u <i>kardiovaskularnoj</i> hirurgiji (lokalni hemostatik i adheziv)  |
| 1982.  | Prvi komercijalno dostupni (i do danas najčešće korišćeni) preparati FL u Evropi: <i>Tissucol™</i> (Immuno, Beč) i <i>Beriplast™</i> (Berhing, Marburg)   |
| Hanover, 1981.   | Prvi međunarodni tematski skup o FL (primena u kardiovaskularnoj hirurgiji)   |
| Beč, 1985.   | Prvi međunarodni simpozijum posvećen primeni FL u hirurgiji uopšte  |
| Schlag G, Redl H (eds). <i>Fibrin Sealant in Operative Medicine</i> . Springer, Berlin 1986. | Prva monografija o primeni FL u hirurgiji (vol. 1–7: opšta i abdominalna hirurgija, oftalmologija, neurohirurgija, otorinolaringologija, plastična, maksilofacijalna i oralna hirurgija, torakalna i kardiovaskularna hirurgija, ortopedija i traumatologija, urologija, ginekologija i akušerstvo) |
| SAD, 1998.   | Prva dozvola od strane FDA za jedan komercijalni preparat FL ( <i>Tisseel™</i> )  |
| Kjaergard, 1998. <sup>178</sup>  | Opis nove metode dobijanja <i>autolognog</i> FL ( <i>Vivostat™</i> ) – u pilot studiji na kardiohirurškim pacijentima (koronarni bajpas)  |

\*

| Tabela 14. Lokalni hemostatici, tkivni adhezivni i zaptivni agensi u savremenoj hirurškoj praksi <sup>164,179-181</sup> |  |
|---|--|
| <i>Klasa, agens</i>   | <i>Komercijalni preparati</i>                                    |
| <b>Lokalni hemostatici</b> (izazivaju ili podstiču koagulaciju krvi na mestu primene)                                   |  |
| <b>Fibrinski lepak</b>  | <i>Tissucol, Tisseel, Beriplast, Evicel, Bolheal...</i>          |
| Oksidisana regenerisana celuloza  | <i>Surgicel</i>  |
| Trombin, goveđi/humani/rekombinantni  | <i>Thrombinar, Thrombin-JMI/Evithrom/Recothrom</i>               |
| Želatin (svinjski ili goveđi) ± trombin   | <i>Gelfoam/Gelfilm, Surgifoam, Surgiflo</i>                      |
| Kolagen, goveđi   | <i>Avitene, Instat, Helitene, Helistat</i>                       |
| Goveđi kolagen + trombin (+ autologna plazma)   | <i>FloSeal, D-Stat, (CoStasis/Vitagel)</i>                       |
| Konjski kolagen + humani fibrinogen i trombin   | <i>TachoComb, TachoSil</i>                                       |
| Polisaharidne kuglice   | <i>Arista AH, Hemostase, Vitasure...</i>                         |
| <b>Tkivni adhezivi</b> (povezivanje i fiksacija tkiva, barijera bakterijskoj kolonizaciji rane)                         |  |
| <b>Fibrinski lepak</b>  | <i>Tissucol, Tisseel, Beriplast, Evicel, Bolheal, Artiss...</i>  |
| Bovini albumin + glutaraldehid  | <i>BioGlue</i>   |
| Cijanoakrilat   | <i>Dermabond, Liquiband, Octylseal, Surgiseal, Histoacryl...</i> |
| <b>Hirurška zaptivna sredstva</b> (mehanička barijera izlasku vazduha ili tečnosti [krv, limfa, likvor, žuč])           |  |
| <b>Fibrinski lepak</b>  | <i>Tissucol, Tisseel, Beriplast, Evicel, Bolheal...</i>          |
| PEG (polietilen glikol) ± humani albumin  | <i>CoSeal, Duraseal, Progel</i>                                  |
| Bovini albumin + glutaraldehid  | <i>BioGlue</i>   |
| Cijanoakrilat   | <i>Omnex</i>   |



Fibrinski lepak se u praksi pokazao koristan kao lokalni hemostatik (i to samo kao dopuna, ne i alternativa konvencionalnim merama)<sup>182,183</sup> i tkivno-adhezivno i zaptivno sredstvo, dok još uvek nepotvrđen potencijal ima kao „nosač” za topikalnu primenu i postepeno lokalno oslobađanje lekova, ćelija, citokina i dr. biološki aktivnih supstanci,<sup>164,179,180,184</sup> i u ulozi stimulatora zarastanja rane<sup>185,186</sup> (tabela 16).

| Tabela 15. Biološka aktivnost pojedinih komponenti fibrinskog lepka <sup>168,185</sup> |  |  |
|--|--|--|
| Komponenta   | Fiziološka uloga   |  |
|  | –u nastanku fibrinskog koaguluma                         | –u zarastanju rane   |
| TROMBIN  | ▪ Katalizator proteolitičke reakcije fibrinogen → fibrin | ▪ Aktivira relevantne receptore  |
| FIBRINOGEN   | ▪ Osnovna gradivna jedinica                              | ▪ Podstiče angiogenezu, adheziju i migraciju ćelija  |
| F XIII   | ▪ Konsolidacija ugruška                                  | ▪ Učvršćuje veze fibronektina sa fibrinom i kolagenom  |
| FIBRONEKTIN  | –  | ▪ <i>Ključni</i> supstrat za vezivanje, migraciju i proliferaciju ćelija tokom obrazovanja granulacionog tkiva |
| ANTIFIBRINOLITIK   | ▪ Sprečava ranu fibrinolizu                              | –  |

Osnovni zahtevi koje bi preparat FL trebalo da ispunjava su: 1) *efikasnost*, 2) *bezbednost*, 3) *praktičnost* postupka pripreme i primene, i 4) *ekonomičnost*, u odnosu na terapijski ili preventivni učinak („*cost-effectiveness*”).<sup>157,167,180</sup> *Neželjene*

*pojave* primene FL opisane su u literaturi (tabela 17), ali su veoma retke i uglavnom vezane za sastojke životinjskog porekla (bovini aprotin, trombin), koji su u savremenim preparatima ređe zastupljeni.<sup>164,187</sup> Podatak o alergiji na pojedine komponente predstavlja jedinu apsolutnu kontraindikaciju za primenu FL.<sup>164</sup>

| Tabela 16. Indikacije za primenu FL u kliničkoj praksi   |
|--|
| ✓ Kontrola krvarenja (lokalni hemostatik*) <sup>179-182</sup>  |
| ✓ Zaptivanje tkivnih površina („ <i>tissue sealing</i> ”) <sup>158,179,180</sup>   |
| ✓ Tkivna adhezija („ <i>tissue gluing</i> ”) <sup>158,179,180</sup>  |
| ? Stimulacija zarastanja rane (FL ± <i>trombocit</i> ) <sup>185,186</sup>  |
| ? Medijum za farmakološki aktivne supstance i ćelije (antibiotici**, faktori rasta, citostatici, lidokain, heparin; endotelne, matične ćelije) <sup>164,188,189</sup>  |
| ? Supstrat za „tkivni inženjering” <sup>164,188</sup>  |
| ✓ Prihvaćene indikacije („ <i>on label</i> ”), ? šire indikacije („ <i>off label</i> ”)<br>*kao komplementarna i adjuvantna mera, posebno kod difuznog, nehirurškog krvarenja i u prisustvu urođene/stečene koagulopatije<br>**Gentamicin, bacitracin/neomicin, cefazolin, vankomicin, i dr. |

Uz primenu efikasnih savremenih tehnika provere na prisustvo virusnih agensa (HIV, virusi hepatitisa B i C, parvovirus B19 [B19V]) i njihove inaktivacije/eliminacije, rizik infekcije je minimalan i

| Tabela 17. Mogući neželjeni efekti primene FL*   |
|--|
| ▪ Prenos virusne <i>infekcije</i> (teoretski rizik, bez dokumentovanih slučajeva prenosa HIV, HBV i HCV u dosadašnjoj praksi) <sup>164,187</sup>   |
| ▪ Imunološka reakcija na bovini <i>trombin</i> <sup>190</sup>  |
| ▪ Preosetljivost na <i>aprotinin</i> (tkđ. protein govedeg porekla) <sup>164</sup>   |
| ▪ Neurotoksičnost <i>traneksaminske kiseline</i> (konvulzije)  |
| ▪ Vazdušna/tromboembolija, diseminovana intravask. koagulacija**   |
| ▪ Patološka lokalna reakcija tkiva (nekroza, fibroza, i dr.)   |
| * <i>zavise od sastava i porekla komponenti: bezbedniji su preparati druge generacije (bez sastojaka životinjskog porekla), a najbezbedniji autoložni</i><br>** <i>kod akcidentalne intravaskularne aplikacije</i> |

praktično se odnosi samo na B19V i prione.<sup>164</sup>

U savremenoj hirurškoj praksi, preparati FL imaju veoma raznovrsnu i rastuću primenu (tabela 18). Većina navedenih indikacija su neformalnog tipa. Primera radi, u SAD komercijalni preparati FL trenutno su zvanično

odobreni od strane FDA – kao lokalno hemostatsko i tkivno-zaptivno sredstvo – u sledećim situacijama: 1) kardiohirurške procedure, 2) povrede slezine, 3) hirurgija jetre, i 4) kod anastomoza kolona.<sup>179-181</sup>

| Tabela 18. Upotreba FL u raznim granama hirurgije u aktuelnoj praksi |   |                      |
|--|---|----------------------|
| Oblast   | Primena   | Reference            |
| ABDOMINALNA HIRURGIJA  | Hemostaza kod krvarenja iz parenhimatoznih organa (jetra, slezina); prezervacija slezine kod traumatskih laceracija, povrede jetre; pojačavanje/zaptivanje gastrojeunalne anastomoze u barijatrijskoj hirurgiji; kod zatvaranja kolostomije; endoskopska hemostaza kod krvarećeg peptičkog ulkusa (alternativa sklerozaciji); kod resekcija pankreasa (prevencija pankreasne fistule), resekcija jetre (hemostaza i prevencija bilijarne fistule); obliteracija hidatidne ciste; tretman postoperativnih gastrointestinalnih fistula; tretman perianalnih fistula, pilonidalnog sinusa; reparacija incizione hernije; fiksacija mrežice kod laparoskopske ingvinalne hemioplastike, laparoskopska biopsija jetre, i dr. | 168,179,191-202      |
| KARDIOHIRURGIJA  | Zaptivanje poroznih graftova (pre pojave impregniranih proteza); topikalni hemostatik, posebno u koronarnoj, „redo,” hirurgiji kongenitalnih mana, i uopšte kod primene KPB; kod disekcije aorte; reparacije septalnog defekta, u tretmanu postinfarktne ruptur komore „bešavnom tehnikom”; u lečenju infektivnog endokardiisa (FL sa <i>antibiotikom</i> ); kod implantacije „ventricular assist device”, transplantacije srca, i dr.  | 158,179,201, 203-210 |
| TORAKALNA HIRURGIJA  | Hemostatsko i zaptivno sredstvo (prevencija/tretman postop. bronhopleuralnih fistula) kod resekcije tumora, lobektomije ili pneumonektomije, pleurodeze, transplantacije pluća i dr.; u torakoskopskom tretmanu spontanog pneumotoraksa, buloznog emfizema, traheozofagealne fistule, i dr.   | 158,179,201,211-213  |
| UROLOGIJA  | Hemostaza kod otvorene parcijalne nefrektomije, povreda bubrega, u hirurgiji mokraćne bešike, kod cirkumcizije, i dr.; pri raznim laparoskopskim tehnikama (parc. nefrektomija, pijeloplastika, ureteralna anastomoza, kolposuspenzija kod stres-inkontinencije, i dr.); kod perkutane nefrolitotomije; u tretmanu vezikalne fistule, retroperitonealne limfokele posle transplantacije bubrega, kod transuretralne resekcije prostate, i dr.   | 157,201,214-217      |
| NEUROHIRURGIJA   | Prevencija i tretman postoperativnih fistula (cerebrospinalne tečnosti) i kapilarnog krvarenja kod resekcije tumora, plastike dure, i dr.; pomoćno sredstvo kod mikrohirurške rekonstrukcije perifernih nerava, reparacije intrakranijalne aneurizme, i dr.   | 158,179,201,218,219  |
| PLASTIČNA I REKONSTRUKTIVNA HIRURGIJA                                | Fiksacija kožnih graftova; tretman opekotina, hroničnih rana, donorskog mesta rekonstruktivnog režnja, i dr.; sklerozacija venske malformacije (lica); estetske procedure (abdominoplastika, „face lift”, rino-/blefaroplastika, mamoplastika, korekcija ožiljka, i dr.)  | 179,201,220-222      |
| ORTOPEDIJA I TRAUMATOLOGIJA  | Hemostaza kod artroplastike kuka/kolena; reparacija Ahilove tetive, meniskusa, osteohondralnih fraktura, i dr.; „fibrin sealant bandage” kod traumatskog arterijskog krvarenja, i dr.   | 164,179,201, 223-226 |
| ONKOLOŠKA HIRURGIJA  | Prevencija/tretman limfatičnih komplikacija kod radikalne disekcije limfonoda (ingvinalnih, cervikalnih, aksilarnih, retroperitonealnih), hemostaza i limfostaza kod radikalne nefrektomije, cistektomije, prostatektomije, mastektomije, i dr.   | 179,201,227-233      |
| ORALNA I MAKSILO-FACIJALNA HIRURGIJA                                 | Ekstrakcija zuba u prisustvu koagulopatije (npr., zbog antikoagulantne terapije); u tretmanu kavernoznog limfangioma, i dr.   | 157,201,234          |
| OTORINOLARINGOLOGIJA   | Kod timpanoplastike, hirurgije srednjeg uva, i dr.  | 157                  |
| OFTALMOLOGIJA  | Lokalno hemostatsko, adhezivno i zaptivno sredstvo u širokom spektru operativnih procedura  | 201,235              |
| ENDOKRINA HIRURGIJA  | Hemostatik kod tireoidektomije  | 236                  |
| GINEKOLOGIJA I AKUŠERSTVO  | Zaptivni agens kod tubalne anastomoze; tretman prevremene ruptur fetalnih membrana posle amniocenteze; pomoćno hemostatsko sredstvo u tretmanu postpartalne hemoragije, i dr.   | 164,168,237          |
| ANESTEZIOLOGIJA  | Tretman spinalne glavobolje   | 238                  |

Uprkos sve širem spektru indikacija i rastućem obimu primene FL, ovu oblast karakterišu neujednačeni rezultati i brojna nerešena pitanja (tabela 19).

| Tabela 19. <i>Pro et contra</i> aktuelne kliničke primene fibrinskog lepka  |  |
|---|--|
| <i>Prednosti i podsticajni činioci</i>  | <i>Nedostaci, nejasna/sporna pitanja</i>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Generičke prednosti u odnosu na ostale topikalne hemostatike/adhezive (biokompatibilnost/-degradibilnost, po osobinama najbliži „idealnom hirurškom lepku“)<sup>167,180</sup></li> <li>✓ Potvrđena klinička efikasnost kao pomoćnog sredstva u uspostavljanju lokalne hemostaze<sup>158,208,239</sup></li> <li>✓ Tehnološki napredak (bezbednije i olakšano dobijanje i primena preparata FL)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>! Oskudnost afirmativne osnove (jasne potvrde efikasnosti, „<i>level 1 evidence</i>“)<sup>157,169,181</sup></li> <li>! Vreme potrebno za pripremu, neretko otežana aplikacija, neefikasnost kod aktivnog arterijskog krvarenja...<sup>157,169</sup></li> <li>? Opravdanost rutinske primene<sup>240</sup></li> <li>? Indikacije za selektivnu upotrebu</li> <li>? Isplativost („<i>cost-effectiveness</i>“)<sup>158,240,241</sup></li> <li>? Realni potencijal stimulacije zarastanja rane/ reparacije tkiva<sup>186,242</sup></li> </ul> |

**1.5.2. Fibrinski lepak u vaskularnoj hirurgiji** U vaskularnoj hirurgiji, FL se primenjuje od 1970-ih, kao: 1) lokalni hemostatik – u situacijama u kojima konvencionalne hirurške tehnike (šav, ligatura, dijatermija) nisu primenjive ili delotvorne<sup>158,181</sup> – efikasan i u prisustvu poremećaja koagulacije (preop. antitrombotična terapija, i.o. heparinizacija, i dr.), 2) zaptivni agens za impregnaciju poroznih proteza,<sup>203,204</sup> 3) supstrat za zasejavanje luminalne površine sintetskog grafta endotelnim ćelijama,<sup>243</sup> 4) „nosač” antimikrobnog agensa u „antibiotskim graftovima”,<sup>244-246</sup> 5) pomoćno sredstvo u *ex situ* lečenju infekcije aortne proteze,<sup>247</sup> 6) embolijski agens,<sup>248-251</sup> 7) protrombotično sredstvo u perkutanom tretmanu postkateterizacione pseudoaneurizme,<sup>253</sup> 8) mera *prevencije komplikacije operacione rane*,<sup>254-257</sup> i dr. Kao što je to slučaj sa drugim hirurškim disciplinama, i u savremenoj vaskularnoj hirurgiji situacije u kojima FL nalazi primenu sve su brojnije i heterogenije (tabela 20).

| Tabela 20. Primena fibrinskog lepka u vaskularnoj hirurgiji  |   |
|--|---|
| <i>Klinička situacija</i>  | <i>Reference</i>                        |
| ▪ Potpora konvencionalnoj hirurškoj hemostazi na vaskularnom šavu/anastomozi – kod karotidne endarterektomije sa „ <i>patchem</i> ” (ePTFE), perifernog arterijskog bajpasa (ePTFE), resekcije AAA (ePTFE/Dacron), implantacije grafta za hemodijalizu (ePTFE) | 249,*258,*259,*260,261-264,*265,266-270 |
| ▪ Zaptivanje („ <i>preclotting</i> ”) poroznih dakronskih graftova (pre uvođenja impregmiranih proteza)  | 203,204,249,271,*272                    |
| ▪ Sredstvo za (antitrombotično) oblaganje i supstrat za zasejavanje luminalne površine vaskularne proteze endotelnim („ <i>endothelial seeding</i> ”) ili ćelijama koštane srži  | *184,243,*273,*274                      |
| ▪ Hemostatik i adheziv kod disekcije aorte   | 208,275                                 |
| ▪ Prevencija komplikacija operacione rane i protetskog implantata  | 254-257,*276                            |
| ▪ Embolizacija ilijačne aneurizme/AAA/rupturirane visceralne aneurizme   | 248-251                                 |
| ▪ Endovaskularni tretman pelvičnih variksa   | 252                                     |
| ▪ Hemostaza posle perkutane arterijske punkcije/kateterizacije   | 277                                     |
| ▪ Injekcioni tretman (sklerozacija) postoperativne limfokele (FL + gentamicin)   | 278                                     |
| ▪ Perkutani tretman postkateterizacione femoralne pseudoaneurizme  | 253                                     |
| ▪ Embolizacija/injekciona „sklerozacija” vaskularne malformacije   | 222,249                                 |
| ▪ Tretman perigrafnog seroma   | 279                                     |
| ▪ Tretman hroničnih ulkusa potkolenice   | 280                                     |
| ▪ Pomoćno sredstvo u konvencionalnom lečenju infekcije infrarenalnog aortnog grafta  | 247                                     |
| ▪ Adjuvans u (endovaskularnom) tretmanu sekundarne aortoenterične fistule  | 281                                     |
| ▪ Medijum za dopremanje i usporeno lokalno oslobađanje biološki aktivnih agensa  | 282                                     |
| ▪ Prevencija/tretman „ <i>endoleaka</i> ” kod/posle EVAR-a   | 283-285                                 |
| ▪ Stimulacija inkorporacije aortne endoproteze   | *286                                    |
| ▪ Privremena hemostaza kod (ratnih)povreda perfifernih arterija  | 167                                     |
| *eksperimentalna studija   |   |

Između ostalog, FL ima ulogu kao pomoćno sredstvo u prevenciji<sup>254-257,276</sup> i lečenju<sup>247,281</sup> infekcije sintetskog vaskularnog grafta. U tom kliničkom kontekstu, smatra se da FL okludira ledirane limfatike i sitne krvne sudove i adhezivnim delovanjem sprečava stvaranje „mrtvog prostora” u tkivu raslojenom hirurškom traumom, dok istovremeno promoviše prirodni proces zarastanja rane. Za sada, međutim, ostaje bez odgovora pitanje opravdanosti rutinske primene FL u svrhu primarne profilakse komplikacija operacione rane i sintetskog vaskularnog grafta, kao i indikacija za eventualnu selektivnu primenu.<sup>240,241</sup>

**1.5.3. Autologni fibrinski lepak „Vivostat” (AFLV)** U savremenoj kliničkoj praksi na raspolaganju su brojni komercijalni preparati FL (tabela 14), međusobno različiti po detaljima sastava, volumenu i karakteristikama finalnog koaguluma, načinu završne pripreme i aplikacije, dostupnosti, ceni i dr. Revolucionarnu novinu u toj oblasti predstavlja razvoj i praktična primena, počev od 1998, sistema „Vivostat”, istoimenog danskog proizvođača.<sup>178,287</sup> Sistem je namenjen za *peroperativnu* pripremu *autolognog* FL ili AFL sa dodatkom (autolognih) *trombocita*, sa svim prednostima koje takav način dobijanja pruža u odnosu na komercijalne preparate dobijene iz homologne krvne plazme i eventualnih animalnih izvora (eliminacija rizika virusne infekcije i imunoloških reakcija) i nestandardizovane „*home-made*” preparate.<sup>164</sup> Zahvaljujući sadržaju trombocitnih faktora rasta, teoretska prednost *AFL obogaćenog trombocitima* je dodatna stimulacija zarastanja rane i urastanja grafta. Osnovna fibrinska komponenta preparata može, osim toga, poslužiti i kao nosač antibiotika, npr. u svrhu protrahovane lokalne antibiotske profilakse kod povećanog rizika infekcije. Za razliku od konvencionalnih preparata FL, koji se tretiraju kao derivati krvne plazme, *Vivostat* se smatra medicinskim uređajem („*medical device*”) i podleže posebnoj regulativi; u Evropi je registrovan 2000, dok je postupak licenciranja u SAD u toku.<sup>164</sup>

Sistem „Vivostat” (slika 13) obuhvata: 1) uređaj za preradu krvi („*processor unit*”); 2) uređaj za topikalnu primenu dobijenog preparata („*aplication unit*”); 3) sterilni set za jednokratnu upotrebu, koji čine: *a*) „priprema posuda” („*preparation unit*”) za uzimanje krvi i izdvajanje fibrina (2 odeljka, kolektorski i reaktorski), *b*) bočica sa antikoagulansom (citat, 20 ml) i fibrinolitikom (traneksaminska kiselina, 100 mg), koji se u pripremni sud unose pre (auto)donacije krvi, i *c*) brizgalica sa kiselim puferskim rastvorom (pH 4), koja se umeće u „grlo” pripreme posude pre njenog stavljanja u procesor, i u kojoj se na kraju postupka nalazi izdvojeni fibrin („fibrinski špic”); i 4) dodatni sterilni set za jednokratnu upotrebu, koji sadrži: *a*) „sprej-olovku”, *b*) brizgalicu sa baznim puferom (pH 10), i *c*) pH papir, za proveru pH-neutralnosti preparata i, time, spremnosti za završno nanošenje na tkivo.

Iz 120 ml venske krvi pacijenta, uzete neposredno pre uvoda ili po uvodu u anesteziju, dobija se za 23 minuta  $5,5 \pm 1$  ml AFL. Postupak je u potpunosti automatizovan i kontrolisan integrisanim mikroprocesorom. U zavisnosti od korišćenog seta (slika 13–C, D), dobija se osnovni fibrinski preparat („*fibrin sealant*”), ili fibrin obogaćen trombocitima („*platelet rich fibrin, PRF*”). Smatra se da fibrin obogaćen trombocitima (PRF) – kao druga, unapređena generacija autolognog koncentrata trombocita

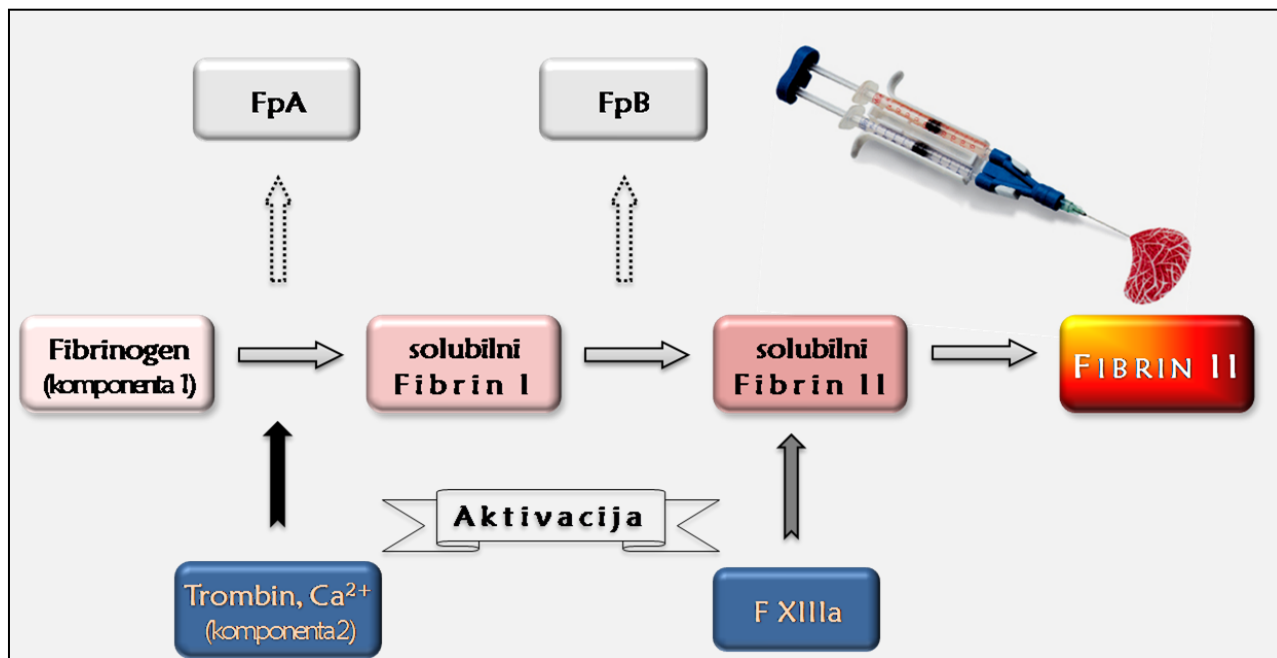
(metoda uvedena 2001) i naslednik „plazme bogate trombocitima”<sup>288</sup> (PRP) – ima pojačano stimulatívno dejstvo na zarastanje rane, zahvaljujući bogatom sadržaju faktora rasta oslobođenih ih  $\alpha$ -granula aktiviranih trombocita (PDGF – trombocitni faktor rasta, TGF- $\beta$  – transformišući faktor rasta beta, PDAF – trombocitni faktor angiogeneze, FGF – fibroblastni faktor rasta, i dr.<sup>257,289</sup>). Primenom PRF moguće je višestruko povećati lokalnu koncentraciju trombocitnih faktora rasta i, teoretski, pospešiti i ubrzati inicijalnu fazu složenog procesa sanacije rane – putem stimulacije neoangiogeneze, proliferacije fibroblasta i sinteze kolagena. Eventualna impregnacija osnovnog preparata AFLV medikamentom (antibiotik i dr.) predstavlja neznatnu tehničku varijaciju, koja podrazumeva poseban dodatak za završnu aplikaciju (slika 13–H).



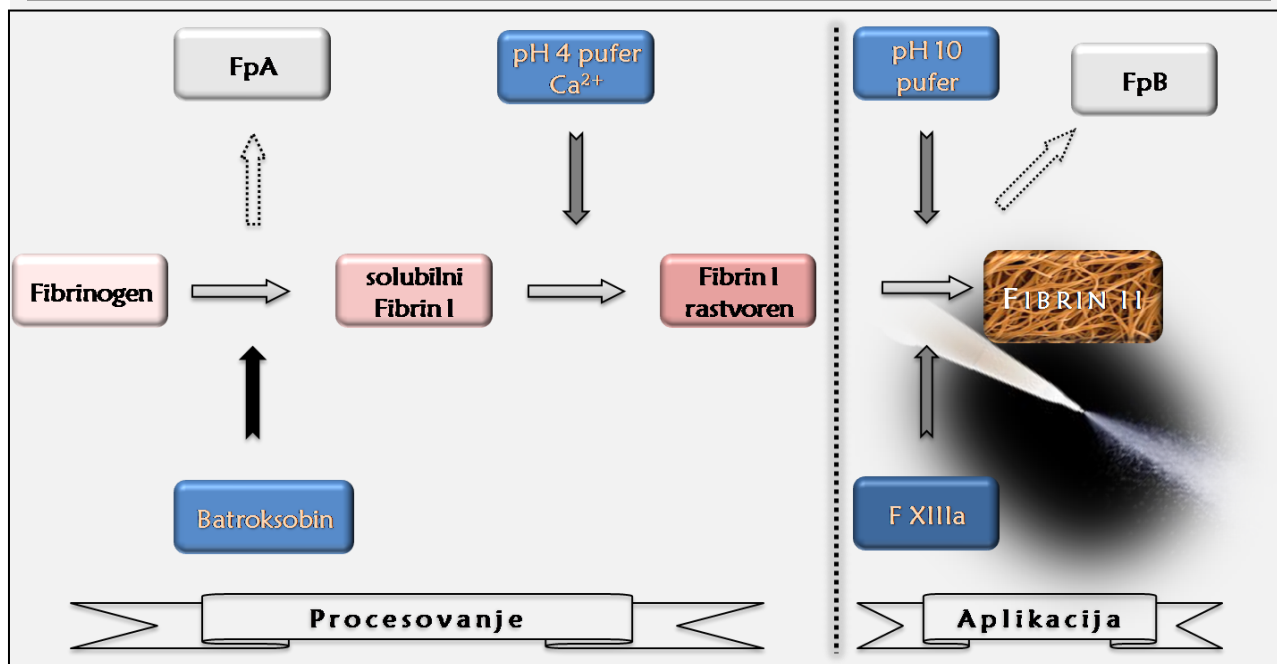
Slika 13. Komponente sistema za intraoperativno dobijanje autolognog fibrinskog lepka *Vivostat*: A. Procesorska, i B. aplikatorska jedinica. C. Set za dobijanje osnovnog preparata (*Vivostat Fibrin Sealant*®). D. Set za dobijanje AFL obogaćenog trombocitima (*Vivostat PRF*®). E. „Preparation unit”. F. Procesorska jedinica u funkciji. G. *Spraypen*®, za nanošenje fibrinskog preparata u ranu putem raspršivanja. H. *Co-delivery*® „foot switch”, namenjen za aplikaciju preparata impregniranog farmakološki aktivnim agensom.

Specifičnosti biotehnoškog postupka koji koristi sistem „*Vivostat*” – u odnosu na tradicionalne preparate FL – prikazane su na slici 14. Umesto trombina, kao katalizator osnovne biohemijske reakcije konverzije fibrinogena u fibrin upotrebljava se *batroksobin* (proteaza prvobitno izolovana iz zmijskog otrova). Druga bitna odlika ove tehnologije je upotreba puferskih rastvora kojima se manipuliše kiselošću sredine i kontroliše završna aktivacija preparata.<sup>164</sup> Doziranje kiselog pufera kontrolisano je ugrađenim sensorima i zavisi od koncentracije fibrinogena u krvi pacijenta, čime se eliminiše individualna varijabilnost u sadržaju fibrinogena u krvi i ujednačava kvalitet završnog preparata. Prema proizvođačkoj specifikaciji, prosečna koncentracija fibrina u AFLV iznosi 17,72 mg/ml.<sup>287</sup> Neposredno pre aplikacije, *fibrin I*, koji je u kiseloj sredini rastvorljiv, dodavanjem baznog pufera u prisustvu  $\text{Ca}^{2+}$  i uz aktivaciju endogenog protrombina u trombin, konvertuje se u nerastvorljivi *fibrin II*. Polimerizacija fibrina II u fibrinski ugrušak i njegova stabilizacija nastupaju prilikom samog nanošenja, u roku od nekoliko sekundi (polimerizacija), odnosno minuta (stabilizacija), što doprinosi intenzivnijoj adherentnosti „*Vivostat*” lepka

za tretiranu tkivnu površinu u odnosu na konvencionalne preparate FL.<sup>165,290-292</sup> Konačni sastojci AFLV su fibrinogen, albumin, F XIII i traneksaminska kiselina, dok trombin i fibronektin izostaju.<sup>164</sup> Završna aplikacija, raspršivanjem pomoću sprej-olovke (slika 13–G), omogućava precizno usmereno i, po potrebi, intermitentno nanošenje – što predstavlja dodatnu praktičnu prednost u odnosu na tradicionalne preparate FL.



Slika 14. Mehanizam nastanka koaguluma kod primene dvokomponentnog, homolognog fibrinskog lepka (*gore*) i kod autolognog fibrinskog lepka *Vivostat* (*dole*; FpA, FpB – fibrinopeptidi A, B).

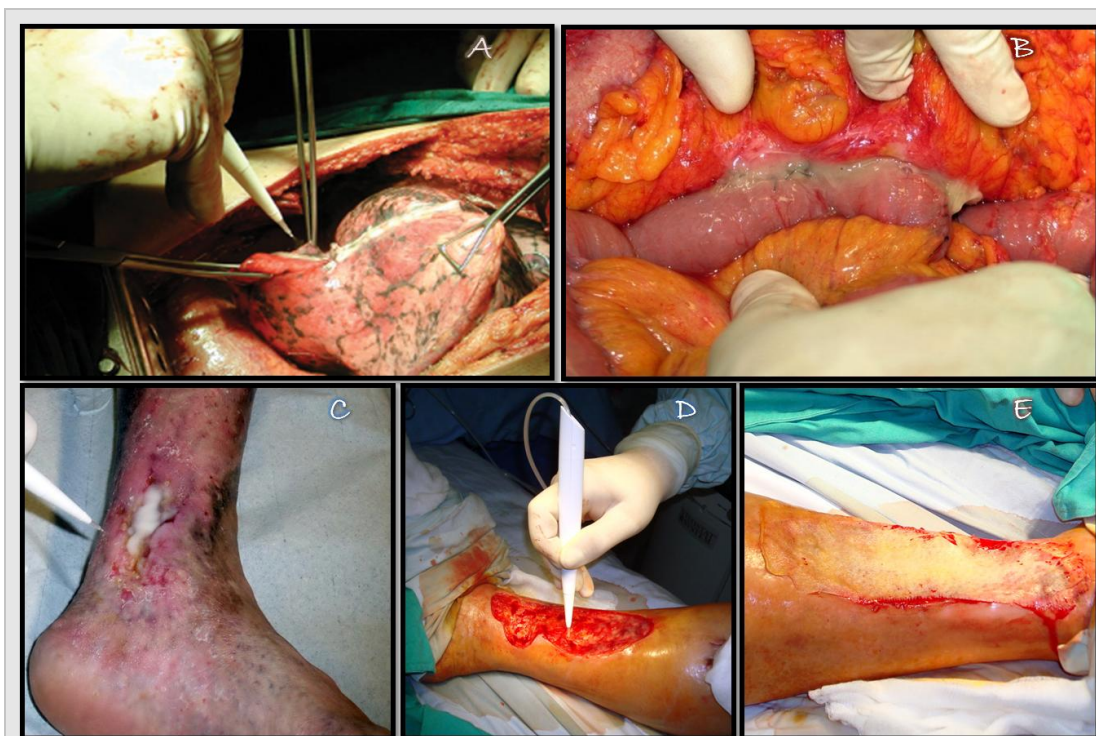


Uspešnost primene AFLV ispitivana je u jednom broju kliničkih studija, od kojih su neke bile i randomizovanog tipa (tabela 21), ali je, s druge strane, većina studija bila sponzorisana od strane proizvođača.

| Tabela 21. Primeri kliničke primene autolognog fibrinskog lepka <i>Vivostat</i> |   |                       |
|---|---|-----------------------|
| <i>Hirurška disciplina</i>  | <i>Klinička situacija</i>   | <i>Reference</i>      |
| Kardiohirurgija   | ▪ Hemostatik u koronarnoj hirurgiji; fiksacija omentalnog režnja u lečenju infekcije sternuma   | 178,293-295           |
| Vaskularna hirurgija  | ▪ Rekonstrukcija TAAA kod Jehovinih svedoka   | 296                   |
| Opšta i abdominalna hirurgija   | ▪ Hemostaza kod raznih otvorenih GI procedura i laparoskopske splenektomije; tretman pilonidalnog sinusa; fiksacija mrežice kod lap. ingv. hernioplastike; tretman incizija kod lap. holecistektomije | 294,*297,298,*299,300 |
| Torakalna hirurgija   | ▪ Zaptivni agens kod lobektomije pluća (prevencija „ <i>air-leaka</i> “)  | *301,*302,*303        |
| Neurohirurgija  | ▪ Prevencija/tretman fistule cerebrospinalnog likvora   | 304                   |
| Plastična i rekonstr. hirurgija   | ▪ Tretman hroničnih rana; tretman donorskog mesta kožnog grafta   | 305,306               |
| Ortopedija  | ▪ Hemostaza kod artroplastike kuka  | 307                   |
| Urologija   | ▪ Hemostatik kod laparoskopske parcijalne nefrektomije  | 308                   |
| Ginekologija i akušerstvo   | ▪ Lokalna hemostaza pri izvođenju raznih ginekoloških procedura   | 294                   |

\*randomizovana studija

Trenutno, formalne indikacije („*on-label use*“) za primenu AFLV su: 1) pomoćno hemostatsko sredstvo kod krvarenja na vaskularnoj anastomozi ili iz parenhimatoznog organa, 2) u prevenciji ili tretmanu („*sealing*“) „*air leak-a*“ (slika 15–A), i 3) prevenciji/tretmanu fistule cerebrospinalnog likvora. Uprkos teoretskom potencijalu, AFLV obogaćen trombocitima za sada nije zvanično odobren kao stimulator zarastanja rana, jer za takvu primenu nedostaju uverljivi dokazi iz kliničke prakse.<sup>186,242</sup>



Slika 15. Klinička primena AFL *Vivostat*: A) prevencija „*air-leaka*“; B) „zaptivanje“ GI anastomoze; C) tretman hronične rane; D, E) fiksacija transplantata kože *sec. Thiersch*.

## 2. HIPOTEZA

Na osnovu pregleda literature i prethodno stečenog, vlastitog kliničkog iskustva, postavljene su sledeće *hipoteze* rada – glavna (1) i sporedne (2, 3):

**1.** Topikalna primena autolognog fibrinskog lepka „*Vivostat*”  *smanjuje učestalost komplikacija preponske rane i protetskog implantata aortobifemoralne rekonstrukcije;*

**2.** Primena AFLV redukuje količinu i trajanje postoperativne drenaže preponske rane ABF rekonstrukcije; i

**3.** Dodatak osnovnom preparatu AFLV trombocita ili gentamicina povećava njegovu profilaktičku efikasnost.



### 3. CILJEVI

Imajući u vidu navedene hipoteze, kao i širi kontekst posmatrane kliničke situacije, za *ciljeve* istraživanja određeni su:

**1. Primarni cilj:** *ispitivanje uspešnosti lokalne primene AFLV u prevenciji komplikacija preponske rane i protetskog implantata aortobifemoralne rekonstrukcije.*

**2. Sekundarni ciljevi:**

- a) ispitivanje uticaja topikalne primene AFLV na postoperativnu *drenažu* preponske rane;
- b) poređenje profilaktičke efikasnosti *tri varijante AFLV*: 1) osnovnog preparata, 2) preparata sa dodatkom autoložnih trombocita, i 3) AFLV impregniranog gentamicinom;
- c) *ekonomska* analiza – isplativosti rutinske primene AFLV u posmatranoj situaciji u svetlu pokazane profilaktičke efikasnosti („*cost-benefit*”);
- d) analiza ukupnih *rezultata ABFB* u lečenju okluzivne bolesti u aktuelnoj kliničkoj praksi,
- e) utvrđivanje opšte i tip-specifične *učestalosti komplikacija* preponske rane ABF rekonstrukcije; analiza kliničkog toka i značaja tih komplikacija, i
- f) identifikacija *faktora rizika* za pojavu komplikacija preponske rane ABF rekonstrukcije.

## 4. PACIJENTI I METODE

*Randomizovana prospektivna, kontrolisana* studija izvedena je u Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije (KVEH KCS) u periodu mart 2011 – maj 2013. Istraživanjem je obuhvaćeno 120 uzastopnih pacijenata podvrgnutih aortobifemoralnoj protetskoj rekonstrukciji zbog okluzivne bolesti aortoilijačnog segmenta.

**4.1. Procena veličine uzorka i selekcija ispitanika** Polazeći od pretpostavljene opšte učestalosti postoperativnih komplikacija preponske rane protetske vaskularne rekonstrukcije od 20% i očekivane redukcije te stope za 50% primenom eksperimentalnog tretmana,<sup>256</sup> izračunato je da je za eventualni nalaz signifikantne razlike – uz standardni nivo statističke značajnosti („alfa”) od 5% i „power” od 80% – potrebno po 108 preponskih rana kao „jedinica posmatranja” u svakoj od dve studijske grupe (eksperimentalnoj i kontrolnoj). Uz uračunato „osipanje” („dropout”) ispitanika od 10%, procenjeno je da bi studijom trebalo obuhvatiti ukupno 120 pacijenata.

**4.1.1. Kriterijumi za uključivanje u studiju:** 1) utvrđena indikacija za elektivni ABFB zbog AIOB, i 2) potpisani „informisani pristanak” pacijenta za učešće u studiji.

**4.1.2. Kriterijumi za isključivanje iz studije:** 1) indikacija za hiruršku rekonstrukciju AI segmenta drugog tipa (neanatomska, unilateralna); 2) hitna operacija; 3) dodatni distalni bajpas u istom operacionom aktu, 4) ožiljak ranije rekonstrukcije u jednoj ili obe prepone, i 5) odbijanje učešća.

**4.2. Preoperativni podaci** Za svakog pojedinog pacijenta uključenog u studiju registrovani su prospektivno standardni demografski podaci i za posmatranu situaciju relevantne kliničke karakteristike:

1. pol;
2. životna dob;
3. indeks telesne mase („*body mass index*”, BMI: težina [kg] / visina [m<sup>2</sup>]);
4. zastupljeni *faktori rizika ateroskleroze*:
  - pušenje (aktivno, u trenutku hospitalizacije ili ako je od prestanka proteklo < 6 meseci),
  - arterijska hipertenzija (ranije dijagnostikovana, terapija antihipertenzivima, ili TA ≥ 140/90 mm Hg),
  - hiperlipidemija (utvrđena dijagnoza ili/i terapija antilipemicima),
  - gojaznost (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), i
  - dijabetes melitus (ranije dijagnostikovano, terapija oralnim hipoglikemicima ili insulinom, ili glikemija ≥ 7 mmol/l);
5. udružena *hronična oboljenja*:

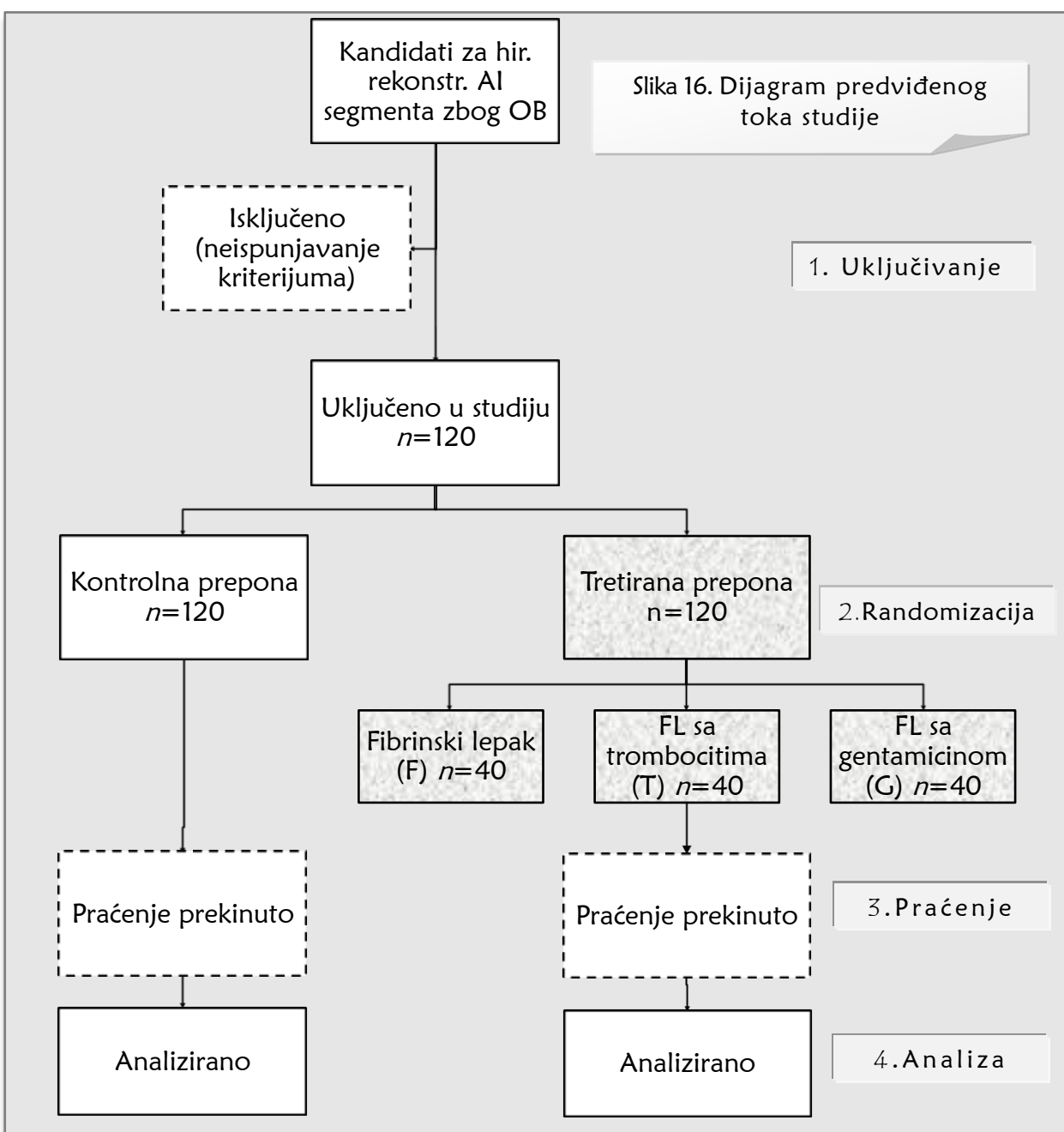
- ishemijska bolest srca (dijagnostikovana angina pectoris, ishemijska kardiomiopatija; novootkriveni EKG-znaci; koronarografska dijagnoza; perkutana interventna ili hirurška revaskularizacija miokarda),
  - cerebrovaskularna bolest (ranija tranzitorna ishemija ili moždani udar, dijagnostikovana hemodinamski značajna karotidna lezija, EV ili hirurška karotidna rekonstrukcija),
  - hronična opstruktivna bolest pluća (ranije utvrđena dijagnoza, hronična bronhodilatatorna terapija, preoperativni spirometrijski nalaz),
  - hronična renalna insuficijencija (serumski kreatinin >135 µmol/l), i
  - eventualna druga stanja koja povećavaju rizik morbiditeta ABF rekonstrukcije;
- 6.** Klinički stadijum AIOB (po *Fontaineu* i *Rutherfordu*); i
- 7.** Patoanatomski tip bolesti (po *Brewsteru*, kao i prema klasifikaciji *TASC II*).

Pored toga, evidentirani su: vrsta preoperativne vaskularne dijagnostike; značajan udruženi patološki nalaz; eventualne preoperativne invazivne terapijske procedure; i trajanje preoperativne faze hospitalizacije.

**4.3. Intraoperativni protokol** Svi pacijenti uključeni u studiju operisani su elektivno, u opštoj endotrahealnoj anesteziji, standardnom operativnom tehnikom ABF rekonstrukcije, od strane šireg hirurškog tima KVEH KCS. Kroz uzdužni preponski rez, preparisane su istovremeno obe femoralne bifurkacije, a potom je transperitonealno pristupano abdominalnoj aorti. Rutinski su primenjivane, u punom obimu i na identičan način, konvencionalne mere prevencije komplikacija (preponske) operacione rane: sistemska perioperativna antibiotska profilaksa (cefazolin, i.v., 3 × 1 g, tokom 24–48 h); temeljna priprema kože operacionog polja standardnim sredstvima (povidon-jod); uzdužni preponski rez, *lateralno* od limfnih čvorova (slika 6); izolacija rane sterilnim kompresama; atraumatsko preparisanje recipijentnog femoralnog segmenta uz prezervaciju ili ligaturu/eksciziju makroskopski lediranih limfatika/limfonoda; upotreba kolagenom impregniranog, pletenog dakronskog grafta; simultana konstrukcija distalnih anastomoza; rutinska neutralizacija heparina po kompletiranju rekonstrukcije, i lavaža rane pre zatvaranja fiziološkim rastvorom (250 ml). Sve preponske rane su drenirane, drenažnim sistemom zatvorenog, sukcionog tipa po Redonu (14 F). Neposredno pre zatvaranja (višeslojno: potkožni sloj produžno, resorptivnim, monofilamentnim šavom; koža transkutano, pojedinačnim, monofilamentnim šavovima), u preponsku ranu randomizovanu za eksperimentalni tretman nanošen je AFLV („*tretirana*” prepona). Druga prepona („*kontrolna*”) zatvarana je istovremeno, u potpunosti standardnom tehnikom, bez primene lepka. Evidentirani su: trajanje operacije; ukupan intraoperativni (i.o.) gubitak krvi (količina krvi aspirirana uređajem za i.o. autotransfuziju); varijanta i količina primenjenog preparata AFLV; i relevantni tehnički detalji rekonstrukcije.

**4.3.1. Postupak randomizacije** Određivanje jedne od dve preponske rane za tretman AFLV vršeno je intraoperativno, neposredno pre zatvaranja preponskih incizija, metodom slučajnog izbora (izvlačenjem jedne od 240 cedulja, obeleženih – po 120 – oznakom „L” [leva], odnosno „D” [desna preponska rana]). Na taj način je:

1. 120, od ukupno 240 posmatranih preponskih rana, činilo eksperimentalnu grupu „tretiranih”, a
2. drugih 120 – grupu kontrolnih, netretiranih preponskih incizija (slika 16).



Istovremeno je, takođe metodom slučajnog izbora (izvlačenjem jedne od 120 cedulja, obeleženih – po 40 – oznakom „F”, „T”, odnosno „G”), određivana *varijanta* korišćenog preparata AFLV:

1. osnovni preparat AFLV (podgrupa „F”,  $n = 40$ );
2. AFLV obogaćen trombocitima (podgrupa „T”,  $n = 40$ ); ili
3. AFLV sa dodatkom antibiotika (gentamicin, 40 mg – podgrupa „G”,  $n = 40$ ).

**4.3.2. Dobijanje i lokalna primena fibrinskog lepka** Fibrinski lepak je dobijan i.o. iz krvi pacijenta, upotrebom medicinskog uređaja „Vivostat” (*Vivostat, Allerød, Danska*). Osnovne komponente i princip rada sistema „Vivostat” opisani su u uvodnom poglavlju (slika 13 i 14). Automatizovanim postupkom, u trajanju do 30 minuta, iz 120 ml venske krvi pacijenta uzete na uvodu u anesteziju dobijano je – u zavisnosti od korišćenog „pripremnog seta” – oko 5–6 ml odgovarajuće varijante AFLV:

- 1) osnovnog preparata (F),
- 2) preparata obogaćenog trombocitima (T), ili 3) AFL impregniranog gentamicinom (G).

Odgovarajući preparat je nanošen u preponsku ranu, randomizacijom određenu za tretman lepkom, pomoću originalnog aplikatora (slika 17): „sprej-olovka” omogućava usmereno i isprekidano raspršivanje, tako da



Slika 17. Nanošenje AFLV pomoću sprej-aplikatora na površinu, prethodno drenirane, preponske rane randomizovane za eksperimentalni tretman.

celokupna tretirana površina (perianastomotični predeo, zidovi rane) bude pokrivena ravnomernim slojem raspršenog fibrinskog rastvora, odnosno koaguluma. Neposredno potom, sledilo je (gore opisano, konvencionalno) zatvaranje preponskih incizija.

**4.4. Postoperativno praćenje** Posebna pažnja u postoperativnom periodu posvećena je zarastanju preponskih operacionih rana. Sve prepone ( $N = 240$ ), one tretirane lepkom ( $n = 120$ ) kao i kontrolne ( $n = 120$ ), brižljivo su nadzirane na:

1. ukupnu količinu i trajanje **drenaže** rane, i
2. eventualnu pojavu lokalne **komplikacije**.

**4.4.1. Drenaža preponskih rana** Registrovano je *trajanje* potrebe za drenažom, mereno brojem dana do ekstrakcije redon-drena, kao i ukupna *količina* sadržaja dreniranog iz rane do tog trenutka. Kriterijum za odstranjenje drena je bila 24-satna drenaža  $\leq 30$  ml.

**4.4.2. Komplikacije preponskih rana** Sve preponske rane su – intrahospitalno i po otpustu, a najmanje do isteka ranog postoperativnog perioda (prvih 30 dana) – praćene na eventualnu pojavu lokalnih komplikacija, uključujući tu:

**1. Hemoragične komplikacije:** akutno krvarenje na dren, spoljašnje krvarenje iz rane ili hematoma rane po odstranjenju drena;

**2. Limfatične komplikacije:** protrahovana drenaža limfatičnog sadržaja na dren; pojava *limfokutane fistule* sa limforejom ili/i *limfokele* po ekstrakciji drena. *Limfna fistula* je definisana kao perzistentna, manje ili više obilna drenaža bistre, bezbojne ili žuto prebojene tečnosti između kožnih šavova ili iz kanala drena i dijagnostikovana je klinički,<sup>256</sup> dok je dijagnoza *limfokele* – kao lokalizovane kolekcija limfe u operacionoj rani ograničene pseudokapsulom – utvrđivana kolor-dupleks-ultrasonografski.<sup>114,309</sup>

**3. Infektivne komplikacije:** mikrobiološki potvrđeni, razni klinički stadijumi infekcije preponske rane po *Szilagyijevoj* podeli<sup>124</sup> – od dermalne (stadijum I), preko supkutane (°II), do eventualne infekcije grafta (*Szilagyj*°III); i

**4. „Mehaničke” komplikacije:** parcijalna *dehiscencija* (devitalizovanih ivica) rane, primarno neinfektivne etiologije (tj. bez kliničkih manifestacija i mikrobiološke potvrde infekcije).

U slučaju pojave neke od navedenih preponskih incizionih komplikacija, evidentirani su detalji vezani za način lečenja (naročito potreba hirurške revizije ili drugog interventnog tretmana), tok i krajnji ishod komplikacije.

U postoperativnom praćenju rana tretiranih AFLV, dodatna pažnja obraćana je na eventualne *neželjene efekte* primene fibrinskog lepka, opisane u uvodnom poglavlju.

**4.4.3. Ostali postoperativni parametri** Pored zarastanja preponskih operacionih rana, kod svih pacijenata u studiji praćen je i ukupan postoperativni tok i beležena pojava operacionih komplikacija bilo koje vrste, kako drugih lokalnih (nevezanih za zarastanje preponskih incizija) tako i komplikacija sistemskog karaktera. Takođe su evidentirani klinički efekat revaskularizacije, ukupno trajanje hospitalizacije i iznos troškova bolničkog lečenja.

**4.4.4. Protokol posthospitalnog praćenja** Redovne ambulantne kontrole, sa obaveznim fizikalnim i, po potrebi, dopunskim ultrazvučnim pregledom, vršene su posle 2 nedelje, odnosno 1, 3 i 6 meseci po okončanju hospitalizacije, a potom šestomesečno. Pacijentima je na otpustu savetovano da se, u slučaju

novonastalih komplikacija, posebno onih vezanih za preponske rane, na vanredni ambulantni pregled jave bez odlaganja. Podaci o konačnom stanju pacijenata za potrebe statističke analize ažurirani su pregledom ambulantnog i hospitalnog elektronskog informacionog sistema, kao i putem telefonskog intervjua sa pacijentima ili članovima porodica, juna 2013.

**4.5. Statistička obrada podataka** Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode i metode za testiranje statističkih hipoteza.

Od deskriptivnih statističkih metoda, primenjene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana), mere varijabiliteta (standardna devijacija) i relativni brojevi (pokazatelji strukture).

Od metoda za testiranje statističkih hipoteza korišćena je jednofaktorska *ANOVA* sa *Tukeyevim post hoc* testom, *Kruskal-Wallisov* test, *Mann-Whitneyjev* U-test, *Studentov t*-test, *Fisherov* test tačne verovatnoće i *hi-kvadrat* test.

Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti od 0,05.

## 5. REZULTATI

**5.1. Preoperativni nalazi** Od 120 pacijenata obuhvaćenih istraživanjem, 98 (81,7%) je bilo muškog, a 22 (18,3%) ženskog pola. Prosečna starost ispitanika je bila  $61,6 \pm 7,9$  godina; najmlađi ispitanik je imao 40, a najstariji 82 godine. Od klasičnih **faktora rizika** ateroskleroze (tabela 22), *pušenje* je bilo zastupljeno kod 111 (92,5%), arterijska *hipertenzija* kod 108 (90,0%), *hiperlipidemija* kod 48 (40,0%), *gojaznost* kod 4 (3,3%), a *dijabetes* kod 32 pacijenta (26,7%). Istovremena zastupljenost 2 ili više aterogenih faktora rizika utvrđena je kod 116 (96,7%) ispitanika. Udružena *ishemijska bolest srca* je

| Faktor rizika/udruženo oboljenje  | n (%)      |
|---|------------|
| Pušenje   | 111 (92,5) |
| Hipertenzija  | 108 (90,0) |
| Hiperlipidemija   | 48 (40,0)  |
| Gojaznost   | 4 (3,3)    |
| Diabetes mellitus   | 32 (26,7)  |
| Ishemijska bolest srca  | 32 (26,7)  |
| Cerebrovaskularna bolest  | 18 (15,0)  |
| Hronična opstruktivna bolest pluća  | 20 (16,7)  |
| Hronična renalna insuficijencija  | 9 (7,5)    |
| Drugo*  | 21 (17,5)  |
| *Ulkusna bolest 17 (14,2%), hr. pankreatitis 2 (1,7%), reumatoidni arteritis 1 (0,8%), ulcerozni kolitis 1 (0,8%) |            |

| Fontaine (stadijum) | Rutherford (kategorija) | n (%)     |
|---------------------|-------------------------|-----------|
| II                  |                         | 42 (35,0) |
| –A                  | 2                       | 3 (2,5)   |
| –B                  | 3                       | 39 (32,5) |
| III                 | 4                       | 54 (45,0) |
| IV                  | 5                       | 24 (20,0) |

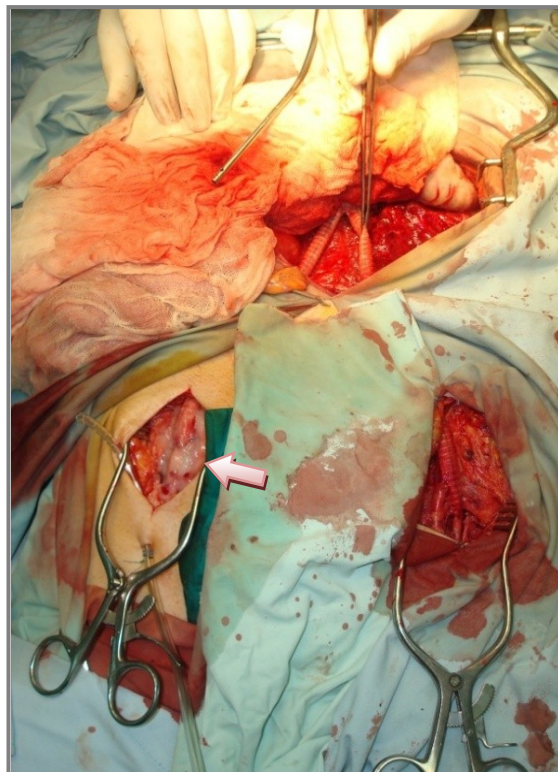
konstatovana kod 32 pacijenta (26,7%), *cerebrovaskularna* bolest kod 18 (15%), *hronična opstruktivna bolest pluća* kod 20 (16,7%), a *hronična bubrežna slabost* kod 9 pacijenata (7,5%). **Indikaciju** za ABFB (tabela 23) predstavljala je *hronična ishemija donjih ekstremiteta neugrožavajućeg, funkcionalnog* karaktera kod 42 pacijenta (35,0%; 3 sa umereno izraženom i 39 sa onesposobljavajućom klaudikacijom), dok je 78 ispitanika (65,0%) imalo simptome i znake *kritične ishemije* (54 bol u miru, 24 gangrenu ili ishemijski ulkus). Preoperativna **dijagnostika** je kod svih pacijenata podrazumevala određivanje pedobrahijalnih indeksa, dupleks-sonografiju arterija vrata i ehokardiografiju. Rutinsko laboratorijsko ispitivanje obuhvatalo je, između ostalog, tromboelastografijaju; pacijenti su operisani tek po normalizaciji ili korekciji eventualno nadenog poremećaja koagulacije. Dijagnostička angiografija je kod 6 pacijenata izvedena kompjuterizovanom tomografijom (5%), a kod 114 (95%) konvencionalnom, invazivnom tehnikom (108 translumbalnih, 6 transfemoralnih punkcija). Angiografija je pokazala **distribuciju lezija** (tabela 24) po (*Brewsterovom*) tipu I

| Brewster                                    | n (%)     |
|---|-----------|
| tip bolesti I                               | 9 (7,5)   |
| –II   | 30 (25,0) |
| –III  | 81 (67,5) |
| TASC II                                     | n (%)     |
| tip lezije A                                | 0         |
| –B  | 0         |
| –C  | 36 (30,0) |
| –D  | 84 (70,0) |
| Posebni oblici                              | n (%)     |
| Okluzija aorte                              | 32 (26,7) |
| – jukstarenalna                             | 19 (15,8) |
| – infrarenalna                              | 13 (10,8) |
| Kombinovana bolest (okluzivnoaneurizmatska) | 11 (9,2)  |
| „small aorta”                               | 3 (2,5)   |



AIOB kod 9 pacijenata (7,5%), tip II kod 30 (25,0%), a tip III bolesti kod 81 pacijenta (67,5%); odnosno, prema klasifikaciji *TASC II*: tip C lezije kod 36 pacijenata (30,0%) i tip D kod 84 pacijenta (70,0%). Hronična kompletna okluzija aorte dijagnostikovana je kod 32 pacijenta (26,7%) – kod 19 jukstarenalno (15,8%), a kod 13 na infrarenalnom nivou (10,8%). U 11 slučajeva nađena je udružena dilatacija ili aneurizma infrarenalne aorte (9,2%), dok su kod 3 pacijentkinje (2,5%) angiografija i intraoperativni nalaz govorili u prilog „sindroma hipoplastične aorte”. U sklopu preoperativnog ispitivanja i pripreme za aortnu rekonstrukciju, 12 (10%) pacijenata podvrgnuto je koronarografiji; kod 2 pacijenta (1,7%) je izvedena revaskularizacija miokarda (1 aortokoronarni bajpas, jedna perkutana koronarna intervencija). Deset karotidnih rekonstrukcija je urađeno kod istog broja bolesnika (8,3%, 8 everzionih endarterektomija, dve rekonstrukcije graftom); kod 3 pacijenta (2,5%) je perkutano dilatirano 5 stenotičnih lezija renalne arterije (obostrano kod 2 pacijenta), a kod jednog je pokušana, bez uspeha, perkutana angioplastika ilijačne arterije. Preoperativnom kompjuterizovanom tomografijom, odnosno i.o. eksploracijom, kod 2 pacijenta (1,7%) je akcidentalno otkrivena udružena maligna neoplastična lezija (pluća, odnosno jetre). Preoperativna faza hospitalizacije trajala je, u proseku,  $3,0 \pm 2,8$  dana (1–18).

**5.2. Operaciona procedura** Sto dvadeset ABF rekonstrukcija u studiji izvedeno je od strane 9 raznih operatora, primenom standardne operativne tehnike, bez znatnijih individualnih odstupanja. Volumen preparata AFLV kojim je pre zatvaranja tretirana jedna od preponskih rana iznosio je  $5,7 \pm 0,5$  ml (5,0–6,5 ml) i bio je dovoljan za potpuno pokrivanje preponske rane



Slika 18. Stanje po kompletiranoj ABF rekonstrukciji, pre zatvaranja operacionih rana: desna preponska incizija je tretirana AFLV (strelica), dok je netretirana leva prepona „kontrolna”.

(slika 18). Vreme potrebno za kompletiranje hirurške procedure iznosilo je  $152,6 \pm 33,1$  minuta (95–250), a srednja vrednost i.o. gubitka krvi je bila  $708,4 \pm 283,0$  ml (200–1800). Aorta je u jednom slučaju (0,8%) klemovana supracelijačno, 6 puta (5,0%) suprarenalno, 5 (4,2%) interrenalno, a u 108 (90%) slučajeva na infrarenalnom nivou. Rekonstrukcija je kod svih pacijenata izvedena pletenom dakronskom protezom impregniranom kolagenom (*InterGard®*, *Intervascular*); 5 puta (4,2%) je upotrebljen graft impregniran srebro-acetatom (*InterGard Silver®*). Implantirano je 113 (94,2%) proteza dimenzija  $16 \times 8$  mm, 6

(5,0%) 14 × 7 mm, i jedna (0,8%) proteza promera 18 × 9 mm. Aortna anastomoza je samo u jednom slučaju bila terminolateralnog tipa (0,8%), a u ostalim terminoterminalna (99,2%). U sklopu ABF rekonstrukcije izvedeno je: a) 138 *profundoplastika*, kod 83 pacijenta (kod 55 bilateralno, 28 unilateralno), odnosno – na 57,5% ukupnog broja femoralnih anastomoza [138/240]); b) 17 *trombektomija* (donorskog segmenta) *aorte* (14,2%, 17/120); c) 11 *femoralnih endarterektomija* (4,6%, 11/240); d) 14 *reimplantacija* (u graft) *donje mezenterične arterije* (11,7%, 14/120); i e) 3 reimplantacije *akcesorne renalne arterije* (2,5%, 3/120). Uz to, kod jednog pacijenta urađena je protetska ingvinalna hernioplastika, a kod jednog biopsija jetre. U daljem toku hospitalizacije, učinjena je nekrektomija gangrenoznog stopala (u operacionoj sali) kod 4 pacijenta (3,3%). Ukupna hospitalizacija je prosečno trajala 12,0 ± 9,1 dana (6–86).

**5.3. Rani rezultati** Podaci o ranom ishodu operacije (≤30 dana) su potpuni za svih 120 pacijenata. U ranom postoperativnom periodu usledila su 3 smrtna ishoda – *operacioni mortalitet* zabeležen u studiji iznosi 2,5%. Klinički uzroci rane postoperativne smrtnosti (obdukcije nisu rađene) su bili: 1) infarkt miokarda, trećeg postoperativnog dana (pod.), 2) globalna ishemija mozga (8. pod.), nastala posle hitne relaparotomije zbog intraabdominalnog krvarenja, i 3) akutni kardiorespiratorni zastoj (18. pod.), kod pacijenta čiji je postoperativni tok bio komplikovan revizijom intraabdominalne rane i egzacerbacijom hronične bubrežne slabosti.

Kod 43 pacijenta registrovan je u prvih mesec dana posle operacije razvoj jedne ili više neletalnih, sistemskih ili/i lokalnih komplikacija (tabela 25), pa ukupan *operacioni morbiditet* iznosi 36,7% (43/117). Među *incizionim* („nevaskularnim“) *lokalnim* komplikacijama,<sup>36</sup> dijagnostikovane su: a) 3 površne infekcije laparotomne rane (jedna po otpustu), sanirane konzervativnim merama; b) jedna dehiscencija abdominalne rane, zbrinuta resuturum; i c) 35 slučajeva komplikacije *preponske* rane, koji se detaljno razmatraju u daljem tekstu.

| Tabela 25. Operacioni morbiditet*   |                  |
|---|------------------|
| Tip komplikacije  | n (%)            |
| <i>Exitus letalis</i>   | 3 (2,5)          |
| <b>Sistemske komplikacije</b>   |                  |
| Kardijalne  | 2 (1,7)          |
| Respiratorne  | 1 (0,8)          |
| Neurološke  | 1 (0,8)          |
| Gastrointestinalne  | 5 (4,2)          |
| Renalne   | 3 (2,5)          |
| Infektivne  | 1 (0,8)          |
| Hematološke   | 1 (0,8)          |
| <b>Ukupni sistemski morbiditet</b>  | <b>14 (11,7)</b> |
| <b>Lokalne nevaskularne komplikacije</b>  |                  |
| Infekcija laparotomne rane  | 3 (2,6)          |
| Dehiscencija laparotomne rane   | 1 (0,8)          |
| Komplikacija preponske rane   |                  |
| – pacijenata  | 29 (24,8)        |
| – preponskih rana   | 35 (15,0)        |
| <b>Lokalne vaskularne komplikacije</b>  |                  |
| Hemoragične   | 6 (5,1)          |
| Trombotične   | 7 (6,0)          |
| <b>Ukupni lokalni morbiditet<sup>†</sup></b>  | <b>40 (34,2)</b> |
| <b>Ukupni morbiditet<sup>‡</sup></b>  | <b>43 (36,7)</b> |
| * po <i>Rutherfordu</i> <sup>36</sup> (komplikacije koje su produžavale hospitalizaciju ili/i nalagale intenzivno ili hirurško lečenje) |                  |
| <sup>†</sup> broj pacijenata sa min. jednom lokalnom komplikacijom  |                  |
| <sup>‡</sup> broj pacijenata sa najmanje jednom ranom postop. komplikacijom, bilo kog tipa  |                  |

Kod 6 pacijenata je, pod sumnjom na intraabdominalno krvarenje (na osnovu kliničkih i laboratorijskih znakova, a u 2 slučaja i na osnovu nalaza kompjuterizovane tomografije), hitno revidiran retroperitoneum (nultog ili prvog pod.): u 2 slučaja nije nađen hirurški razlog krvarenja, dok je u ostalim hemostaza uspostavljena hirurškim merama, uključujući jednu splenektomiju. U predelu *preponskih* rana, nisu zabeležene hemoragične komplikacije. *Tromboza grafta* u prvih 30 dana nastupila je kod 6 pacijenata (5,1%), i to tromboza samo jednog kraka kod 5, a akutna okluzija grafta u celini kod jednog pacijenta (ukupno 7 tromboziranih krakova). U svim takvim slučajevima, „sekundarna” protočnost grafta uspešno je uspostavljena hitnom transfemoralnom trombektomijom (obostranom kod jednog pacijenta), udruženom u 3 slučaja sa distalnom elongacijom kraka. Kod sedmog pacijenta sa ranom trombotičnom komplikacijom, kontrolnom angiografijom je, kao razlog nezadovoljavajućeg revaskularizacionog efekta uprkos protočnosti grafta, nađena tromboza duboke butne arterije; protočnost grafta je „asistirana” korektivnom procedurom u vidu trombektomija profunde i distalne elongacije kraka. Rana *primarna protočnost* ABF grafta zabeležena u studiji iznosi 94,0% (110/117), „asistirana primarna protočnost”<sup>36</sup> 94,9% (111/117), a rana *sekundarna protočnost* 100% (117/117). U perioperativnom periodu nije urađena nijedna „velika” amputacija (iznad nivoa skočnog zgloba), pa rana stopa spasavanja ekstremiteta takođe iznosi maksimalnih 100% (234/234). Rani klinički efekat revaskularizacije prikazan je u tabeli 26.

| <i>Efekat (po Rutherfordu<sup>36</sup>)</i> | <i>n (%)</i> |
|---|--------------|
| Pogoršanje/Bez promene                      | 0            |
| Minimalno poboljšanje                       | 7 (6,0)      |
| Umereno poboljšanje                         | 46 (39,3)    |
| Izrazito poboljšanje                        | 64 (54,7)    |
| Σ   | 117 (100,0)  |

**5.4. Postoperativno praćenje i krajnji ishod** Podaci o rezultatima operacije po isteku ranog

| <i>Komplikacija</i>   | <i>n (%)</i> |
|-----------------------|--------------|
| <i>Exitus letalis</i> | 0            |
| Tromboza grafta       | 3 (2,6)      |
| Amputacija            | 2 (1,7)      |
| Infekcija grafta (?)  | 1 (0,8)      |
| Inciziona hernija     | 1 (0,8)      |

postoperativnog perioda (>30 dana) su potpuni za svih 117 preživelih pacijenata (tabela 27). Postoperativni nadzor je trajao od 1,5 do 25 meseci, prosečno 11,4 ± 6 meseci. U tom periodu nije zabeležen nijedan smrtni ishod, pa je konačna stopa mortaliteta u studiji 2,5%. Registrovane su 3 kasne trombotične komplikacije – kod 2 pacijenta unilateralna tromboza kraka, a kod jednog kompletna tromboza grafta. Pacijentkinja sa asimptomatskom okluzijom jednog kraka, dijagnostikovanom 4 meseca posle rekonstrukcije, lečena je konzervativno, a 2 pacijenta su uspešno reoperisana (trombektomija kraka sa elongacijom, 2 meseca po inicijalnoj operaciji, odnosno supstitucija trombozirane novom protezom, 15 meseci nakon primarnog ABFB). Konačna stopa *primarne protočnosti* grafta iznosi 91,4% (107/117), a stopa *sekundarne protočnosti* 98,3% (115/117). Pored toga, tokom perioda praćenja izvedeno je još 5 dodatnih hirurških procedura, kod 4 pacijenta: 3 femoropoplitealna bajpasa (posle 3, 4, odnosno 9 meseci), i dve amputacije donjeg ekstremiteta (posle 2, odnosno 4 meseca). Stopa *spasavanja ekstremiteta* zabeležena

na isteku perioda praćenja je 99,1% (232/234). Kod jednog pacijenta je, 12 meseci po nekomplikovanoj implantaciji, na osnovu pojave celulitisa u predelu jednog preponskog ožiljka („tretirana” prepona) i ultrazvučnog nalaza perigrafnog infiltrata, posumnjano na *infekciju grafta*; na empirijsku antibiotsku terapiju, navedeni znaci su se povukli i dalje mere nisu preduzimane. Konačno, kod jednog pacijenta je, na kontrolnom pregledu posle 6 meseci, dijagnostikovana incizionna ventralna hernija (0,8%, 1/117).

**5.5. Postoperativna drenaža preponskih rana** (tabela 28)

Prosečna količina sadržaja dreniranog postoperativno iz svih 240 preponskih rana iznosila je 47,1 ± 42,2 ml (0–400). Postoperativna drenaža iz 120 preponskih rana *tretiranih* AFLV iznosila je 49,5 ± 42,1 ml (0–280 ml), a iz *kontrolnih* 120 prepona 44,8 ± 42,4 ml (0–400 ml).

|             | Količina, ml |           |            |              | Pod. |    |   |
|-------------|--------------|-----------|------------|--------------|------|----|---|
|             | $\bar{x}$    | <i>sd</i> | <i>med</i> | <i>Opseg</i> | 1    | 2  | 3 |
| Sve prepone | 47,1         | 42,2      | 40,0       | 0–400        | 193  | 43 | 4 |
| Tretirane   | 49,5         | 42,1      | 40,0       | 0–280        | 95   | 23 | 2 |
| Kontrolne   | 44,8         | 42,4      | 35,0       | 0–400        | 98   | 20 | 2 |
| Podgrupa F  | 45,5         | 35,4      | 40,0       | 10–200       | 31   | 9  | 0 |
| Podgrupa T  | 43,5         | 33,5      | 41,5       | 0–280        | 30   | 8  | 2 |
| Podgrupa G  | 42,4         | 26,8      | 37,5       | 10–150       | 34   | 6  | 0 |

Pod. – postoperativni dan kada je dren odstranjen iz rane  
 $\bar{x}$  – aritmetička sredina; *sd* – standardna devijacija  
*med* – medijana vrednost; F – osnovni preparat AFLV,  
T – lepak sa trombocitima, G – AFLV sa gentamicinom

**5.6. Komplikacije preponskih rana** (tabela 29 i 30) U studiji je kod 29 pacijenata (24,8%, 29/117) dijagnostikovano 35 slučajeva postoperativne komplikacije preponske rane (15,0%, 35/234), i to: a) 15 *limfatičnih*, b) 11 *infektivnih*, i c) 9 komplikacija tipa parcijalne *dehiscencije* (bez makroskopskih znakova i bakteriološke potvrde infekcije, sa posledičnim usporenim zarastanjem rane, delimično *per secundam*). Kod 6 od 29 pacijenata (20,7%), komplikacija preponske rane (istog tipa)

| Komplikacija | n (%)     | Podgrupa |    |    | Prepona |    |
|--------------|-----------|----------|----|----|---------|----|
|              |           | F        | T  | G  | X       | O  |
| Limfatična   | 15 (6,4)  | 4        | 3  | 8  | 5       | 10 |
| Infektivna   | 11 (4,7)  | 2        | 4  | 5  | 7       | 4  |
| Dehiscencija | 9 (3,8)   | 2        | 6  | 1  | 6       | 3  |
| $\Sigma$     | 35 (15,0) | 8        | 13 | 14 | 18      | 17 |

F – osnovni preparat AFLV, T – sa trombocitima, G – sa antibiotikom, X – tretirana, O – kontrolna op. rana

utvrđena je *obostrano* (kod jednog pacijenta limforeja, kod 2 parcijalna dehiscencija, kod 3 infekcija). Osamnaest komplikacija je nastalo u tretiranim preponama (učestalost 15,9%), a 17 u kontrolnim (14,9%). U podgrupi „F” zabeleženo je 8 (6 tretiranih i 2 kontrolne rane), u podgrupi „T” 13 (6 tretiranih, 7 kontrolnih), a u podgrupi „G” 14 komplikacija preponske rane (6 tretiranih i 8 kontrolnih rana). Od ukupno 35 komplikacija preponske rane, 60% (21 komplikacija kod 17 pacijenata) je dijagnostikovano tek *po otpustu*, prilikom prve ambulantne kontrole. Ambulantno dijagnostikovane komplikacije preponske rane predstavljale su razlog za 4 od ukupno 5 rehospitalizacija u ranom postoperativnom periodu (stopa rehospitalizacije 4,3%, 5/117). Kod 12 pacijenata kod kojih je komplikacija u preponi utvrđena intrahospitalno, bolničko lečenje je u proseku trajalo 26,1 ± 22,0 dana (10–86).

**5.6.1. Limfatične komplikacije** Kod 14 pacijenata dijagnostikovano je ukupno 15 limfatičnih komplikacija (6,4%, 15/234, slika 19), od čega 11 limfokutanih fistula (kod jednog pacijenta obostrano) i 4 limfokele. Pet limfatičnih komplikacija nastalo je u tretiranoj (4,4%), a 10 u kontrolnoj preponi (8,8%).

U podgrupi „F” zabeležene su 4, u podgrupi „T” 3 i u podgrupi „G” 8 komplikacija ovog tipa. Intrahospitalno je dijagnostikovano 10 (66,7%), a posthospitalno 5 limfnih komplikacija (33,3%). Zbog razvoja limfatične komplikacije u preponi, 2 pacijenta su u ranom postoperativnom periodu rehospitalizovana.

U 5 preponskih rana sa limfatičnom komplikacijom (33,3%, 5/15), sekundarno se razvila infekcija (bakteriološki potvrđena, 3 slučaja *Szilagyi*-gradus I i 2 slučaja *Szilagyi*°II). U lečenju limfatičnih komplikacija, jedna preponska rana je hirurški revidirana, 3 su tretirane negativnim pritiskom („vacuum- assisted closure”, VAC), dve limfokele su punkciono drenirane i sklerozirane, dok je 9 komplikacija ovog tipa sanirano konzervativnim merama (mirovanje, kompresivno previjanje). U svim slučajevima su, uz to, profilaktički ili terapijski, primenjivani antibiotici. Kod 9 pacijenata sa limfatičnom komplikacijom preponske rane dijagnostikovanom intrahospitalno, hospitalizacija je prosečno trajala  $30 \pm 24,4$  dana (10–86).

| Podgrupa                   | Komplikacija |          |         | Prepona |                |                |
|----------------------------|--------------|----------|---------|---------|----------------|----------------|
|                            | n            | Limf (X) | Inf (X) | Deh (X) | $\Sigma_X (A)$ | $\Sigma_O (A)$ |
| <b>F</b>                   | 8            | 4 (2)    | 2 (2)   | 2 (2)   | 6 (39)         | 2 (40)         |
| <b>T</b>                   | 13           | 3 (1)    | 4 (2)   | 6 (3)   | 6 (37)         | 7 (38)         |
| <b>G</b>                   | 14           | 8 (2)    | 5 (3)   | 1 (1)   | 6 (37)         | 8 (36)         |
| <b><math>\Sigma</math></b> | 35           | 15 (5)   | 11 (7)  | 9 (6)   | 18 (113)       | 17 (114)       |

*F* – osnovni preparat AFLV, *T* – preparat sa trombocitima, *G* – sa gentamicinom; *Limf.* – limfatična, *Inf.* – infektivna, *Deh.* – dehiscencija; *X* – tretirana, *O* – kontrolna prepona;  $\Sigma_X$  – ukupno tretiranih rana,  $\Sigma_O$  – ukupno kontrolnih rana; *A* – broj odgovarajućih rana uzetih u obzir za statističku analizu



Slika 19. *Sleva*: limforeja preponske rane (strelica) sa sekundarnim celulitisom... dehiscencija rane po skidanju kožnih šavova... tretman rane negativnim pritiskom (VAC), sa obilnom drenažom limfe (strelica).

**5.6.2. Infekcija rane** Kod 8 pacijenata utvrđeno je ukupno 11 *primarno infektivnih* komplikacija preponske rane (učestalost 4,7%, 11/234), i to 9 (3,8%) slučajeva površne (dermalne, stadijum I po *Szilagyiju*; kod 3 pacijenta obostrano) i 2 (0,9%) slučaja duboke (supkutane, *Szilagyii*) incizione infekcije. U studiji nije dijagnostikovani nijedan slučaj rane postoperativne infekcije grafa (*Szilagyiii*). Sedam infektivnih komplikacija razvilo se u tretiranoj (6,2%), a 4 u kontrolnoj preponi (3,5%). U podgrupi „F” zabeležene su 2, u podgrupi „T” 4, a u podgrupi „G” 5 infektivnih komplikacija. Intrahospitalno su dijagnostikovane dve (18,2%) a po otpustu 9 komplikacija ovog tipa (81,8%). Dva pacijenta su zbog duboke infekcije preponske rane rehospitalizovana. Antibiotička terapija, intravenska (hospitalno), odnosno peroralna (ambulantno,) primenjena je u svim slučajevima. U jednom slučaju duboke infekcije, rana je revidirana u operacionoj sali, a u drugom slučaju je, po sanaciji infekcije, preponska incizija sekundarno suturirana; 9 površnih infekcija sanirano je neoperativnim merama. Kod pacijenata sa infekcijom prepone lečenom bolnički, ukupno trajanje hospitalizacije je izosilo 15, 28, odnosno 43 dana.

Bakterijske kulture brisa 16 (primarno ili sekundarno) inficiranih preponskih rana bile su pozitivne (rast bakterijskih kolonija na

zasejanoj podlozi) u 87,5% slučajeva (14/16). Pri tom su u 57% slučajeva (8/14) izolovane dve ili više bakterijskih vrsta (mešovita infekcija). Na taj način identifikovani pojedini infektivni uzročnici navedeni su, redosledom po relativnoj učestalosti, u tabeli 31. Najčešće zastupljen, u više od trećine pozitivnih kultura, bio je tipični uzročnik infekcije operacione rane, *S. aureus*, pri čemu je udeo

| Tabela 31. Uzročnici infekcije preponskih rana |                            |
|--|----------------------------|
| <i>Etiološki agens</i>                         | % (n) bakterijskih kultura |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                   | 35.7 (5)                   |
| – meticilin-rezistentni (MRSA)                 | 21.4 (3)                   |
| <i>Enterococcus spp.</i>                       | 28.6 (4)                   |
| <i>Escherichia coli</i>                        | 21.4 (3)                   |
| Koagulaza-negativni stafiloki                  | 21.4 (3)                   |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                  | 14.3 (2)                   |
| <i>Klebsiella spp.</i>                         | 14.3 (2)                   |
| <i>Enterobacter spp.</i>                       | 7.1 (1)                    |
| <i>Proteus spp.</i>                            | 7.1 (1)                    |
| <i>Acinetobacter spp.</i>                      | 7.1 (1)                    |

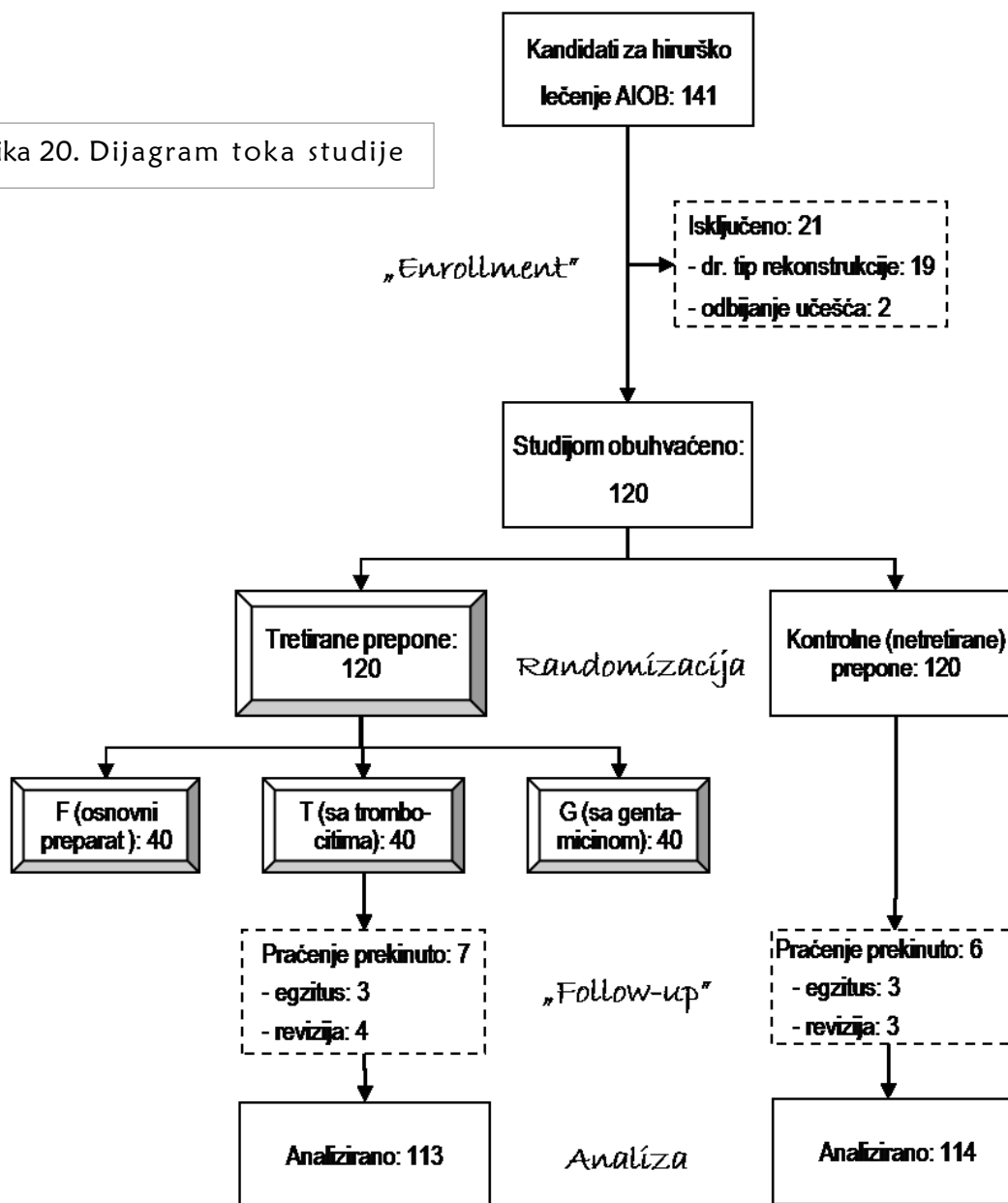
meticilin-rezistentnih sojeva (MRSA) iznosio 60% (3/5). Ukupno posmatrano, međutim, u mikrobiološkim nalazima dominirale su Gram-negativne bakterije (enterokok, ešerihija, pseudomas, klepsijela i dr.), tkđ. u visokom procentu rezistentne na standardne antibiotike.

**5.6.3. Dehiscencija rane** Od ukupno 9 komplikacija ovog tipa (3,8%, 9/234) kod 7 pacijenata (kod 2 obostrano), 6 je nađeno u tretiranoj (5,3%), a 3 u kontrolnoj preponi (2,6%); dve u podgrupi „F”, 6 u podgrupi „T” i jedna u podgrupi „G”. Intrahospitalno su dijagnostikovane dve (22,2%), a po otpustu 7 dehiscencija (77,8%). Svi pacijenti su uspešno lečeni konzervativnim merama i kod svih je preventivno primenjen antibiotik. U 2 intrahospitalno dijagnostikovana slučaja, hospitalizacija je trajala 15, odnosno 13 dana.

**5.6.4. Podgrupa „F”** Na 80 posmatranih preponskih rana, registrovano je 8 komplikacija (10%) – 4 limfatične (3 limfokutane fistule, 1 limfokela), 2 infektivne (2 infekcije *Szilagyi*<sup>o</sup>I) i 2 dehiscencije. Šest komplikacija je nastupilo u tretiranoj, a dve u kontrolnoj preponskoj rani. Dve komplikacije su dijagnostikovane intrahospitalno, a 6 po otpustu.

**5.6.5. Podgrupa „7”** U ovoj podgrupi je na 76 preponskih rana (2 egzitusa) dijagnostikovano 13 komplikacija (17,1%) – 3 limfatične (3 fistule), 4 infektivne (2 pacijenta sa obostranom infekcijom *Szilagyi*<sup>o</sup>I) i 6 dehiscencija. Šest komplikacija je zabeleženo u tretiranoj, a 7 u kontrolnoj preponi, 6 intra- i 7 posthospitalno.

Slika 20. Dijagram toka studije



**5.6.6. Podgrupa „C”** Na 78 posmatranih preponskih rana (1 smrtni ishod) zabeleženo je 14 komplikacija (17,9%) – 8 limfatičnih (5 fistula, 3 limfokele), 5 infektivnih i jedna komplikacija tipa parcijalne dehiscencije. Šest komplikacija je dijagnostikovano u tretiranoj preponi, a 8 u kontrolnoj. Intrahospitalno je utvrđeno 6, a po otpustu 8 komplikacija.

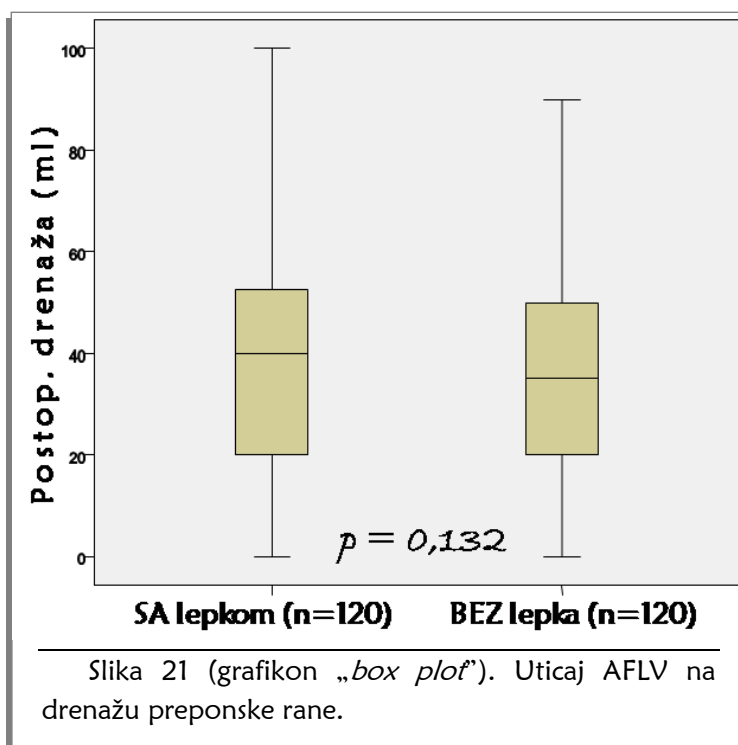
**5.7. Rezultati statističke analize** U proceni efikasnosti AFLV u redukciji postoperativne drenaže analizirano je svih 240 preponskih incizija (potpuno praćenje), dok je za analizu efikasnosti lepka u prevenciji komplikacija zarastanja rane za statističku analizu u obzir uzeto 113 tretiranih i 114 kontrolnih prepona (tabela 30, slika 20). Pored 3 smrtna ishoda, razlozi „gubitka jedinica posmatranja” bile su rane postoperativne revizije preponske rane u cilju transfemoralne trombektomije grafta – 4 u eksperimentalnoj grupi (prepona tretiranih AFLV) i 3 u kontrolnoj. Pri tom, jedna transfemoralna trombektomija izvedena je – 2 nedelje po implantaciji grafta – u „kontrolnoj” preponi u kojoj je u međuvremenu već nastupila limfatična komplikacija, što je razlog neslaganja broja preponskih rana isključenih iz analize zbog revizije ( $n = 7$ ) i broja ranih trombotičnih komplikacija, definisanih brojem revidiranih krakova grafta ( $n = 8$ ). Statistička analiza, primenom gore navedene statističke metodologije, pokazala je sledeće:

**5.7.1. Efikasnost AFLV u redukciji drenaže preponske rane:**

1) između tretiranih i kontrolnih preponskih rana nije bilo značajne razlike u ukupnoj količini postoperativne drenaže ( $Z = -1,508$ ,  $p = 0,132$ , slika 21);

2) nije bilo statistički značajne razlike u trajanju potrebe za postoperativnom drenažom (vremenu do odstranjenja drena) između tretiranih i kontrolnih prepona ( $\chi^2 = 0,106$ ;  $p = 0,745$ ); i

3) razlika u volumenu drenaže između tri podgrupe preponskih rana tretiranih različitim vrstom preparata AFLV takođe nije bila značajna ( $\chi^2 = 0,462$ ;  $DF = 2$ ;  $p = 0,794$ ). Odbačena je hipoteza da lokalna primena fibrinskog lepka redukuje volumen i trajanje postoperativne drenaže preponske rane ABF rekonstrukcije.





**5.7.2. Efikasnost AFLV u prevenciji komplikacija preponske rane uopšte** U studiji nije nađena značajna razlika u učestalosti komplikacija preponskih rana tretiranih fibrinskim lepkom, u odnosu na one zatvorene standardnom tehnikom ( $\chi^2 = 0,012, p > 0,05$ ). Odbačena je hipoteza da primena fibrinskog lepka smanjuje učestalost komplikacija preponske rane i protetskog implantata ABF rekonstrukcije.

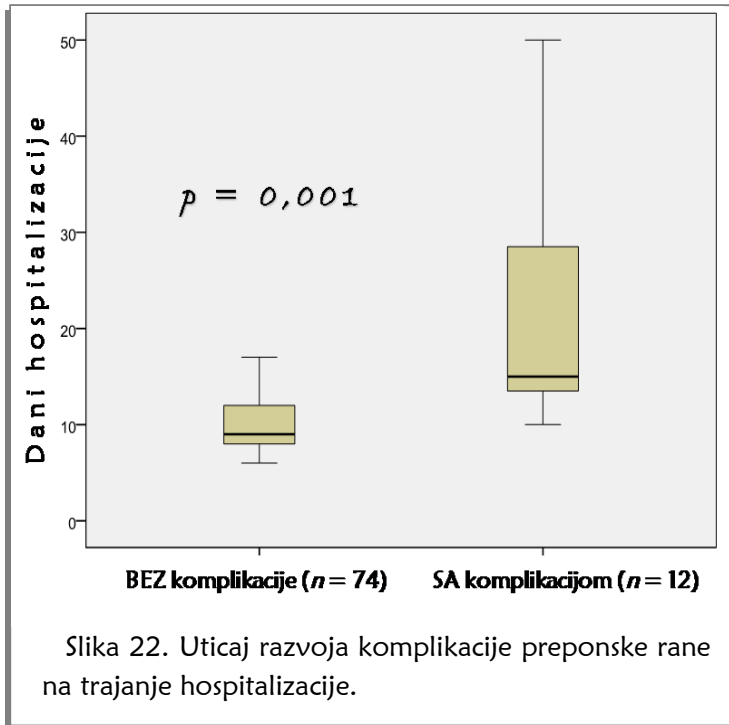
**5.7.3. Efikasnost AFLV u prevenciji limfatičnih komplikacija** Zapažen je *trend ređe pojave limfatičnih komplikacija* u tretiranim preponama ( $n = 5, 4,4\%$ ) u odnosu na kontrolne ( $n = 10, 8,8\%$ ). Ukupan broj takvih komplikacija registrovan u studiji ( $n = 15, 6,4\%$ ), međutim, nije bio dovoljan za validnu statističku analizu. Uz nađenu učestalost limfatičnih komplikacija i pokazanu profilaktičku efikasnost eksperimentalnog tretmana, statistički značajna razlika u korist AFLV bi se eventualno mogla pokazati u ispitivanju na višestruko (najmanje 4 puta) većem broju ispitanika (~500 pacijenata).

**5.7.4. Komparativna efikasnost varijanti AFLV** Tri podgrupe ispitanika bile su međusobno homogene i nisu se značajno razlikovale u pogledu demografskih i kliničkih osobina (tabela 32). U pogledu efikasnosti u sprečavanju komplikacija preponske rane uopšte, korišćene 3 varijante lepka se *nisu* značajno razlikovale ( $\chi^2 = 1,405, p > 0,05$ ). Empirijski je zapaženo da je u prevenciji komplikacija limfatičnog tipa lepak sa dodatkom antibiotika pokazao relativno najveću efikasnost, ali zabeležena učestalost komplikacija tog tipa nije bila dovoljna za statističku analizu. Obogaćivanje fibrinskog lepka trombocitima *nije* doprinosilo uspešnijem zarastanju preponske rane i ređoj pojavi komplikacija tipa dehiscencije, a impregnacija lepka gentamicinom *nije* smanjivala učestalost infekcije preponske rane (tabela 30). Odbačena je hipoteza da dodavanje fibrinskom lepku trombocita ili antibiotika povećava njegovu profilaktičku efikasnost (u pogledu redukcije učestalosti komplikacija preponske rane protetske rekonstrukcije).

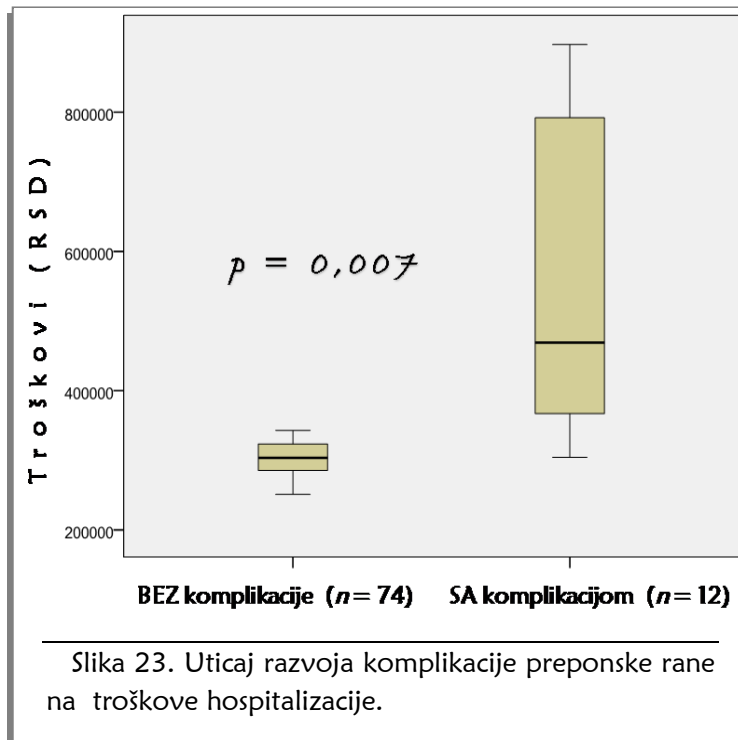
| Tabela 32. Homogenost podgrupa pacijenata, tretiranih različitim varijantama AFLV  |                 |                 |                 |                 |          |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------|
| <i>Karakteristika</i>  | <i>Podgrupa</i> | <i>F (n=40)</i> | <i>T (n=40)</i> | <i>G (n=40)</i> | <i>p</i> |
| Pol, <i>n (%)</i>  |                 |                 |                 |                 |          |
| muški  |                 | 31 (77,5)       | 34 (85,0)       | 33 (82,5)       | >0,05    |
| ženski   |                 | 9 (22,5)        | 6 (15,0)        | 7 (17,5)        |          |
| Prosečna starost (god.)  |                 | 63,1            | 61,2            | 60,4            | >0,05    |
| Faktori rizika, <i>n (%)</i>   |                 |                 |                 |                 |          |
| – pušenje  |                 | 38 (95,0)       | 38 (95,0)       | 36 (90,0)       | >0,05    |
| – hipertenzija   |                 | 36 (90,0)       | 37 (92,5)       | 36 (90,0)       | >0,05    |
| – hiperlipidemija  |                 | 13 (32,5)       | 17 (42,5)       | 18 (45,0)       | >0,05    |
| – dijabetes  |                 | 12 (30,0)       | 12 (30,0)       | 8 (20,0)        | >0,05    |
| Komorbiditet, <i>n (%)</i>   |                 |                 |                 |                 |          |
| – ishemijska bolest srca   |                 | 10 (25,0)       | 13 (32,5)       | 9 (22,5)        | >0,05    |
| – cerebrovaskularna bolest   |                 | 8 (20,0)        | 8 (20,0)        | 2 (5,0)         | >0,05    |
| – hronična opstruktivna bolest pluća   |                 | 9 (22,5)        | 4 (10,0)        | 7 (17,5)        | >0,05    |
| – hronična renalna insuficijencija   |                 | 3 (7,5)         | 3 (7,5)         | 4 (10,0)        | >0,05    |
| <i>F</i> – osnovni preparat AFLV, <i>T</i> – AFLV sa trombocitima, <i>G</i> – AFLV sa gentamicinom; <i>p</i> – statistička verovatnoća |                 |                 |                 |                 |          |

**5.7.5. Medicinsko-ekonomski značaj komplikacija preponske rane** Razvoj komplikacije

preponske rane je *značajno produžavao trajanje hospitalizacije* (slika 22) i *poskupljivao* njene troškove (slika 23). Medijana broja dana hospitalizacije pacijenata kod kojih postoperativne nisu zabeležene komplikacije (bilo koje vrste) iznosila je 9 (opseg: 6–20 dana), a pacijenata kod kojih je intrahospitalno dijagnostikovana komplikacija preponske rane 15 dana (10–86); između ovih vrednosti postoji statistički visokosignifikantna razlika ( $U = 102,0$ ;  $p < 0,001$ ). Prosečan iznos troškova bolničkog lečenja u nekomplikovanim slučajevima iznosio je  $302.726,3 \pm \pm 26.613,4$  RSD, a u slučajevima u kojima je nastupila postoperativna komplikacija u predelu preponske rane  $552.555,2 \pm 224.912,0$  RSD: razlika je statistički značajna ( $t = -3,488$ ;  $p = 0,007$ ).



Slika 22. Uticaj razvoja komplikacije preponske rane na trajanje hospitalizacije.



Slika 23. Uticaj razvoja komplikacije preponske rane na troškove hospitalizacije.

**5.7.6. Isplativost rutinske primene AFLV** *Potencijalnu*

profilaktičku efikasnost AFLV pokazao je jedino u odnosu na komplikacije limfatičnog tipa, koje su se u studiji javljale sa ukupnom učestalošću od 6,4%, i to dvostruko ređe u preponama tretiranim lepkom (4,4%) u odnosu na one netretirane (8,8%). Ako se ima u vidu da potrošni materijal za dobijanje jedne doze preparata AFLV košta oko 350 evra, a da je, prema nalazu studije, za prevenciju jedne limfatične komplikacije potrebno lepkom tretirati 20–30 preponskih rana, dolazi se do iznosa ukupnog izdatka za lepak koji višestruko prevazilazi uštedu na troškovima lečenja postignutu

sprečavanjem komplikacije. Stoga je – u posmatranoj hirurškoj situaciji i u aktuelnoj domaćoj kliničkoj praksi – rutinska primena AFLV *neekonomična*.

**5.7.7. Faktori rizika za pojavu komplikacija preponske rane** Uticaj pojedinih perioperativnih činitelaca – mogućih „faktora rizika” – na učestalost komplikacija preponske rane ispitan je univarijantnom analizom. Pri tome su korišćeni *hi-kvadrat* test i *Fisherov* test tačne verovatnoće (kategorički podaci), odnosno *Studentov t*-test i *Mann-Whitneyjev* U-test (kontinuirane varijable). Rezultati univarijantne analize prikazani su u tabeli 33.

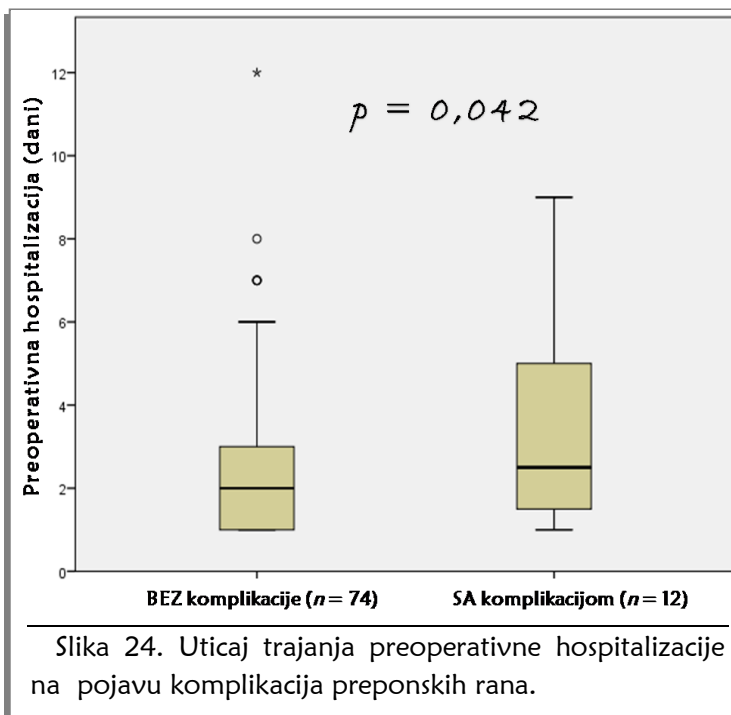
Tabela 33. Univarijantna analiza uticaja pojedinih činitelaca na zarastanje preponskih rana

| Nezavisna varijabla                         | Sa komplikacijom, pacijenata, n (%) | Bez komplikacije, pacijenata, n (%) | <i>p</i>     | OR          | 95% CI     |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------|-------------|------------|
| Pol (muški/ženski)                          | 75 (82,4)/16(17,6)                  | 23 (79,3)/6 (20,7)                  | 0,706        | 1,22        | 0,43–3,49  |
| Starost (≥75 god.)                          | 0                                   | 7 (7,7)                             | 0,193        | 0,19        | 0,01–3,48  |
| Pušenje                                     | 27 (93,1)                           | 84 (92,3)                           | 1,000        | 1,12        | 0,22–5,74  |
| Gojaznost (≥30 kg/m <sup>2</sup> )          | 2 (6,9)                             | 2 (2,2)                             | 0,246        | 3,30        | 0,44–24,52 |
| Dijabetes                                   | 5 (17,2)                            | 27 (29,7)                           | 0,187        | 0,49        | 0,17–1,43  |
| Fontaine °IV                                | 8 (27,6)                            | 15 (16,5)                           | 0,186        | 1,93        | 0,72–5,17  |
| Kompletna okluzija aorte                    | 7 (24,1)                            | 25 (27,5)                           | 0,724        | 0,84        | 0,32–2,21  |
| <b>Trajanje preop. faze hospitalizacije</b> | <b>3,48 ± 0,46</b>                  | <b>2,89 ± 0,30</b>                  | <b>0,042</b> |             |            |
| >1 dan                                      | 23 (79,3)                           | 48 (52,7)                           | <b>0,011</b> | <b>3,43</b> | 1,28–9,23  |
| „Aortic clamp time” (min)                   | 24,98 ± 4,26                        | 25,62 ± 4,00                        | 0,691        |             |            |
| Trajanje operacije (min.)                   | 161,55 ± 6,19                       | 149,78 ± 3,42                       | 0,068        |             |            |
| Intraop. gubitak krvi (ml)                  | 684,14 ± 60,88                      | 716,15 ± 28,17                      | 0,299        |             |            |
| Profundoplastika                            | 22 (62,9)                           | 116 (56,6)                          | 0,488        | 1,30        | 0,62–2,72  |
| Trajanje drenaže preponske rane             |                                     |                                     |              |             |            |
| >1 dan                                      | 5 (14,3)                            | 42 (20,5)                           | 0,393        | 0,65        | 0,24–1,77  |
| >2 dana                                     | 0                                   | 4 (2,0)                             | 1,000        | 0,63        | 0,03–11,97 |
| Rána hirurška revizija                      | 1 (3,4)                             | 5 (5,5)                             | 1,000        | 0,61        | 0,07–5,48  |

\*Ipsilateralna gangrena/ulkus; *p* – verovatnoća, *OR* – „odds ratio” *CI* – „confidence interval”

Među ispitivanim činiocima (pol, starost, pušenje, gojaznost, dijabetes, ipsilateralna distalna nekroza, kompletna okluzija aorte, trajanje preoperativne hospitalizacije, „vreme aortne klemne”, „vreme operacije”, intraoperativno krvarenje, profundoplastika, trajanje postoperativne drenaže, i reoperacija u ranom postoperativnom periodu) statistički signifikantnu povezanost sa otežanim zarastanjem preponskih rana pokazala je jedino dužina *preoperativne faze hospitalizacije*: pacijenti kod kojih je zabeležena (neka od) komplikacija preponske rane bili su pre izvođenje ABFB značajno duže hospitalizovani (3,48 ± 0,46 dana) u odnosu na one sa nekomplikovanim zarastanjem (2,89 ± 0,30; *p* = 0,042; slika 24). Pacijenti su bili izloženi značajno većem riziku otežanog zarastanja preponskih rana već nakon preoperativne hospitalizacije duže od 1 dan (*OR* = 3,43, 95% *CI* = 1,28–9,23, *p* = 0,011).

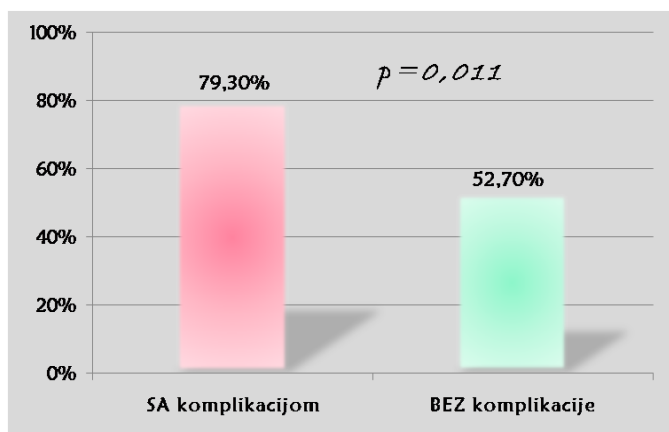
Promenljive koje su u univarijantnoj analizi pokazale *p*-vrednost manju od 0,200 su izdvojene i dodatno ispitane multivarijantnom logističkom regresijom (dijabetes, IV stadijum okluzivne bolesti po Fontaineu, preoperativna hospitalizacija duža od 1 dan, i trajanje operacione procedure). Budući da nijedan pacijent stariji od 75 godina nije razvio komplikaciju preponske rane, ovaj faktor nije bilo moguće uneti u multivarijantni model i izračunati 95% *CI* (iako je *p*-vrednost nađena univarijantnom analizom iznosila 0,193). Rezultati multivarijantne analize prikazani su u tabeli 34.



Slika 24. Uticaj trajanja preoperativne hospitalizacije na pojavu komplikacija preponskih rana.

Preoperativna hospitalizacija

duža od 1 dan potvrdila se kao jedini nezavisan predskazatelj koji je značajno doprinio pojavi



Slika 25. Uticaj preoperativne hospitalizacije duže od 1 dan na pojavu komplikacija preponskih rana.

komplikacija preponske rane ABF rekonstrukcije (*aOR* = 3,94, 95% *CI* = 1,38–11,27, *p* = 0,011; slika 25).

**5.8. Neželjene pojave i bezbednost primene AFLV** Kod 6 pacijenata zabeleženo je ukupno 7 slučajeva rane tromboze kraka grafta, od čega 4 u kontrolnoj, a 3 u tretiranoj preponi. Od 4 tromboze kraka grafta zabeležene kod 3 pacijenta u kasnijem postoperativnom periodu,

| Tabela 34. Multivarijantna regresiona analiza faktora rizika sanacije preponskih rana |             |               |              |
|---|-------------|---------------|--------------|
| Promenljiva   | <i>aOR</i>  | 95% <i>CI</i> | <i>p</i>     |
| Dijabetes   | 0,43        | 0,14 – 1,37   | 0,153        |
| Ipsilateralna gangrena/ulkus ( Fontaine °IV )   | 1,95        | 0,64 – 5,92   | 0,241        |
| <b>Preoperativna hospitalizacija &gt;1 dan</b>  | <b>3,94</b> | 1,38 – 11,27  | <b>0,011</b> |
| Trajanje operacije (min.)   | 1,01        | 0,99 – 1,02   | 0,149        |

*aOR* – „adjusted odds ratio”; *CI* – „confidence interval”; *p* – verovatnoća

---

3 su nastupile u netretiranim, a jedna u tretiranoj preponi. Primena AFLV *nije* uticala na češću pojavu tromboze grafta. Slučajevi distalne embolije nisu zabeleženi. Takođe nisu registrovane druge lokalne ili sistemske neželjene reakcije koje bi se mogle dovesti u vezi sa primenom fibrinskog lepka. Postoperativni poremećaj u krvnoj slici kod jednog pacijenta (tranzitorna neutropenija) objašnjen je toksičnim dejstvom sistemskih medikamentnih agensa. Autologni fibrinski lepak *Vivostat* se u studiji potvrdio kao *bezbedno* sredstvo, čija lokalna primena raspršivanjem na površinu preponske rane ABF rekonstrukcije nije praćena neželjenim pojavama.

## 6. DISKUSIJA

Okluzivna bolest aortoilijačnog segmenta je hroničan, obično sporo progresivan, aterosklerotski proces, koji zadugo može biti klinički inaparentan, a u simptomatskoj fazi manifestuje se funkcionalnim tegobama ili, u krajnjem stadijumu, teškom ishemijom koja ugrožava vijabilnost donjeg/-ih. Pored opasnosti *quoad extremitatem*, pacijenti sa AIOB izloženi su povećanom riziku – potencijalno letalnih – komplikacija koronarne i cerebrovaskularne ateroskleroze.<sup>6,8</sup> Lečenje zavisi od stadijuma bolesti (slika 2) i obuhvata, pored eliminacije/kontrole faktora rizika – kao logične osnovne terapijske intervencije – razne načine povećanja arterijske perfuzije donjih ekstremiteta.<sup>43</sup> Kod kludikacije blagog ili umerenog stepena, u aktuelnoj praksi još uvek dominira konzervativni pristup, u vidu fizikalne i medikamentne terapije. U prisustvu onesposobljavajuće kludikacije (relativna indikacija) ili manifestacija kritične ishemije (apsolutna indikacija za revaskularizaciju), mnoge novije studije u inicijalnom invazivnom tretmanu prednost daju minimalno invazivnim, endovaskularnim intervencijama.<sup>43,59</sup> Iako je primena EV tehnika u lečenju AIOB u stalnom porastu i sve uspešnija, kod znatnog broja pacijenata sa difuznim lezijama najbolji metod revaskularizacije ostaje aortobifemoralni bajpas<sup>42</sup> – već decenijama etabliiran kao terapijski standard<sup>44,89,90</sup> u toj situaciji i u rutinskoj praksi još uvek jedna od najzastupljenijih konvencionalnih arterijskih rekonstrukcija. Rezultati ABFB, naročito stope dugoročne protočnosti i spasavanja ekstremiteta su, uopšte uzev, veoma dobri ili odlični (tabela 35).<sup>72,310</sup> Prosečan operacioni mortalitet iznosi 4,1%<sup>72</sup> (u većim centrima: 2–3%<sup>310,330</sup>), a dugoročna ( $\geq 5$  god.) protočnost ABF grafta 86,3% (tabela 4).<sup>72</sup>

Demografske i kliničke karakteristike ispitanika u našoj studiji – u pogledu zastupljenosti faktora rizika i hroničnog komorbiditeta (tabela 22) – bile su tipične za ovu kategoriju pacijenata<sup>72,331</sup> i jedino je neumereno česta udruženost arterijske hipertenzije (90%) znatnije odstupala od nalaza drugih studija (tabela 35).

Klaudikacija je predstavljala indikaciju za revaskularizaciju kod približno svakog trećeg pacijenta (tabela 23), dok je odgovarajuća vrednost u literaturi krajnje varijabilna (0–100%). U mnogim studijama je zapaženo da je učestalost lokalnih komplikacija manja, a dugoročna protočnost grafta bolja kod većeg udela pacijenata sa funkcionalnom, u odnosu na one sa ugrožavajućom ishemijom.<sup>42,72</sup>

U pogledu patoanatomskog supstrata, u našoj studiji utvrđena je neobično česta zastupljenost kompletne okluzije aorte, kod  $>1/4$  pacijenata (tabela 24). Takav nalaz znatno premašuje učestalost ovog ekstremnog oblika AIOB navođenu u literaturi (10–15%),<sup>6,8</sup> pa se studijska populacija sa tog aspekta može smatrati relativno „bolesnijom” i izloženom natprosečnom riziku postoperativnih komplikacija.

Tabela 35. Literaturne serije aortobifemoralnog bajpasa zbog okluzivne bolesti

| Prvi autor,<br>godina, referenca   | Period  | N    | Žena<br>(%) | Pros.<br>god. | Klaud.<br>(%) | Faktori rizika (%) |    |    |     | Graft        | Mt<br>(%) | Rani morbiditet (%) |      |            | Dug.prot.<br>(%) |
|------------------------------------|---------|------|-------------|---------------|---------------|--------------------|----|----|-----|--------------|-----------|---------------------|------|------------|------------------|
|                                    |         |      |             |               |               | P                  | HT | DM | IBS |              |           | Sist.               | Lok. | Graft-rel. |                  |
| DeBakey, 1958. <sup>22</sup>       | 1953–58 | 342  | 9           | –             | –             | –                  | 47 | –  | 32  | Dac. i dr.*  | 2,7       | –                   | –    | –          | 86,0             |
| Moore, 1968. <sup>91</sup>         | 1960–66 | 58   | 0           | 62            | 52            | –                  | 28 | 10 | 60  | Dac.         | 8,6       | 10,3                | 6,9  | 5,2        | 97,0             |
| Johnson, 1977. <sup>83</sup>       | 1965–75 | 88   | –           | 53            | 66            | –                  | –  | –  | –   | Dac.         | 5,7       | –                   | –    | –          | 76,9             |
| Brewster, 1978. <sup>100</sup>     | 1963–77 | 341  | 27          | 58            | 56            | 100                | 35 | 12 | 40  | –            | 2,6       | –                   | –    | 1,2        | 90,5             |
| Mulcare, 1978. <sup>53</sup>       | 1964–75 | 114  | 32          | –             | 54            | –                  | –  | –  | –   | –            | 8,8       | –                   | –    | 5,3        | –                |
| Martinez, 1980. <sup>104</sup>     | 1967–77 | 376  | 33          | 58            | 72            | 87                 | 30 | 24 | –   | Dac.         | 5,6       | 25,3                | 4,0  | 0,5        | 88,3             |
| Crawford, 1981. <sup>311</sup>     | 1955–80 | 949  | 28          | 59            | 76            | –                  | –  | –  | –   | –            | 2,5       | –                   | –    | –          | –                |
| Dunn, 1982. <sup>51</sup>          | 1968–79 | 192  | 28          | 60            | 64            | –                  | 41 | 9  | 29  | –            | 3,1       | 17,1                | 3,1  | 5,7        | 86,0             |
| Couch, 1985. <sup>312</sup>        | 1972–85 | 111  | –           | –             | 68            | 77                 | 53 | 14 | 46  | Dac/PTFE     | 1,0       | 16,1                | –    | –          | –                |
| Harris, 1985. <sup>106</sup>       | 1979–84 | 200  | 26          | 58            | 71            | –                  | –  | 8  | –   | Dac.         | 3,5       | –                   | –    | –          | 91,0             |
| Sladen, 1986. <sup>313</sup>       | 1968–80 | 100  | 29          | 59            | 100           | 99                 | –  | –  | –   | –            | 0,0       | –                   | –    | 2,0        | 83,0             |
| Szilagyi, 1986. <sup>314</sup>     | 1954–83 | 1748 | –           | –             | 66            | –                  | 35 | 18 | 47  | Dac. i dr.*  | 5,0       | 18,0                | 4,3  | 3,7        | 85,3             |
| N-Hsiang, 1989. <sup>315</sup>     | 1970–84 | 80   | 35          | 55            | 70            | 86                 | 29 | 11 | 33  | –            | –         | –                   | –    | –          | 86,5             |
| Mason, 1989. <sup>316</sup>        | 1980–85 | 59   | –           | 59            | 75            | –                  | –  | 21 | 57  | Dac/PTFE     | 6,8       | 30,5                | 5,2  | 3,6        | –                |
| Naylor, 1989. <sup>317</sup>       | 1975–84 | 241  | 29          | 60            | 71            | –                  | –  | –  | –   | –            | –         | –                   | –    | –          | 92,8             |
| Jensen, 1990. <sup>318</sup>       | 1979–86 | 56   | 68          | 45            | 80            | –                  | –  | –  | –   | –            | 0,0       | 5,4                 | 14,3 | 3,6        | –                |
| Melliere, 1990. <sup>52</sup>      | 1980–86 | 158  | 8           | 56            | 80            | –                  | 26 | 8  | 15  | Dac/PTFE     | 2,5       | –                   | –    | –          | 89,1             |
| Nevelsteen, 1991. <sup>107</sup>   | 1963–87 | 912  | 6           | 61            | 40            | –                  | –  | –  | –   | Dac.         | 5,5       | 8,6                 | 9,0  | –          | 88,9             |
| Prendiville, 1992. <sup>319</sup>  | 1978–89 | 145  | –           | 64            | 30            | 97                 | 33 | 11 | 16  | Dac.         | 3,0       | –                   | –    | –          | 90,7             |
| v.d.Akker, 1992. <sup>320</sup>    | 1958–80 | 518  | 9           | 56            | 77            | –                  | –  | –  | –   | –            | 3,3       | –                   | –    | –          | 86,5             |
| Littoooy, 1993. <sup>321</sup>     | 1977–88 | 224  | 1           | 59            | 63            | 89                 | 44 | –  | 48  | Dac.         | 4,9       | 3,8                 | 10,8 | 4,5        | 89,6             |
| Schneider, 1994. <sup>322</sup>    | 1986–91 | 119  | 36          | 61            | 45            | 97                 | 56 | 20 | 41  | Dac/PTFE     | 0,8       | –                   | –    | 4,2        | 69,4             |
| v.d.Vliet, 1994. <sup>323</sup>    | 1976–87 | 350  | 18          | 59            | 80            | 87                 | 45 | 11 | 24  | Dac/PTFE     | 4,9       | 9,3                 | 9,9  | –          | 87,0             |
| Friedman, 1995. <sup>56</sup>      | 1986–89 | 60   | 37          | 68            | 67            | 73                 | 50 | 22 | 50  | Dac/PTFE     | 0,0       | 8,3                 | 11,7 | 0,0        | 95,4             |
| Passman, 1996. <sup>324</sup>      | 1988–93 | 139  | 1           | 68            | 58            | 82                 | –  | 19 | 38  | PTFE         | 0,7       | 19,4                | 12,4 | 1,4        | 86,5             |
| Mingoli, 1997. <sup>325</sup>      | 1973–90 | 238  | 23          | 58            | 39            | 88                 | 54 | 31 | 62  | –            | 3,4       | 3,8                 | 6,7  | 2,5        | 82,5             |
| Meister, 1998. <sup>96</sup>       | 1989–92 | 150  | 9           | 59            | 66            | 97                 | 49 | 27 | 37  | –            | 2,0       | 14,0                | 14,0 | –          | 91,8             |
| Lau, 2000. <sup>326</sup>          | 1977–98 | 94   | 12          | 58            | 39            | 90                 | 53 | 21 | 30  | Dac.         | 8,7       | –                   | –    | –          | 89,0             |
| Prager, 2003. <sup>57</sup>        | 1991–98 | 149  | 30          | 59            | 67            | 88                 | –  | 22 | –   | Dac/PTFE     | 4,0       | –                   | –    | –          | 89,0             |
| Cron, 2003. <sup>90</sup>          | 1975–96 | 720  | –           | –             | 68            | –                  | –  | –  | –   | Dac/PTFE     | –         | –                   | –    | –          | 89,8             |
| Jackson, 2004. <sup>98</sup>       | 1992–03 | 111  | 37          | 49            | 42            | 98                 | 63 | 22 | 29  | Dac/FPV      | 1,6       | 19,4                | 21,0 | 3,6        | 78,0             |
| Davidović, 2004. <sup>97</sup>     | 1984–92 | 283  | 9           | 57            | 64            | 91                 | 54 | 35 | 56  | Dac/PTFE     | 3,9       | –                   | –    | 2,1        | –                |
| Hertzer, 2007. <sup>85</sup>       | 1976–02 | 296  | 34          | 61            | 63            | 85                 | 42 | 19 | 20  | –            | 2,3       | –                   | –    | –          | 85,0             |
| Kashyap, 2008. <sup>59</sup>       | 1998–04 | 75   | 35          | 60            | 53            | 87                 | 67 | 20 | 62  | Dac.         | 7         | –                   | –    | –          | 93,0             |
| Morris-Stiff, 2008. <sup>327</sup> | 1991–04 | 86   | 45          | 60            | 0             | 80                 | 77 | 12 | 59  | Dac.         | 10,4      | –                   | 7,0  | –          | 80,0             |
| Chiesa, 2009. <sup>95</sup>        | 1991–05 | 822  | 14          | 64            | –             | 92                 | 65 | 25 | –   | PTFE stretch | 0,1       | 5,6                 | –    | 2,0        | 91,0             |
| Kakkos, 2011. <sup>310</sup>       | 1993–07 | 269  | 38          | 66            | 32            | 77                 | 68 | 23 | 42  | Dac/PTFE     | 3,7       | 43,0                | 17,0 | –          | 95,0             |
| Garcia, 2012. <sup>328</sup>       | 1984–04 | 278  | 6           | 63            | 58            | 62                 | 47 | 33 | 28  | –            | 5,0       | 20,1                | –    | 3,6        | –                |
| Sen, 2013. <sup>329</sup>          | 2005–10 | 99   | –           | 52            | 19            | 82                 | 40 | 30 | 4   | –            | 3,0       | 10,0                | 20,0 | 15,1       | 90,0             |
| KVEH KCS, 2014.                    | 2011–13 | 120  | 18          | 62            | 35            | 92                 | 90 | 27 | 27  | Dac.         | 2,5       | 11,7                | 35,6 | 6,0        | 91,4             |

LEGENDA: N-br. pacijenata; Pros. god.–prosečna starost; Klauđ.–klauđikacija kao indikacija; P–pušenje, HT–arterijska hipertenzija, DM–dijabetes, IBS–ishemijska bolest srca; Mt–op.mortalitet; Sist.–sistemski; Lok.–lokalni; Graft-rel.–„graft-related“ (komplikacije u neposrednoj vezi sa graftom: tromboza, anast. krvarenje i dr.); Dug. prot.–dugoročna protočnost (5-god. u većini serija); Dac.–dakron; PTFE–politetrafluoroetilen; \*homograft, najlon; FPV – femoropoplitealna vena

Operacioni mortalitet i stope rane i srednjoročne protočnosti grafta, odnosno spasavanja ekstremiteta, odgovarali su navodima u literaturi i potvrđivali su preovlađujući stav da je ABFB, uopšte uzev, veoma uspešna procedura u lečenju AIOB, koja daje odličan rani klinički efekat i praćena je visokim stopama dugoročne protočnosti<sup>44,72</sup>

S druge strane, ABFB je, od uvođenja u kliničku praksu, 1950-ih i '60-ih, sve do danas praćen znatnom učestalošću incizionih lokalnih komplikacija, prvenstveno u predelu prepone/a. U ranoj fazi razvoja rekonstruktivne hirurgije abdominalne aorte, neumereno česta pojava komplikacija preponske operacione rane i, s tim u vezi, visoka učestalost rane postimplantacione infekcije (femoralnog segmenta) grafta, predstavljala je jedan od glavnih razloga za potpuno izbegavanje preponskog reza i femoralne bifurkacije kao recipijentnog segmenta pri izvođenju rekonstrukcija zbog AIOB (slika 4).<sup>73,91</sup> Iako je u međuvremenu stečeno obimno kliničko iskustvo sa procedurama ovog tipa, bitno poboljššan protetski i šavni rekonstruktivni materijal i usavršena i standardizovana hirurška tehnika implantacije grafta (slika 5), uprkos identifikaciji faktora rizika i primeni efikasnih mera prevencije lokalnih infektivnih komplikacija (tabela 5 i 12) – razni problemi vezani za zarastanje preponskih rana ABF rekonstrukcije uporno se i sa zabrinjavajuće visokom incidencijom održavaju i u optimalnim uslovima moderne kliničke prakse.<sup>110,155,310</sup>

U literaturi navođena stopa lokalnog incizionog morbiditeta posle ABFB varira u širokom rasponu od <5% do >20%, a u pregledu literature *Chiua* i sar.<sup>72</sup> nađeno je da u proseku iznosi 6,3%. Nedefinisanoj učestalosti ovih komplikacija doprinosi njihova heterogenost, kao i činjenica da su u najvećem broju slučajeva benignog karaktera, pa se u literaturnim saopštenjima retko kada navode diferencirano i u punom obimu. Pravi značaj komplikacija operacione rane nakon implantacije sintetskog rekonstruktivnog materijala i glavni razlog za zabrinutost kod njihov pojave leži u tome što – eventualnom progresijom – prete zahvatanjem grafta, razvojem protetske infekcije i posledičnim kompromitovanjem rekonstrukcije.

I primarno neinfektivne incizije komplikacije (hematom, serom, limforeja ili limfokela, retki akcidenti tipa *Corpus alienum vulneris post operationem* i dr.), predisponiraju razvoju i neretko predstavlja preteču sekundarne infekcije rane i, potencijalno, grafta time što stvaraju „mrtvi prostor” koji pogoduje proliferaciji bakterija i ometa mehanizme tkivnog imuniteta, zarastanja rane i urastanja vaskularne proteze.<sup>112,113</sup> Osim toga, svaki poremećaj idealne, nekomplikovane sanacije operacione rane *per primam intentionem* (uključujući tu, pored gorenavedenih problema, parcijalnu dehiscenciju devitalizovanih ivica rane itsl.) izlaže hiruršku ranu dodatnoj postoperativnoj direktnoj kontaminaciji i u „bici za protetsku površinu” („*race for the surface*”) favorizuje bakterijske mikroorganizme – suprotstavljene poželjnom procesu tkivne integracije ili inkorporacije sintetskog „biomaterijala”.<sup>332</sup>



Skлонost hirurške rane u *preponi* lokalnim postoperativnim komplikacijama (otežanom zarastanju), dobro poznata iz kliničke prakse, inherentno je vezana za ovaj predeo i pretežno anatomske uslovljena (pregibni, vlažni region u neposrednoj blizini masivno kontaminiranog perineuma, endogeno kontaminiran oportunističkim bakterijama; relativno površan smeštaj femoralnih krvnih sudova i oskudno pokrovno tkivo, limfoadipoznog tipa – slika 6).<sup>110,119,254</sup> Takva negativna dispozicija predstavlja jedan od ključnih razloga za predilekcionu lokalizaciju infekcije vaskularnog grafta u regionu femoralnog trougla.<sup>119,333-335</sup> Procenjuje se da oko dve trećine ukupnog broja slučajeva infekcije sintetskog grafta inicijalno nastaje u predelu prepone, a da je trećina do jedne polovine takvih slučajeva posledica sekundarne kontaminacije protetskog materijala u vezi sa infekcijom preponske rane.<sup>113,120,154,254,334</sup> U mnogim studijama na temu infekcije grafta, počev od najranijih do onih iz aktuelne prakse, femoralna anastomoza je identifikovana kao jedan od vodećih faktora rizika za nastanak te ozbiljne komplikacije.<sup>114,124,154,334,336-338</sup>

Brojna literaturna saopštenja ubedljivo dokumentuju potencijal razvoja infekcije grafta, kako rane postoperativne tako i one hroničnog toka („metahrone”),<sup>120</sup> u vezi sa problematičnim zarastanjem operacione rane. Tako su *Bouhoutsos* i sar.<sup>339</sup> na 12 inficiranih graftova u predelu prepone konstatovali da je u 41,7% slučajeva (5/12) razvoju infekcije prethodio *hematom rane*, a u studiji *Yashara* i sar.<sup>340</sup> *hematom preponske rane* kao faktor rizika infekcije grafta identifikovan je kod svakog trećeg pacijenta (5/15). Na 315 *preponskih* incizija, *Jamieson* i sar.<sup>338</sup> su utvrdili signifikantno češću pojavu infekcije grafta ( $n = 10$ ) u prisustvu *komplikovanog zarastanja* (18%, 4/22), u odnosu na rane sanirane primarno (0,2%, 6/293). U jednoj od najvećih literaturnih serija inficiranih sintetskih graftova ( $n = 62$ ), *Lorentzen* i sar.<sup>154</sup> su, analizirajući moguće „precipitirajuće faktore”, razne *komplikacije zarastanja preponske rane* konstatovali u gotovo polovini slučajeva (48%, 30/62). Većina tih komplikacija pripisana je neadekvatnoj *hirurškoj tehnici*.<sup>154</sup> U prospektivnoj studiji *D'Adatta* i sar.<sup>341</sup> kao glavni faktori rizika infekcije ABF grafta utvrđeni su: 1) reoperacija u ranom postoperativnom periodu, i 2) *limfatične komplikacije*, a u seriji *Jonesa* i sar.<sup>120</sup> pojavi *kasne* infekcije grafta prethodila je u gotovo trećini slučajeva *incizionna infekcija* (13/41), prividno sanirana u prvi mah bez neposrednih posledica. U studiji koja je izvedena u KVEH KCS,<sup>342</sup> među ispitivanim potencijalnim faktorima rizika infekcije ABF grafta (tip vaskularne bolesti, vrsta protetskog rekonstruktivnog materijala, udruženost dijabetesa, prisustvo nekrotične ishemijske lezije [Fontaine IV], istovremena distalna rekonstrukcija, infekcija operacione rane, reoperacija), statistički značajan uticaj pokazala je jedino *infekcija operacione rane* (71,4%, 15/21).<sup>342</sup> Konačno, u reprezentativnoj savremenoj studiji grupe autora iz Klinike Mayo,<sup>343</sup> kao tri *visokosignifikantna* faktora rizika za razvoj infekcije sintetskog grafta utvrđeni su: 1) rez u predelu *prepone*, 2) *komplikovano zarastanje operacione rane*, i 3) *infekcija rane*.<sup>343</sup>

Eventualni razvoj infekcije ABF grafta na dramatičan način menja postoperativni tok – kompromituje terapijski rezultat i prei katastrofalnim sekundarnim komplikacijama, koje ugrožavaju ne samo vijabilnost donjih ekstremiteta nego i sam život pacijenta (tromboza grafta, anastomotično krvarenje, sepsa). Lečenje infekcije grafta, uopšte uzev, opterećeno je nizom kontroverzi,<sup>121,123,128,129</sup> veoma otežano, neizvesnog ishoda, skopčano sa dugotrajnom hospitalizacijom i praćeno znatnim troškovima, a krajnji ishod neretko je lošiji od ishoda prirodnog toka bolesti koja je predstavljala indikaciju za primarnu rekonstrukciju. Teškoće u lečenju su još izraženije kada se inficirani graft nalazi u predelu prepone,<sup>138,144,344,345</sup> u kom slučaju stope perioperativne smrtnosti i ranog postoperativnog gubitka ekstremiteta iznose u proseku po 20–30%, dok u nekim studijama prelaze i 50%.<sup>128,133,254</sup> U razmatranju tehničke izvodljivosti i izgleda na uspeh sekundarne rekonstrukcije, posebno problematična i zabrinjavajuća je infekcija femoralnog segmenta ABF grafta implantiranog u tretmanu okluzivne bolesti.<sup>346-348</sup> Ova situacija, koja se u praksi sreće ne tako retko, a karakteriše je veoma varijabilan postimplantacioni („inkubacioni“) interval, predstavlja jedan od glavnih kontraargumenata u dugotrajnoj raspravi o dugoročnoj terapijskoj vrednosti, a po nekim autorima i samoj opravdanosti primene ABFB kao terapijske metode u lečenju AIOB.<sup>44,74,90,91,349,350</sup> Po *Hannonu* i sar.,<sup>348</sup> amputaciju – kao negativan ishod lečenja infekcije grafta – predskazuje trijada: *okluzivna bolest – aortobifemoralni bajpas – infekcija u preponi*. Takav zaključak potkrepljuju i iskustvo *Seegera* i sar.,<sup>351</sup> kao i nalazi brojnih drugih studija.<sup>128,144,334</sup>

Zahtevnost lečenja i ozbiljne posledice infekcije grafta uopšte, a posebno infekcije grafta u preponi, obavezuju na doslednu primenu punog obima mera primarne perioperativne profilakse<sup>119,151-153,352</sup> – u cilju nekomplikovanog, primarnog zarastanja operacionih rana i uspešne inkorporacije protetskog implantata. U mnoštvu raspoloživih mera prevencije infekcije (preponske) rane i (sintetskog) grafta (tabela 12), malo je onih čija je efikasnost nesumnjivo dokazana, dok se mnoge praktikuju empirijski i na nestandardizovan način.<sup>119,152,153</sup>

Većina autoriteta ističe presudan značaj *operativne tehnike* (preparisanja femoralne bifurkacije, implantacije grafta, zatvaranja preponske rane i dr.).<sup>113,119,151,154,352</sup> Karakteristike „dobre tehnike“ su, između ostalog: aseptična i minimalno traumatska hirurška disekcija, bez devitalizacije tkiva; ograničena ekspozicija donorskog/recipijentnog arterijskog segmenta, u najmanjem mogućem obimu, dovoljnom za rekonstrukciju; precizna i potpuna hemostaza; umerena upotreba dijatermije; izbegavanje lezije limfonoda i limfatika (prezervirati ih prilikom preparisanja, a u slučaju makroskopske povrede ekscidirati ili ligirati); izbegavanje ekstremne retrakcije zidova rane i povremena relaksacija automatskih ekartera; brižljivo, višeslojno zatvaranje rane, prikladnim šavnim materijalom i bez tenzije (*Goldstone* i *Effeney*: „...meticulous surgical technique is essential in order to minimize the tissue damage. Incomplete hemostasis, retained blood clots, and necrotic and traumatized tissue can convert a wound that ordinarily

would resist millions of bacteria into one that is susceptible to hundreds... Femoral incisions are the most important and should be closed by the most experienced surgeon at the operating table, not delegated to the junior members of the team.”<sup>352</sup>). Ni tehnički savršeno izvedena hirurška procedura ne garantuje, međutim, apsolutnu zaštitu od postoperativnih incizionih komplikacija – koje se, kada je o preponskoj rani reč, i u aktuelnoj praksi nekih renomiranih centara javljaju sa učestalošću koja prelazi 20, pa i svih 30%.<sup>98,257,353-356</sup> Otuda objektivna potreba stalnog preispitivanja i daljeg unapređenja operativne tehnike i realan prostor za uvođenje adjuvantnih tehničkih mera koje bi mogle doprineti redukciji postoperativnog incizionog morbiditeta uopšte, a posebno onog u ingvinofemoralnog predelu.

Ne postoje dokazi o profilaktičkoj efikasnosti rutinske (sukcione) *drenaže* u odnosu na pojavu komplikacija preponske rane,<sup>152,357-360</sup> niti oni koji bi govorili u prilog superiornosti određene tehnike *zatvaranja* rane ili vrste šavnog materijala upotrebljenog u tu svrhu.<sup>361,362</sup> Pitanje pravca hirurškog *reza* je takođe nedefinisano. *Rutherford*<sup>363</sup> smatra da poprečni rez povećava učestalost limfnih komplikacija i da je u prevenciji infekcije rane opravdan samo kod gojaznih pacijenata kod kojih „*venter pendulus*” prekriva ingvinalni nabor. Nasuprot tome, *Raza i sar.*<sup>364</sup> ističu nefiziološki karakter uzdužnog reza, a rezultati jednog broj komparativnih kliničkih studija govore u prilog poprečne/kose preponske incizije.<sup>365-368</sup> U randomizovanoj prospektivnoj studiji *Swinnena i sar.*<sup>368</sup> utvrđena je ekstremno visoka učestalost komplikacija preponske rane otvorene uzdužnim rezom, od čak 47,5% (29/61), dok je odgovarajuća stopa posle poprečnog reza bila visokosignifikantno manja (12,7%, 7/55). Mi delimo mišljenje većine autora<sup>114,254,256,257,363</sup> da je pri rutinskom izvođenju ABFB zbog okluzivne bolesti longitudinalna ili blago lučna incizija sa konveksitetom upolje praktičnija (u pogledu preglednosti i pristupačnosti recipijentnog segmenta, mogućnosti ekstenzije reza i dr.) i pridržavamo se „dogme” *lateralnog* plasiranja reza u odnosu na ingvinalne limfonode (slika 6) – takođe dovedene u pitanje nalazima nedavno objavljene randomizovane studije *Ploega i sar.*<sup>353</sup> U toj studiji, naime, nije nađena značajna razlika u učestalosti limforeje i infekcije rane nakon *lateralnog* reza sa prezervacijom limfnog tkiva, u odnosu na „direktni” rez (sa presecanjem limfatika): učestalost perzistentne limforeje preponske rane je iznosila 5,0% posle „*lateralnog*” i 3,1% posle „*direktnog*” reza, a infekcije rane 6,0%, odnosno 6,1%.

Uporno perzistiranje komplikacija vezanih za zarastanje preponskih rana ABFB u svakodnevnom radu je tako frustrirajuće da navodi neke hirurške grupe na primenu preventivnih mere koje se mogu smatrati retrogradnom tendencijom: 1) kompletiranje rekonstrukcije infraingvinalno *autolognim* tehnikama, u vidu endarterektomije femoralne bifurkacije i eventualnog venskog „*patcha*”,<sup>369</sup> ili 2) potpuno *izbegavanje* preponskog reza<sup>101</sup> – pristup inače odavno napušten,<sup>91</sup> po stečenom uvidu u značaj koji za dugoročnu protočnost ABF grafta u prisustvu difuzne AIOB ima duboka butna arterija.<sup>92</sup> Tako su *York i sar.*<sup>101</sup> u nastojanju da izbegnu komplikacije preponskih rana – koje su se u njihovoj praksi

javljale sa ukupnom učestalošću od 14,6% – bajpas-rekonstrukciju aortoilijačnog segmenta zbog okluzivne bolesti preferencijalno izvodili, po mogućnosti, na distalne spoljašnje *ilijačne* arterije (slično *DeBakeyju* i sar.,<sup>73</sup> pre više od pola veka, slika 4), što se u toj studiji nije nepovoljno odražavalo na protočnost grafta (posle jedne, 3, odnosno 5 godina: 97, 92 i 79% za *aortobilijačni*, a 93, 85 i 76% za ABFB [kontrolna grupa pacijenata, kod kojih ilijačne arterije nisu bile upotrebljive kao recipijentni segment]). U posmatranom 10-godišnjem vremenskom periodu (1998–2008), međutim, poželjna – kompletno intraabdominalna rekonstrukcija – bila je tehnički moguća (dovoljno očuvane spoljne bedrene arterije) kod svega 37 pacijenata.

U manje pesimistična nastojanja da se problemi sa zarastanjem preponskih rana izbegnu ili ublaže spadaju razne modifikacije i finese operativne tehnike i postoperativnog tretmana rane, uključujući tu: 1) profilaktičku *mioplastiku* (obično selektivnu, u prisustvu povećanog rizika komplikacija, npr. posle rane revizije rane – najčešće dezinsercijom i lateralnom rotacijom gornjeg pripoja sartorijusa);<sup>354,370,371</sup> 2) lokalnu primenu topikalnih *antimikrobnih*<sup>355</sup> ili tkivnih *adhezivnih*<sup>372</sup> sredstava prilikom zatvaranja rane, i 3) upotrebu, tehnički sve savršenijih, modernih hirurških instrumenata<sup>62,373,374</sup> i pomoćnih medicinskih uređaja.<sup>375</sup>

U tehničke modifikacije sa atraktivnim teoretskim potencijalom redukcije incizionih komplikacija ABF rekonstrukcije spada i topikalna primena *fibrinskog lepka*. Primena FL u kliničkoj praksi ima dugu predistoriju (tabela 13) i u savremenoj hirurgiji postaje sve šira i raznovrsnija (tabela 18).<sup>376</sup> Hirurgija srca i krvnih sudova je bila među prvim kliničkim disciplinama u kojima je FL šire upotrebljavan,<sup>208</sup> inicijalno kao lokalni hemostatik i zaptivno sredstvo za porozne vaskularne proteze,<sup>204,249,271</sup> u manjoj meri i kao podloga za zasejavanje luminalne površine sintetskih graftova endotelnim ćelijama.<sup>243</sup> Vrlo brzo su, međutim, zapažene mogućnosti primene FL u brojnim drugim kliničkim situacijama (tabela 20),<sup>282,377</sup> između ostalog i u *prevenciji infekcije* (preponske) operacione rane i protetskog implantata.<sup>254-257,276</sup> Smatra se da fibrinski lepak pri tom okludira ledirane limfatike i sitne krvne sudove, svojim adhezivnim delovanjem sprečava stvaranje „mrtvog prostora” u tkivu raslojenom hirurškom traumom, dok istovremeno podstiče prirodni proces reparacije tkiva i ubrzava poželjnu sanaciju hirurške rane *per primam intentionem*. Dodatni profilaktički potencijal bi u tom kontekstu mogli imati preparati FL *kombinovani* sa: 1) koncentratom *trombocita* („fibrin obogaćen trombocitima”) ili 2) *antibiotikom* (gentamicin, bacitracin/neomicin, cefazolin, vankomicin, ili dr.). Tokom perioda razgradnje fibrinske mreže (u trajanju od nekoliko dana do 2 nedelje, u zavisnosti od sastava upotrebljenog preparata FL), trombocitni „faktori rasta”, odnosno vezani antibiotik postepeno se oslobađaju i protrahovano ostvaruju odgovarajuće fiziološko/farmakološko dejstvo *in loco* (stimulacija zarastanja rane, odnosno baktericidno/bakteriostatsko dejstvo), analogno preparatima tipa „*retard*” ili „*depot*”.

U aktuelnoj kliničkoj praksi, FL ima, pre svega, dobro dokumentovanu i nespornu ulogu kao pomoćno *lokalno hemostatsko sredstvo* (potpora konvencionalnoj hemostazi, posebno kod difuznog, nehirurškog krvarenja, i u prisustvu poremećaja koagulacionog statusa).<sup>182,183,264</sup> S druge strane, manje je ubedljiva njegova „*zaptivna*” moć (posebno u situacijama kada se očekuje „limfostatski” efekat),<sup>228-230</sup> dok je primena FL ili FL obogaćenog trombocitima u ulozi stimulatora zarastanja rane, za sada, nedovoljno potvrđena i kontroverzna.<sup>185,186,242</sup> Uz to, još uvek ostaje bez odgovora pitanje *ekonomske* opravdanosti rutinske primene FL u vaskularnoj hirurgiji, kao i indikacija za eventualnu selektivnu primenu.<sup>240,241</sup>

Odnedavna raspoloživost u svakodnevnom kliničkom radu medicinskog uređaja kao što je „*Vivostat*” pruža praktične tehničke pogodnosti i objektivne biološke prednosti automatizovanog, peroperativnog dobijanja i kontrolisane lokalne primene potpuno autolognog fibrinskog lepka. Preparati AFLV („*FS*”, odnosno „*PRF*”), isprobani su već u raznim kliničkim situacijama, u kojima su pokazali manju ili veću efikasnost u ulozi lokalnog hemostatskog i tkivno-adhezivnog, odnosno zaptivnog agensa (tabela 21).<sup>178,293-308</sup> Kao što to važi za preparate FL uopšte, međutim, indikacioni spektar i kriterijumi za selekciju pacijenata kod kojih bi primena AFLV mogla biti posebno korisna i, kao takva, nesumnjivo opravdana, nisu jasno definisani, jer za sada nedostaje dovoljno obimno i ubedljivo afirmativno kliničko iskustvo.

U našoj studiji, problematično zarastanje preponskih rana u ranom postoperativnom periodu po učinjenoj ABF protetskoj rekonstrukciji (prvih 30 dana) zabeleženo je kod gotovo svakog četvrtog pacijenta (24,8%, 29/117). U odnosu na ukupan broj posmatranih „prepona”, stopa lokalnog postoperativnog morbiditeta je iznosila 15% (35/234). Takav nalaz odgovara vrednostima koje se najčešće navode u literaturi,<sup>72,98,101,257,310,329,378,379</sup> a daleko je od ekstremnih stopa (komplikacija preponske incizije u vaskularnim rekonstrukcijama uopšte) nađenih u dvema nedavno objavljenim studijama, od 50,3%<sup>354</sup> i 47,5%.<sup>368</sup>

Stopa preponskih incizionih komplikacija koja je u našoj studiji utvrđena na *završetku hospitalizacije* iznosila je, znatno umerenijih, 6% (14/234). Međutim, više od jedne polovine ukupnog broja zabeleženih komplikacija preponskih rana (60%, 21/35) razvilo se *odloženo*, posle prividno nekomplikovane inicijalne faze zarastanja, i dijagnostikovano je tek po otpustu, prilikom kontrolnog ambulantnog pregleda: 5 od 15 limfnih komplikacija (33,3%), 7 od 9 parcijalnih dehiscencija (77,8%) i čak 9 od ukupno 11 registrovanih infekcija (81,8%) preponskih rana. Većina komplikacija utvrđenih „posthospitalno” bila je lakše prirode i podložna konzervativnom tretmanu u ambulantnim uslovima, ali su 2 slučaja profuzne limforeje i dve duboke infekcije rane nalagali rehospitalizaciju i primenu intenzivnijih terapijskih mera. *Subakutni* klinički tok znatnog broja incizionih komplikacija posle protetske rekonstrukcije u predelu prepone zapazili su i drugi autori.<sup>368,380-382</sup> U studiji *Shermaka* i sar.,<sup>381</sup>

medijana vrednost latentnog intervala do kliničkog ispoljavanja limfatičnih komplikacija preponske rane iznosila je punih 14 dana. *Mitchell* i sar.<sup>380</sup> su našli da je učestalost infekcije operacione rane (u vaskularnoj hirurgiji uopšte) 1,7% intrahospitalno, dok je konačna (posthospitalna) stopa trostruko veća i iznosi 5,1%. Čak 95% (19/20) slučajeva infekcija preponske rane u studiji *Derksena* i sar.<sup>382</sup> manifestovalo se tek po otpustu. Sklonost komplikacija hirurške rane uopšte, a posebno preponske incizije protetske arterijske rekonstrukcije *odloženom ispoljavanju* – upozorava na značaj učestalog i brižljivog nadzora operacionih rana u posthospitalnoj fazi, kao i na potrebu odgovarajuće edukacije medicinskog osoblja u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i informisanja samih pacijenata u tom smislu pre otpusta.

Nalazi naše studije takođe potvrđuju brojne literaturne navode da incizione postoperativne komplikacije imaju, između ostalog, i krupne medicinsko-ekonomske posledice,<sup>354,378,379,383</sup> jer znatno poskupljuju ukupne troškove lečenja. U slučajevima u kojima su nastupili problemi vezani za zarastanje preponskih operacionih rana hospitalno lečenje je bilo u proseku za ~80% skuplje u odnosu na „nekomplikovane” slučajeve (bez razvoja postoperativne komplikacije bilo kog tipa), što je predstavljalo statistički značajnu razliku ( $p = 0,007$ ). Osnovni razlozi tome su bili: 1) značajno *duže trajanje hospitalizacije* u slučajevima otežanog zarastanja preponskih rana (Med = 15 dana, raspon 10–86 dana) u odnosu na trajanje „nekomplikovane” hospitalizacije (Med = 9 dana, raspon 6–20 dana; statistički *visokosignifikantna* razlika,  $p < 0,001$ ), ili/ 2) potreba *rehospitalizacije*, zbog odložene pojave ili progresije komplikacije po otpustu (80%, 4 od 5 rehospitalizacija koje su u studiji usledile u ranom postoperativnom periodu bile su uslovljene naknadnim razvojem, odnosno pogoršanjem komplikacije preponske rane). Slično nalazu naše studije, *Zhang* i sar.<sup>384</sup> su na 5018 pacijenata podvrgnutih hirurškoj revaskularizaciji donjeg/-ih ekstremiteta u SAD u periodu 2005–2011. konstatovali da je stopa rehospitalizacije ranom postoperativnom periodu iznosila 18% (4,3%, 5/117 u našoj studiji) i kao najčešći razlog za to utvrdili *komplikacije hirurške rane* (55% slučajeva [u našoj studiji 80%]), a u znatno manjoj meri, kao drugi najčešći pojedinačni razlog, trombozu grafta (5% [u našoj studiji 20%]). U multivarijantnoj analizi potencijalnih faktora rizika, najvažniji nezavisni predskazatelj rehospitalizacije bila je potreba hirurške revizije u ranom postoperativnom periodu (OR 8,0; 95% CI 6,68–9,60).<sup>384</sup>

Poskupljivanju troškova bolničkog lečenja u našoj studiji naročito su doprinosili: 1) neophodnost antibiotske terapije ili profilakse (svi slučajevi), i 2) primena interventnog (VAC) ili hirurškog tretmana (22,8%, 8 od ukupno 35 komplikacija preponske rane nalagalo je dodatnu hiruršku proceduru ili je tretirano negativnim pritiskom).

Nimalo zanemarujuće, sliku negativnih konsekvenci postoperativnog incizionog morbiditeta upotpunjuju narušeni kvalitet života i moguće nezadovoljstvo ishodom lečenja od strane pacijenta, kao i,

neretko, osećaj profesionalne frustracije i bojazan u pogledu krajnjeg terapijskog rezultata, a posebno zabrinutost za sudbinu protetskog implantata, od strane operatora.<sup>385</sup>

Najčešći tip komplikacija preponske rane utvrđen u studiji bile su *limfatične* komplikacije, koje su javljale sa učestalošću od 6,4% (15/234; 11 limfokutanih fistula, kod jednog pacijenta obostrano, i 4 limfokele). Nađena stopa odgovara većini literaturnih saopštenja.<sup>114,309,386</sup> Pri tom je intrahospitalno registrovana stopa iznosila 4,3% (10/234), a 5 takvih komplikacija koje su se razvile ili pogoršale tek po otpustu predstavljale su razlog za rehospitalizaciju kod 2 pacijenta. U ukupnoj literaturi navođena incidencija limforeje ili/i limfokele preponske rane posle vaskularne rekonstrukcije varira u veoma širokom rasponu od 1%<sup>387-390</sup> do gotovo 30%, u zavisnosti od dijagnostičkih kriterijuma, trajanja i kvaliteta postoperativnog praćenja. Tako se, npr., u studiji *Swinnena* i sar.<sup>368</sup> čak 27,9% (17 od 61) uzdužnih preponskih rezova komplikovalo limfnom fistulom – značajno češće u odnosu na 12,7% (7/55) prepona otvorenih poprečnim rezom.

Poznato je da perzistentna limfokutana fistula ili/i limfokela povećavaju rizik sekundarne *infekcije rane*,<sup>309,356,358,381,388.390-392</sup> kako direktne egzogene (*per continuitatem*) tako i one endogenog, ascendentno-limfogenog porekla (u prisustvu superinficiranih nekrotičnih akralnih lezija, u *Fontaine IV* stadijumu AIOB<sup>115-117,254</sup>). To potvrđuje i nalaz naše studije, u kojoj je svaka treća limfatična komplikacija preponske rane (33,3%, 5/15) bila praćena razvojem sekundarne infekcije (3 slučaja površne [*Szilagyi*°I] i 2 slučaja duboke infekcije rane [*Szilagyi*°II]). *Dunlop* i sar.<sup>358</sup> su pojavu limforeje registrovali u 12% (12/100) incizija u preponi i utvrdili da je statistički značajno korelirala sa razvojem infekcije rane, kao i da je signifikantno produžavala trajanje hospitalizacije. *Tyndall* i sar.<sup>390</sup> su na 2679 operacionih rana u predelu Scarpinog trougla imali svega 1,5% limfnih komplikacija (28 limfokutanih fistula, 13 limfokela), da bi se od 18 neoperativno lečenih limfnih fistula 5 komplikovalo razvojem infekcije rane, a jedna infekcijom grafta. *Shermak* i sar.<sup>381</sup> su limfnu komplikaciju preponske rane dijagnostikovali kod 5% pacijenata (27/538, 7 bilateralno), a prilikom izvođenja revizije našli da je bakterijska kultura pozitivna u više od dve trećine takvih rana (68%, 23/34). Stoga se mnogi autori, u slučaju upornog održavanja limforeje uprkos višednevnom konzervativnom tretmanu (pretežno mirovanje sa eleviranim ekstremitetom, lokalni tretman rane sa kompresivnim previjanjem, sistemska primena antibiotika), zalažu za agresivnu hiruršku reviziju<sup>114,386,388-390,392-394</sup> i podvezivanje/prešivanje oštećenih limfatika, uz njihovo eventualno pre-/intraoperativno „mapiranje” perifernim ubrizgavanjem limfotropne vitalne boje (npr., izosulfan plavo).<sup>114,309,395</sup> U nekim centrima se u takvoj situaciji, kao dodatna terapijska mera u zaustavljanju limforeje i kao mera prevencije infekcije grafta, praktikuje i tzv. „biološka protekcija” preponske rane, odnosno femoralnog (segmenta) grafta – rotacijom susednog mišićnog reznja, najčešće sartorijusa.<sup>354,371,381,391</sup>

Zanimljivo je da je lokalna primena *fibrinskog lepka* opisana ne samo u prevenciji nego i u *tretmanu* limfne komplikacije preponske rane: 1) ultrazvučno navođena, perkutana punkciona drenaža, praćena injekcionom „sklerozacijom” limfokele uz upotrebu FL, bez<sup>227</sup> ili sa dodatkom antibiotika (gentamicin),<sup>396</sup> odnosno 2) tretman limforeje refraktarne na konzervativni tretman topikalnom primenom kombinovanog preparata „*Tachosil*” (FL na kolagenoj podlozi).<sup>397</sup> Pored toga, u svrhu definitivnog zbrinjavanja recidivantne limfokele u preponi posle EVAR-procedure (aortounilačni stent-graft u kombinaciji sa femorofemoralnim bajpasom) opisana je i lokalna primena (direktno ubrizgavanje) tkivnih adheziva drugog tipa (N-butil-cijanoakrilat).<sup>398</sup>

Vredan doprinos uspešnijem tretmanu komplikacija preponske rane, kako limfatičnih tako i onih drugog tipa (infekcija, dehiscencija), predstavlja topikalna terapija negativnim pritiskom („*negative pressure wound therapy*”, NPWT ili „*vacuum assisted closure*”, VAC). *Greer* i sar.<sup>399</sup> su prvi uspešno primenili VAC u lečenju limfne fistule preponske rane – koja je perzistirala i posle eksplantacije inficiranog ABF grafta – svega par godina po njegovom uvođenju u kliničku praksu. U poslednjoj deceniji, zapaža se stalno rastući obim primene i širenje indikacija,<sup>111,399-403</sup> koje izlaze iz terapijskih okvira i daju ovoj metodi bitno novu, *preventivnu* dimenziju.<sup>375</sup> U našoj studiji, primena vakuum-tretmana se u 3 slučaja pokazala uspešnom u zaustavljanju profuzne limforeje preponske rane, ali tek nakon višednevne, neumereno obilne drenaže limfe (slika 19), što bi moglo uticati na povećanje rizika razvoja sekundarne infekcije. Naše iskustvo sa primenom ovog terapijskog modaliteta je slično zapažanju drugih autora, koji su limfnu fistulu preponske operacione rane takođe uspešno tretirali vakuumom, ali je za definitivno uspostavljanje limfostaze bio neophodan protrahovani tretman.<sup>400,402</sup> U radu *Abaija* i sar.,<sup>400</sup> prosečan vremenski period potreban za zatvaranje postoperativne limfne fistule u preponi primenom VAC-a iznosio je punih 14 dana. Za razliku od toga, u našoj studiji je u jednom slučaju uporne, sekundarno inficirane limforeje – u kome je preponska rana hirurški revidirana uz podvezivanje limfatika – terapijski efekat bio neposredan i definitivn.

Ideja o pokušaju prevencije limfatičnih komplikacija preponske rane topikalnom primenom FL potekla je od *Waclawiczeka* i *Pimpla*,<sup>227</sup> koji su taj metod prvi uspešno primenjivali u *onkološkoj* hirurgiji, posle disekcije ingvinalnih ili aksilarnih limfonoda kod 317 pacijenata. Utvrđeno je signifikantno ređa pojava postoperativne limfne fistule u ranama koje su pre zatvaranja tretirane FL (3,8%), u odnosu na kontrolnu grupu rana zatvorenih konvencionalnom tehnikom, bez primene lepka (15%). Ušteda ostvarena zahvaljujući preventivnom efektu FL u odnosu na pojavu limfnih komplikacija iznosila je \$45.000. U novijoj literaturi, međutim, može se naći veći broj radova čiji rezultati govore *protiv* primene FL u prevenciji limfnih komplikacija radikalne limfadenektomije.<sup>228-231</sup>

U ukupnoj literaturi dostupnoj pretraživanju, nalaze se 3 studije u kojima je ispitivana efikasnost FL u prevenciji limfnih komplikacija preponske rane u *vaskularnoj* hirurgiji, i to dva manje poznata rada



nemačkih autora<sup>254,404</sup> i, znatno poznatija i često citirana, studija *Giovannaccija* i sar.<sup>255,256</sup> U sva 3 rada je, po izvedenoj femoralnoj arterijskoj rekonstrukciji (raznog tipa, sa implantacijom ili bez implantacije sintetskog grafta), na površinu preponske rane neposredno pre zatvaranja nanošeno u vidu spreja po 1 ml komercijalnog preparata FL „*Tissucol*“. Učestalost limfatičnih komplikacija utvrđena u netretiranim, standardno zatvorenim preponama bila je u sve 3 studije neumereno visoka. U randomizovanoj studiji u kojoj je posmatrano 50 preponskih incizija, *Hamman*<sup>404</sup> je pojavu limfnih komplikacija utvrdio u 16% netretiranih rana (4/25), dok su sve prepone tretirane lepkom ( $n = 25$ ) zarasle primarno, bez komplikacija. *Rüppell* je lokalnom primenom FL gotovo trostruko smanjio ne samo učestalost limfnih komplikacija (sa 12,4% [21/169] na 4,5% [21/169]: statistički *značajna* razlika) nego i pojavu infekcije preponske rane (sa 8,9% [15/169] na 3,0% [4/134]). Ta studija je bila nerandomizovanog tipa, a u afirmativno intoniranom zaključku, koji je pozivao na rutinsku primenu FL prilikom zatvaranja preponske rane, najavljeno je novo, randomizovano istraživanje u kome bi efikasnost ove pomoćne tehničke mere bila objektivnije dokumentovana – poređenjem nalaza pre- i postoperativne limfoscintigrafije. Međutim, koliko se može zaključiti iz pregleda raspoložive literature, rezultati takve studije do danas nisu objavljeni.

U randomizovanoj studiji sponzorisanog od strane proizvođača ispitivanog agensa (*Tissucol*), švajcarski autori<sup>256</sup> su takođe zabeležili statistički signifikantan profilaktički učinak FL u odnosu na limfne komplikacije – koje su se u netretiranim preponama javljale sa učestalošću od čak 19,4% (26/134, 21 fistula i 5 limfokela) – u odnosu na dvostruku manju stopu zabeleženu u ranama zatvorenim uz topikalnu primenu lepka, od 9,8% (13/132, 11 fistula i 2 limfokela). Štaviše, u preliminarnim rezultatima te studije, publikovanim godinu dana ranije,<sup>255</sup> razlika u učestalosti limfnih komplikacija preponske rane koja je govorila u prilog delotvornosti lepka bila je još izraženija (21,7% [13/60] prema 6,6% [4/61]). Od ukupno 32 limfne fistule, zabeležene do kraja studije, sekundarnom infekcijom se, slično našem iskustvu, komplikovalo 31,2% (10/32; 6 površnih i 4 duboke infekcije). Konačna stopa komplikacija nelimfatičnog tipa iznosila je 10% (od toga, infekcija 4,1% [11/266]) i bila je – za razliku od nalaza *Rüppellove* studije<sup>254</sup> – približno ista u obe studijske grupe.<sup>256</sup>

*Giovannacci* i sar.<sup>256</sup> su, osim toga, utvrdili da lokalna primena FL nije doprinosila smanjenju ukupne postoperativne *drenaže* (medijana vrednost u obe grupe po 30 ml, raspon 0–1100 ml u netretiranim, a 0–3805 ml u grupi preponskih rana tretiranih FL) niti kraćem trajanju potrebe za drenažom preponskih rana (u obe posmatrane grupe prosečno po 3 dana). U studiji *Youssefa* i sar.,<sup>359</sup> medijana vrednost postoperativne drenaže preponske rane femoralne arterijske rekonstrukcije iznosila je 64,5 ml (10–220 ml). Preponske incizije su petog postoperativnog dana rutinski pregledane kolor-dupleks-sonografski i limfne/serozne kolekcije rane nađene u 20% slučajeva (21/106).<sup>359</sup> Medijana vrednost

drenaže preponske rane utvrđena u našoj studiji iznosila je 40 ml (0–400 ml) i bila je u proseku za 5 ml veća u *tretiranim* preponama (nesignifikantna razlika).

Eksperimentalno je pokazano da se AFLV u tkivu *razgrađuje brže* od konvencionalnih preparata FL, kao što su „*Tissucol/Tisseel*” i dr.<sup>164,165</sup> Utvrđeno je, naime, da delimična likvefakcija AFLV nastupa već posle 24 sata, a da je potpuna posle 2 dana.<sup>165</sup> Takav nalaz objašnjava se sledećim specifičnostima sastava AFLV: 1) relativno manja koncentracija fibrinogena/fibrina u odnosu na konvencionalni FL; 2) manji sadržaj „fibrin-stabilizujućeg” XIII faktora koagulacije i, s tim u vezi, manja čvrstina fibrinske mreže (slabije unakrsno povezivanje kovalentnim vezama [„*cross linking*”] fibrinskih  $\alpha$ -lanaca); i, posebno, 3) nizak sadržaj antifibrinolitike komponente (traneksaminska kiselina: 10mM).<sup>164,165</sup> Rezultati naše studije u pogledu drenaže preponskih rana indirektno potvrđuju nedovoljnu otpornost fibrinskog koaguluma generisanog *Vivostat* tehnologijom na endogenu tkivnu fibrinolizu. Pored toga, ubrzanom razgradnji fibrinskog koaguluma u anatomskom regionu bogatom limfatičnim tkivom, kakav je predeo femoralnog trougla, dodatno doprinosi činjenica da samu limfu karakteriše pojačana fibrinolitika aktivnost.<sup>254,405</sup>

U našoj studiji je pojava limfnih komplikacija u preponskim ranama *tretiranim* AFLV bila dvostruko ređa (4,4%, 5/113) u odnosu na incizije zatvorene konvencionalnom tehnikom (8,8%, 10/114), a njihova ukupna učestalost (6,4%) znatno manja od odgovarajuće stope utvrđene u gore pomenutim studijama.<sup>254,256,404</sup> Apsolutni broj zabeleženih limfatičnih komplikacija ( $n = 15$ ), međutim, bio je nedovoljan da zapaženi trend dostigne nivo statističke značajnosti. Za nalaz statistički signifikantne razlike u korist AFLV – uz nađenu, umerenu učestalost limfnih komplikacija, i pokazani stepen efikasnosti lepka u njihovoj prevenciji – bila bi nužna znatno obimnija studija, kojom bi bilo obuhvaćeno više stotina pacijenata. Potvrda ekonomičnosti (isplativosti) rutinske primene AFLV i tada bi, međutim, bila malo verovatna, ako se imaju u vidu aktuelni odnosi cena potrošnog materijala potrebnog za dobijanje lepka i „bolničkog dana” u nacionalnom zdravstvenom sistemu.

Učestalost infekcije preponske rane koju smo mi utvrdili (ukupno 4,7% [11/234]; stopa površnih infekcija 3,8% [9/234], dubokih 0,9% [2/234]) približna je onoj nađenoj u radovima *Giovannaccija* i sar.<sup>256</sup> (4,1%) i *Rüppella* (6,3%),<sup>254</sup> kao i incidenciji ovog problema saopštenoj 2013. od strane *Otta* i sar.<sup>335</sup> (5,8%, 44 od 756 operacionih rana razne lokalizacije), a znatno manja u odnosu na nalaze, takođe nedavno objavljenih, studija *Kuya* i sar. (31%),<sup>356</sup> *Mohammeda* i sar. (u grupi preponskih rana koje nisu bile preventivno tretirane topikalnim vankomicinom, ukupna stopa infekcije iznosila je 25,1%, pri čemu je učestalost površnih infekcija bila 18,9%),<sup>355</sup> *Greenblatta* i sar. (11,1%, 1367/12.330)<sup>379</sup> i *Swinnena* i sar. (11%, 13/116).<sup>368</sup>

Imajući u vidu polaznu pretpostavku naše studije, međutim, razočaravajući je bio nalaz da je stopa infekcije, kao i stopa neinfektivne dehiscencije, bila *veća* u preponama *tretiranim* AFLV

(infekcija rane 6,2%, parcijalna dehiscencija 5,3%) u odnosu na kontrolne, lepkom netretirane preponske incizije (infekcija 3,5%, dehiscencija 2,6%). Uz to, „obogaćivanje” osnovnog preparata AFLV gentamicinom, odnosno trombocitima, *nije* se pokazalo delotvornijim u prevenciji određenih vrsta komplikacija preponske rane. Paradoksalno u odnosu na hipotetična očekivanja zasnovana na teoretskim prednostima „armiranja” lepka dodatnom aktivnom komponentnom – infekcija rane se relativno najčešće javljala upravo u podgrupi preponskih incizija u kojoj je primenjivan AFLV kombinovan sa antibiotikom, dok je parcijalna dehiscencija najčešće registrovana u ranama tretiranim lepkom obogaćenim autolognim trombocitima (tabela 30).

U eksperimentalnoj *in vivo* studiji *Dulchavskog* i sar. iz 1991. (murini model kontaminirane traumatske lezije jetre),<sup>406</sup> nađeno je da je tretman hepatične lezije autolognim fibrinskim lepkom praćen značajno redom pojavom intraabdominalnog apscesa (4/12) i adhezija (6/12) u odnosu na klasičnu hepatorafiju (apsces: 15/15, adhezije: 14/15). U toj studiji je utvrđeno da FL *per se* ima *baktericidno* delovanje na neke, klinički važne patogene, kao što su *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides fragilis*, *Enterobacter faecium* i *Escherichia coli*, dok druge bakterijske vrste pak nisu podložne takvom uticaju (npr., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*).<sup>406</sup> Jedina do sada objavljena *klinička* studija u kojoj je pokazana antiinfektivna efikasnost kombinacije FL–antibiotik potiče iz ortopedske hirurgije: autori iz Japana<sup>226</sup> su na studijskoj populaciji od ukupno 384 pacijenta, operisana zbog raznih oboljenja kičmenog stuba, utvrdili da lokalna primena FL obogaćenog vankomicinom visokosignifikantno smanjuje učestalost infekcije hirurške rane ( $p = 0,0003$ ). U vaskularnoj hirurškoj literaturi se na ovu temu mogu naći samo jedan broj eksperimentalnih studija<sup>254,256,282,407</sup> i malobrojni prikazi slučajeva.<sup>247,281</sup> Utisak je da se u aktuelnoj kliničkoj praksi veće nade na polju topikalne antimikrobne profilakse, odnosno terapije polažu u druge „nosače” antibiotika, kao što su kolageni pačevi<sup>408</sup> ili PMMA-kuglice (polimetilmetakrilat).<sup>409</sup>

S druge strane, treba imati u vidu da je, kao jedan od mogućih neželjenih efekata lokalne primene FL opisano i upravo suprotno, *proinfektivno* delovanje. Naime, iako je bojazan od virusne infekcije, odnosno infekcije prionima bio jedan od ključnih pokretača razvoja tehnologije dobijanja autolognog fibrinskog lepka – procesovanje krvi ovim tehnikama *ne* smanjuje rizik *bakterijske autoinfekcije* – kod onih pacijenta kod kojih je u trenutku „autodonacije” prisutna (tranzitorna) bakterijemija (*Staphylococcus epidermidis*, ostali KNS, ili najrazličitije druge bakterijske vrste).<sup>164,410</sup> Osim toga, sam fibrinski koagulum može poslužiti kao *supstrat* za inicijalnu ireverzibilnu adheziju bakterijskih ćelija – koje u izvesnom broju neizbežno kontaminiraju svaku hiruršku ranu – što predstavlja preduslov i prvi korak u razvoju incizione infekcije. Mnoge vrste bakterija, uključujući tu i tipične uzročnike infekcije hirurške rane i vaskularnog grafta, *Staphylococcus aureus* i *S. epidermidis*, na površini ćelije ispoljavaju receptore („adhezini”) preko kojih se ireverzibilno vezuju za proteine krvne plazme i „adhezivne molekule

ekstracelularnog matriksa” (kolagen, elastin, laminin, fibronektin i, posebno, *fibrinogen*).<sup>411,412</sup> U daljem toku infektivnog procesa, fibrinski koagulum može imati i ulogu proteinske *hranljive podloge* i na taj način podstaći proliferaciju bakterijskih kolonija i razbuktavanje infekcije.<sup>159</sup>

U studijama u kojima je ispitivana uspešnost lokalne primene autologne plazme bogate trombocitima („*platelet rich plasma*”, PRP) kao sredstva za podsticanje zarastanja i sprečavanje komplikacija preponske operacione rane u vaskularnoj i kardiohirurgiji, zabeleženi su protivrečni rezultati. *Saratzis* i sar.<sup>413</sup> su našli da lokalna primena PRP (pre zatvaranja ingvinalnih operacionih rana EVAR-procedure) statistički značajno smanjuje incizioni morbiditet (24% u kontrolnoj, prema 4% u eksperimentalnoj grupi) i trajanje hospitalizacije (sa prosečnih 6, na 4 dana). Nasuprot tome, *Lawlor* i sar.<sup>257</sup> su zaključili da preparat PRP nije efikasan u prevenciji komplikacija preponske rane. U studiji randomizovanog karaktera, oni su pratili zarastanje ukupno 81 preponske incizije kod 51 pacijenta (elektivne, otvorene vaskularne rekonstrukcije raznog tipa i EVAR) i pojavu komplikacije utvrdili u 22,5% tretiranih (9/40) i 22% (9/41) kontrolnih, netretiranih rana. Konačno, u studiji na 1128 kardiohirurških pacijenata, u kojoj je PRP primenjivan topikalno pre zatvaranja reza za safenektomiju, limforeja je konstatovana u 10,2% tretiranih i čak 46,1% netretiranih rana (statistički visokoznačajna razlika).<sup>414</sup>

U kritičkom osvrtu na (ne)efikasnost FL, odnosno FL obogaćenog trombocitima u ulozi stimulatora zarastanja rane i reparacije tkiva, *Clark*<sup>186</sup> primećuje da su bolji rezultati postignuti u eksperimentalnim studijama na životinjama nego u kliničkoj praksi, kao i da uspešnost FL primenjenog u tu svrhu zavisi uveliko meri od njegovog sastava, pri čemu su manje prečišćeni, „*home-made*” preparati delotvorniji od onih komercijalnih.<sup>186</sup> *Fibronektin*, kao jedna od najvažnijih bioloških komponenti u procesu zarastanja rane (tabela 15), *nije* prisutan u sastavu AFLV, a *ubrzana razgradnja* AFLV (već posle 2 dana) – znatno brža u odnosu na konvencionalne preparate heterolognog FL (do 2 nedelje) – onemogućava protraževano stimulatívno dejstvo trombocitnih faktora rasta. U takvoj situaciji, poželjnija je i veća koncentracija antifibrinolitičke komponente u odnosu na onu koja karakteriše AFLV.<sup>164,165</sup>

U postizanju „adhezivnog” efekta topikalno primenjenog FL, *Rüppell*<sup>254</sup> dodatno ističe značaj prikladne hirurške *tehnike*: prethodno plasiranje pojedinačnih šavova i njihovo vezivanje pod umerenom tenzijom neposredno po aplikaciji lepka, uz naknadnu manuelnu kompresiju rane, preko tople, vlažne gaze, u trajanju od nekoliko minuta).<sup>254</sup>

Posmatrajući spektar i relativnu zastupljenost bakterijskih *uzročnika infekcije* preponskih rana utvrđenih u našoj studiji (uključujući tu slučajeve primarne kao i sekundarne incizione infekcije, tabela 31), zapaža se da su, pored stafilokoka (*Staphylococcus aureus*, KNS) – kao „tradicionalnih” uzročnika infekcije hirurške rane i vaskularnog grafta – značajnu i, štaviše, *dominantnu* ulogu, ukupno uzev, imale *Gram-negativne* bakterije (enterokok, ešerihija, pseudomas, klepsijela, enterobakter, proteus,

acinetobakter i dr.). Slična etiologija infekcije operacione rane utvrđena je i u savremenoj prospektivnoj studiji finskih autora,<sup>415</sup> kao i u obimnoj retrospektivnoj analizi *Gastmeiera* i sar.<sup>416</sup> (6815 vaskularnih rekonstrukcija izvedenih u 23 nemačka centra u periodu 1997–2001, stopa incizione infekcije 2,7%, 183/6815, distribucija uzročnika: *S. aureus* 39,2%, *Enterococcus* spp. 14,0%, *E. coli* 8,6%, *Proteus* spp. 7,5%, *P. aeruginosa* 7,5%, ostale gram-negativne vrste i dr. agensi 23,2%).

Uz to, ispitivanje osetljivosti izolovanih sojeva na antibiotike sprovedeno u našoj studiji potvrđuje zabrinjavajući *porast bakterijske rezistencije* na antibiotike – upadljivo prisutan u globalnim razmerama u savremenoj kliničkoj praksi uopšte, a posebno izražen u nekim disciplinama, u koje – po osobinama većinske bolesničke populacije koju zbrinjava i samom karakteru terapijskih procedura – neizbežno spada i vaskularna hirurgija.<sup>334,417,418</sup>

U postojećem mnoštvu radova koji se bave problemom *infekcije operacione rane* u vaskularnoj hirurgiji, učinjen je pokušaj da se utvrde činioci odgovorni za višestruko *češću* pojavu ove komplikacije nakon arterijskih rekonstrukcija (u studijama prospektivnog tipa utvrđene su stope između 4% i 27,7%) u odnosu na „čiste” operacije u opštoj hirurgiji (1,5–2,9%).<sup>117,125,133,334,335,356,378-380,382-384,415-421</sup> Doprinos razvoju incizione infekcije nakon vaskularne rekonstrukcije pripisivan je brojnim faktorima, kako onim u vezi sa samim *pacijentom* (ženski pol, odmakla životna dob, gojaznost, malnutricija, imunosupresija, inficirana distalna ishemijska lezija, kolonizacija kože/sluznica MRSA, ožiljak ranije rekonstrukcije, hronični komorbiditet [dijabetes, renalna insuficijencija, i dr.]) tako i činiocima *egzogenog* karaktera – prisutnim: 1) *preoperativno* (dugotrajna hospitalizacija, lokalni hematomi posle konvencionalne angiografije, propusti u antibiotskoj profilaksi i dr.), 2) *intraoperativno* (hitna operacija, rez u predelu prepone, kompleksna rekonstrukcija, prolongirano klemovanje aorte, implantacija sintetskog, za razliku od autolognog grafta, neumereno dugo trajanje operacije i dr.), ili/3) *postoperativno* (alogeni transfuzija, neadekvatan nadzor i tretman operacione rane i dr.). U verovatno najobimnijem istraživanju ovog tipa, *Greenblatt* i sar.<sup>379</sup> su među 12.330 pacijenata podvrgnutih revaskularizaciji donjeg/-ih ekstremiteta u SAD u periodu 2005–2008. dijagnostikovali u prvih 30 dana 1367 slučajeva incizione infekcije (11,1%). Kao predisponirajući činioci utvrđeni su: ženski pol, gojaznost, hronična opstruktivna bolest pluća, hronična hemodijaliza, i trajanje operacije duže od 4 sata. Infekcija rane je dvostruko povećavala učestalost reoperacije u ranom postoperativnom periodu a trostruko rizik „gubitka grafta” i bila je, uz to, praćena značajno dužom hospitalizacijom.<sup>379</sup> *Ott* i sar.<sup>335</sup> su konstatovali da su na pojavu infekcije rane posle arterijskih rekonstrukcija (incidencija 5,8%, 44 od ukupno 756 retrospektivno analiziranih incizija, period 2002–2005) u klinici u Hanoveru (jedan od centara najzaslužnijih za uvođenje FL u kardiovaskularnu hirurgiju,<sup>204</sup> a posebno za njegovu primenu u prevenciji i lečenju infektivnih komplikacija<sup>205</sup>) signifikantno uticali, opadajućim redosledom po značaju: rekonstrukcija *graftom* u predelu *prepone*, terminalni stadijum okluzivne bolesti (*Fontaine*°IV), trajanje postoperativne drenaže

rane duže od 5 dana, imunosupresija, trajanje operacije >214 minuta, i gojaznost. Nasuprot tome, kao signifikantan protektivni činilac utvrđena je perioperativna antibiotska profilaksa.<sup>335</sup> U prospektivnoj, multicentričnoj studiji *Turtiainenove* i sar.<sup>415</sup> utvrđena je stopa incizione infekcije posle rekonstrukcija infrarenalne aorte ili arterija donjih ekstremiteta od čak 27% (49/184), a nezavisni prediktori infekcije rane bili su: infraingvinalna rekonstrukcija (OR 7,2,  $p < 0,001$ ), gojaznost (OR 6,1,  $p < 0,001$ ), i lokalni hematoma posle arteriografije (OR 2,5,  $p = 0,02$ ). Razvoj infekcije rane poskupljivao je troškove hospitalizacije u proseku za 3320 €, ne računajući tu troškove antibiotske terapije.<sup>415</sup> U jednom od poslednjih publikovanih radova koji se bave infekcijom rane u vaskularnoj hirurgiji, *Kuy* i sar.<sup>356</sup> su – među 106 pacijenata podvrgnutih arterijskoj rekonstrukciji koja je zahtevala rez u preponi – razvoj infekcije preponske rane utvrdili kod čak 33 (31%), da bi kao faktore rizika identifikovali postoperativni hematoma ili serom rane, i perioperativnu transfuziju alogene krvi. Konačno, analizom vaskularnog registra „*Society for Vascular Surgery Vascular Quality Initiative*”, *Kalish* i sar.<sup>420</sup> su, na 7908 otvorenih rekonstrukcija arterija donjih ekstremiteta izvedenih u 91 centru SAD u periodu 2003–2012, konstatovali da se stopa infekcije operacione rane u raznim ustanovama kretala u širokom rasponu od 0 do 30% i da je u proseku iznosila 4,8%. Multivarijantnom logističkom regresijom identifikovana su 3 nezavisna predskazatelja nastanka ove komplikacije: 1) kritična ishemijska bolest (OR 1,53,  $p < 0,04$ ), 2) transfuzija >2 jedinice krvi (OR 3,30,  $p < 0,001$ ), i 3) trajanje hirurške procedure >220 min. (OR 2,11,  $p < 0,04$ ). Priprema kože operacionog polja *hlorheksidinom* – za razliku od povidon-jodnog preparata – utvrđena je u toj studiji kao zaštitna mera, koja je gotovo dvostruko smanjivala opasnost nastanka infekcije rane (OR 0,53,  $p = 0,002$ ).<sup>420</sup>

Pokušaj utvrđivanja prediktora otežanog zarastanja preponske rane učinjen je i u radovima koji su imali cilj i dizajn sličan našoj studiji. *Giovannacci* i sar. (lokalna aplikacija FL u prevenciji limfnih komplikacija preponske rane),<sup>256</sup> među ispitivanim parametrima (pol, dob, gojaznost, dijabetes, renalna insuficijencija, srčana slabost, venska insuficijencija, rana reoperacija), nisu identifikovali značajne faktore rizika posmatranog (limfatičnog) tipa incizionih komplikacija – koji bi, inače, mogli poslužiti kao osnova za preoperativnu stratifikaciju rizika i indikacija za *selektivnu* primenu FL. Slično tome, *Lawlor* i sar. (topikalna primena *PRP*)<sup>257</sup> su takođe konstatovali odsustvo prediktivnog značaja analiziranih činilaca (4. stadijum okluzivne bolesti, primena antibiotske profilakse >60 min. pre reza, trajanje operacije >120 min., i endovaskularna rekonstrukcija AAA [za razliku od otvorene]) u odnosu na pojavu komplikacija zarastanja preponske operacione rane.

Među potencijalnim faktorima rizika ispitivanim u našoj studiji (tabela 33: pol, starost, pušenje, gojaznost, dijabetes, ipsilateralna distalna nekroza, kompletna okluzija aorte, trajanje preoperativne hospitalizacije, „vreme aortne klemne”, „vreme operacije”, intraoperativno krvarenje, profundoplastika, trajanje postoperativne drenaže, i revizija u ranom postoperativnom periodu) značajnu korelaciju sa

otežanim zarastanjem preponskih rana pokazala je jedino *preoperativna hospitalizacija*: pacijenti kod kojih je nastupila incizionna komplikacija u predelu prepone bili su pre izvođenja ABFB značajno duže hospitalizovani ( $3,48 \pm 0,46$  dana) u odnosu na one sa nekomplikovanim, primarnim zarastanjem ( $2,89 \pm 0,30$  dana;  $p = 0,042$ ). Pacijenti su bili izloženi signifikantno većem riziku postoperativnih komplikacija u vezi sa zarastanjem preponskih rana već nakon boravka u bolničkoj sredini dužeg od 1 dan ( $OR = 3,43$ ,  $95\% CI = 1,28-9,23$ ,  $p = 0,011$ ). Od parametara unetih u multivarijantnu analizu (tabela 34), produženo trajanje preoperativne faze hospitalizacije potvrdilo se kao jedini nezavisan predskazatelj koji je statistički značajno doprinosa preponskom incizionom morbiditetu ( $aOR = 3,94$ ,  $95\% CI = 1,38-11,27$ ,  $p = 0,011$ ). Intrahospitalna preoperativna priprema ili čekanje na ABFB duže od 1 dan je više nego trostruko povećavalo opasnost nastanka postoperativnih komplikacija tipa otežanog zarastanja preponskih operacionih rana.

Negativan uticaj dužeg trajanja preoperativne hospitalizacije na ishod hirurške procedure je utvrđen u nizu studija, kako u oblasti vaskularne hirurgije<sup>334,417,421</sup> tako i u drugim hirurškim disciplinama.<sup>422</sup> *Pounds* i sar.<sup>334</sup> su kao signifikantne faktore rizika infekcije operacione rane i vaskularnog grafta (410 rekonstrukcija abdominalne aorte i arterija donjih ekstremiteta izvedenih u periodu 2002–2004) identifikovali rez u *preponi* (primarna lokalizacija infektivne komplikacije u 64% slučajeva;  $p = 0,04$ ) i *prethodnu hospitalizaciju* ( $p = 0,03$ ).<sup>334</sup> Analizom rezultata čak 40.669 elektivnih vaskularnih rekonstrukcija izvedenih u SAD između 2005. i 2008, *deFreitas* i sar.<sup>421</sup> su konstatovali da je *preoperativna hospitalizacija* značajno doprinosila mogućnosti nastanka ne samo infekcije hirurške rane (povećavala učestalost ovog problema sa 2,9% na 4,5%;  $OR 1,21$ ,  $p = 0,006$ ) nego i drugih postoperativnih infektivnih komplikacija, kao što su pneumonija (1,6% → 3,1%;  $OR 1,64$ ,  $p < 0,0001$ ) i infekcija urinarnog trakta (1,2% → 2,3%;  $OR 1,46$ ,  $p < 0,0001$ ).<sup>421</sup> *Vogel* i sar.<sup>422</sup> su utvrdili da je intrahospitalno odlaganje elektivne operacije tipa aortokoronarnog bajpasa, resekcije kolona ili pluća, pored veće stope infektivnog morbiditeta (infekcija rane, pneumonija, uroinfekcija, sepsa), bilo praćeno i značajno povećanim rizikom operativnog *mortaliteta* i signifikantno većim troškovima bolničkog lečenja.<sup>422</sup>

S druge strane, u obe poslednje pomenute studije<sup>421,422</sup> takođe je zapaženo da je duže trajanje preoperativne hospitalizacije značajno koreliralo sa zastupljenošću drugih nepovoljnih činilaca, kao što su starost pacijenta  $>80$  godina i hronični komorbiditet (opstruktivna bolest pluća, kongestivna srčana slabost, renalna insuficijencija, hemoragijska dijateza i dr.), koji *per se* mogu predstavljati faktore rizika postoperativnog mortaliteta i morbiditeta, uključujući tu i komplikacije infektivnog tipa. Neophodnost dopunske preoperativne dijagnostike u vezi sa prisustvom udruženih oboljenja, kao i njihovog medikamentnog ili interventnog lečenja u cilju pripreme za ABFB, bili su glavni razlog odlaganja operacije i kod pacijenata u našoj studiji, u kojoj je protrahovana preoperativna hospitalizacija (prosečno

trajanje  $3,0 \pm 2,8$  dana, raspon 1–18 dana) bila uslovljena organizaciono-tehničkim ograničenjima nametnutim uslovima rada u aktuelnoj domaćoj kliničkoj praksi. U sklopu preoperativnog ispitivanja i pripreme za hiruršku rekonstrukciju aortoilijačnog segmenta, 12 (10%) naših pacijenata je podvrgnuto koronarografiji (najduže trajanje preoperativne hospitalizacije zabeleženo je među bolesnicima ispitivanim na prisustvo koronarne bolesti), da bi potom kod 2 pacijenta bila indikovana preliminarna revaskularizacija miokarda (i ABFB stoga bio odložen), a kod 10 (8,3%) pacijenata u daljem toku iste hospitalizacije bila izvedena ABF rekonstrukcija; daljih 10 ispitanika u studiji podvrgnuto je u istoj hospitalizaciji prethodnoj karotidnoj rekonstrukciji, a kod 4 (3,3%) pacijenta je izvedena ili pokušana endovaskularna rekonstruktivna procedura tipa PTA (renalne, odnosno ilijačne arterije).

U svakom slučaju, činjenica je da trajanje preoperativne hospitalizacije predstavlja jedan od „egzogenih” činilaca (nevezanih za stanje pacijenta) koji su potencijalno podložni(ji) kontroli/korekciji, te kao takvi u ukupnom spektru mera prevencije postoperativnih komplikacija, posebno onih infektivne prirode, zahtevaju naročitu pažnju.<sup>119,151</sup> U cilju redukcije kolonizacije kože i sluznica pacijenta nozokomijalnom mikroflorom, često rezistentnom na standardne antibiotike korišćene za primarnu perioperativnu antiinfektivnu profilaksu, period preoperativne hospitalizacije trebalo bi skratiti na nužni minimum.<sup>119,151,415</sup> Nalazi naše studije sugerišu da preoperativna faza hospitalizacije ne bi trebalo da traje duže od 1 dan.

Može se rezimirati da, uprkos tome što se postupak dobijanja i primene autolognog fibrinskog lepka „Vivostat” u našoj studiji pokazao kao pouzdan i praktičan, a sam preparat bezbedan za upotrebu, bez pratećih neželjenih pojava, gore izneti i diskutovani rezultati *ne* daju osnova da se topikalna primena AFLV pre zatvaranja preponske rane ABF rekonstrukcije preporuči kao mera prevencije incizionih komplikacija. Pokazani potencijal AFLV u prevenciji *limfnih* komplikacija preponske rane protetske rekonstrukcije zahteva dodatnu proveru na većem broju ispitanika. Na osnovu vlastitog kliničkog iskustva (ovde iznetog, kao i ukupnog do sada stečenog) i na osnovu pregleda relevantne stručne literature – primena AFLV u vaskularnoj hirurgiji nema opravdanje izvan uloge pomoćnog lokalnog hemostatskog sredstva kod pacijenata izloženih povećanom riziku perioperativnog krvarenja.

U lečenju difuzne AIOB, protetski ABFB ostaje metod izbora i u modernoj, „endovaskularnoj” eri. Uopšte uzev, ova rekonstruktivna procedura praćena je veoma zadovoljavajućim terapijskim efektom, protočnošću i „spasavanjem ekstremiteta”, ali je još uvek opterećena znatnim operacionim morbiditetom, posebno onog lokalnog tipa. Visoka učestalost preponskih incizionih komplikacija i njihove posledice (povećanje morbiditeta, produženo trajanje i poskupljenje bolničkog lečenja, mogući uzrok rehospitalizacije) obavezuju na striktno sprovođenje standardnih mera prevencije (minimalno trajanje preoperativne hospitalizacije, perioperativna antibiotska profilaksa, atraumatska i aseptična hirurška



---

tehnika, brižljiva postoperativna nega i nadzor operacionih rana, i dr.), kao i na dalje istraživanje na ovom polju, uključujući dodatno ispitivanje efikasnosti fibrinskog lepka u prevenciji limfatičnih komplikacija preponske rane.

## 7. ZAKLJUČCI

1. Lokalna primena autolognog fibrinskog lepka „*Vivostat*” pre zatvaranja preponske rane aortobifemoralne rekonstrukcije:

- a) *ne* doprinosi ređoj pojavi incizionog morbiditeta i
- b) *ne* smanjuje količinu niti trajanje postoperativne drenaže, ali
- c) je *potencijalno efikasna* u prevenciji *limfatičnih* komplikacija.

2. Između ispitivanih *varijanti* AFLV (osnovni preparat ili preparat sa dodatkom trombocita, odnosno antibiotika) *nema* razlike u profilaktičkoj efikasnosti, kako u pogledu komplikacija zarastanja tako i u odnosu na postoperativnu drenažu preponske rane.

3. Rutinska primena AFLV u posmatranoj situaciji *nije* medicinski niti ekonomski opravdana, iako je preparat bezbedan a metod dobijanja i primene praktičan. Topikalna primena AFLV pre zatvaranja preponskih rana primarne ABF rekonstrukcije *ne* može se preporučiti kao mera prevencije incizionih komplikacija.

4. Komplikacije preponskih rana ABF protetske rekonstrukcije:

- a) javljaju se sa *znatnom učestalošću*;
- b) značajno *produžavaju trajanje hospitalizacije* i
- c) *poskupljuju* bolničko lečenje;
- d) u visokom procentu slučajeva dijagnostikuju se tek *po otpustu*, i
- e) predstavljaju najčešći razlog rehospitalizacije u ranom postoperativnom periodu.

5. Primenjen u hirurškom lečenju difuzne okluzivne bolesti aortoilijačnog segmenta, ABFB daje vrlo dobar terapijski efekat i praćen je visokim stopama protočnosti grafta i spasavanja ekstremiteta, ali je i u uslovima savremene kliničke prakse opterećen znatnim morbiditetom, a posebno velikom učestalošću preponskih incizionih komplikacija. Po svojoj učestalosti i značaju, ovaj poslednji problem nalaže preispitivanje postojećih i istraživanje novih, efikasnijih mera prevencije. U spektru mera konvencionalne profilakse, značajno mesto zauzima minimalno trajanje preoperativne hospitalizacije.

## 8. LITERATURA

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2095–128.
2. Janković S, Vlajinac H, Bjegović V, Marinković J, Šipetić-Grujičić S, Marković-Denić L et al. The burden of disease and injury in Serbia. *Eur J Public Health* 2007;17(1):80–5.
3. Heikkinen M, Salenius JP, Auvinen O. Projected workload for a vascular service in 2020. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19:351–5.
4. Radna grupa Ministarstva zdravlja Republike Srbije. Nacionalni program prevencije i kontrole kardiovaskularnih bolesti u Republici Srbiji do 2020. godine. Beograd, 2009. godine (“Sl. glasnik RS”, br. 11/2010).
5. DeBakey ME, Lawrie GM, Glaeser DH. Patterns of atherosclerosis and their surgical significance. *Ann Surg* 1985;201:115–31.
6. Brewster DC. Aortoiliac occlusive disease. In: Dean RH, Yao JST, Brewster DC (eds). *Current diagnosis and treatment in vascular surgery*. Appleton and Lange, Norwalk 1995;193–207.
7. Valentine RJ, Jackson MR, Modrall JG, McIntyre KE, Clagett GP. The progressive nature of peripheral arterial disease in young adults: a prospective analysis of white men referred to a vascular surgery service. *J Vasc Surg* 1999;30(3):436–44.
8. Palombo D, Mambriani S, De Donato G. Aortoiliac occlusive disease In: Liapis CD, Balzer K, Benedetti-Valentini F, Fernandes e Fernandes J (eds). *Vascular surgery*. Springer, Berlin 2007;355–74.
9. Becker F, Robert-Ebadi H, Ricco JB, Setacci C, Cao P, de Donato G et al. Definitions, epidemiology, clinical presentation and prognosis of critical limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42(Suppl 2):S4–12.
10. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG et al. TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2007;45(1,Suppl):S5–S67.
11. Aboyans V, Desormais I, Lacroix P, Salazar J, Criqui MH, Laskar M. The general prognosis of patients with peripheral arterial disease differs according to the disease localization. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(9):898–903.
12. Barker WF. A history of vascular surgery. In: Moore WS (ed). *Vascular and endovascular surgery: a comprehensive review*. Elsevier Saunders, Philadelphia 2006;1–20.
13. Graham R. Case of obstructed Aorta. *Med Chir Trans* 1814;5:287–300.
14. Greenfield I. Thrombosis and embolism of the abdominal aorta. *Ann Intern Med* 1943;19(4):656–68.
15. Leriche R. Des oblitérations artérielles hautes (oblitération de la terminaison de l'aorte) comme causes des insuffisances circulatoires des membres inférieurs. *Bull Mem Soc Chir (Paris)* 1923;49:1404.

16. Leriche R. De la résection du carrefour aortico-iliaque avec double sympathectomie lombaire pour thrombose artéritique de l'aorte : le syndrome de l'obliteration termino-aortique par artérite. *Presse Medicale* 1940;54-55(48):601–4.
17. Leriche R, Morel A. The syndrome of thrombotic obliteration of the aortic bifurcation. *Ann Surg* 1948;127(2):193–206.
18. Oudot J. La greffe vasculaire dans les thromboses du carrefour aortique. *Presse Med* 1951;59:234–6.
19. Friedman SG. The 50th anniversary of abdominal aortic reconstruction. *J Vasc Surg* 2001;33:895–8.
20. Dostupno na Internetu: <http://www.icvd-kcs.org/pages/istorijat.html>.
21. Wylie EJ, Kerr E, Davies O. Experimental and clinical experiences with the use of fascia lata applied as a graft about major arteries after trombo-endarterectomy and aneurysmorrhaphy. *Surg Gynecol Obstet* 1951;93:257–72.
22. DeBakey ME, Crawford ES, Cooley DA, Morris GC Jr. Surgical considerations of occlusive disease of the abdominal aorta and iliac and femoral arteries: analysis of 803 cases. *Ann Surg* 1958;148(3):306–24.
23. Louw JH. Splenic-to-femoral and axillary-to-femoral bypass grafts in diffuse atherosclerotic occlusive disease. *Lancet* 1963;281:1401–2.
24. Blaisdell FW, Hall AD. Axillary-femoral artery bypass for lower extremity ischemia. *Surgery* 1963;54:563–8.
25. Blaisdell FW. Development of femoro-femoral and axillo-femoral bypass procedures. *J Vasc Surg* 2011;53(2):540–4.
26. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technique and a preliminary report of its application. *Circulation* 1964;30:654–70.
27. Fogarty TJ. Evolution of endovascular therapy. In: Fogarty TJ, White RA (eds). *Peripheral endovascular interventions*, third edition. Springer, New York 2010;3–10.
28. Palmaz JC, Richter GM, Noeldge G, Schatz RA, Robison PD, Gardiner GA Jr et al. Intraluminal stents in atherosclerotic iliac artery stenosis: preliminary report of a multicenter study. *Radiology* 1988;168(3):727–31.
29. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1991;5:491–9.
30. Dion YM, Katkhouda N, Rouleau C, Aucoin A. Laparoscopy-assisted aortobifemoral bypass. *Surg Laparosc Endosc* 1993;3(5):425–9.
31. Dion YM, Gracia CR, Demalsy JC. Laparoscopic aortic surgery. *J Vasc Surg* 1996;23(3):539.
32. Mirilas P, Skandalakis JE. Surgical anatomy of the retroperitoneal spaces, part III: retroperitoneal blood vessels and lymphatics. *Am Surg* 2010;76(2):139–44.
33. Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman TA, Smith RB, Skandalakis PN. Great vessels in the abdomen. Abdominal aorta. In: Skandalakis JE (ed).: *Skandalakis' surgical anatomy: The embryologic and anatomic basis of modern surgery*. Paschalidis Medical Publication, Athens 2004;311–6.
34. Raffetto JD, Montgomery JE, Eberhardt RT, LaMorte WW, Menzoian JO. Differences in risk factors for lower extremity arterial occlusive disease. *J Am Coll Surg* 2005;201(6):918–24.

35. Fontaine R, Kim M, Kieny R. Die chirurgische Behandlung der peripheren Durchblutungsstörungen. *Helvetica Chirurgica Acta* 1954;21(5/6):499–533.
36. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997;26(3):517–38.
37. Brewster DC. Clinical and anatomical considerations for surgery in aortoiliac disease and results of surgical treatment. *Circulation* 1991;83(2 Suppl):I42–52.
38. Connolly JE, Price T. Aortoiliac endarterectomy: a lost art? *Ann Vasc Surg* 2006;20(1):56–62.
39. van Kuijk JP, Flu WJ, Welten GM, Hoeks SE, Chonchol M, Vidaković R et al. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease with or without polyvascular atherosclerotic disease. *Eur Heart J* 2010;31(8):992–9.
40. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000;31(1 Pt 2):S1–S296.
41. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *Eur Heart J* 2011;32:2851–906.
42. Setacci C, de Donato G, Teraa M, Moll FL, Ricco JB, Becker F et al. Chapter IV: Treatment of critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42(Suppl 2):S43–59.
43. Moise MA, Kashyap VS. Treatment of aortoiliac occlusive disease: medical versus endovascular versus surgical therapy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2011;13(2):114–28.
44. Brewster DC. Current controversies in the management of aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* 1997;25(2):365–79.
45. Rutherford RB. Options in the surgical management of aorto-iliac occlusive disease: a changing perspective. *Cardiovasc Surg* 1999;7:5–12.
46. Greenhalgh RM, Belch JJ, Brown LC, Gaines PA, Gao L, Reise JA et al. Mimic Trial Participants. The adjuvant benefit of angioplasty in patients with mild to moderate intermittent claudication (MIMIC) managed by supervised exercise, smoking cessation advice and best medical therapy: results from two randomised trials for stenotic femoropopliteal and aortoiliac arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36(6):680–8.
47. Murphy T, Cutlip D, Regensteiner J, Mohler E, Cohen D, Reynolds M et al. CLEVER Study Investigators. Supervised exercise versus primary stenting for claudication resulting from aortoiliac peripheral artery disease: six-month outcomes from the claudication: exercise versus endoluminal revascularization (CLEVER) study. *Circulation* 2012;125(1):130–9.
48. Upchurch GR Jr, Dimick JB, Wainess RM, Eliason JL, Henke PK, Cowan JA et al. Diffusion of new technology in health care: the case of aorto-iliac occlusive disease. *Surgery* 2004;136:812–8.
49. Goodney PP, Beck AW, Nagle J, Welch HG, Zwolak RM. National trends in lower extremity bypass surgery, endovascular interventions, and major amputations. *J Vasc Surg* 2009;50:54–60.
50. Davidović LB, Lotina SI, Kostić DM, Činara II, Cvetković SD, Stojanov PL et al. Činioci koji određuju dugotrajniju protočnost aorto-bifemoralnog bajpasa. *Srp Arh Celok Lek* 1997;125(1–2):24–35.
51. Dunn DA, Downs AR, Lye CR. Aortoiliac reconstruction for occlusive disease: comparison of end-to-end and end-to-side proximal anastomoses. *Can J Surg* 1982;25(4):382–4.

52. Melliere D, Labastie J, Becquemin JP, Kassab M, Paris E. Proximal anastomosis in aortobifemoral bypass: end-to-end or end-to-side? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1990;31(1):77–80.
53. Mulcare RJ, Royster TS, Lynn RA, Connors RB. Long-term results of operative therapy for aortoiliac disease. *Arch Surg* 1978;113(5):601–4.
54. Davidović LB, Lotina SI, Kostić DM, Činara II, Cvetković SD, Stojanov PL et al. Dakronski i politetrafluoroetilenski aorto-bifemoralni graftovi. *Srp Arh Celok Lek* 1997;125(3–4):75–83.
55. Cintora I, Pearce DE, Cannon JA. A clinical survey of aortobifemoral bypass using two inherently different graft types. *Ann Surg* 1988;208:625–30.
56. Friedman SG, Lazzaro RS, Spier LN, Moccio C, Tortolani AJ. A prospective randomized comparison of Dacron and polytetrafluoroethylene aortic bifurcation grafts. *Surgery* 1995;117(1):7–10.
57. Prager MR, Hoblaj T, Nanobashvili J, Sporn E, Polterauer P, Wagner O et al. Collagen- versus gelatine-coated Dacron versus stretch PTFE bifurcation grafts for aortoiliac occlusive disease: long-term results of a prospective, randomized multicenter trial. *Surgery* 2003;134(1):80–5.
58. Hans SS, DeSantis D, Siddiqui R, Khoury M. Results of endovascular therapy and aortobifemoral grafting for Transatlantic Inter-Society type C and D aortoiliac occlusive disease. *Surgery* 2008;144(4):583–9.
59. Kashyap VS, Pavkov ML, Bena JF, Sarac TP, O'Hara PJ, Lyden SP et al. The management of severe aortoiliac occlusive disease: endovascular therapy rivals open reconstruction. *J Vasc Surg* 2008;48(6):1451–7.
60. Burke CR, Henke PK, Hernandez R, Rectenwald JE, Krishnamurthy V, Englesbe MJ et al. A contemporary comparison of aortofemoral bypass and aortoiliac stenting in the treatment of aortoiliac occlusive disease. *Ann Vasc Surg* 2010;24:4–13.
61. Fournau I, Lerut P, Sabbe T, Houthoofd S, Daenens K, Nevelsteen A. The learning curve of totally laparoscopic aortobifemoral bypass for occlusive disease. How many cases and how safe? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35(6):723–9.
62. Segers B, Horn D, Bazi MO, Lemaitre J, Van Den Broeck V, Stevens E et al. New development for aorto bifemoral bypass - a clampless and sutureless endovascular and laparoscopic technique. *Vascular* 2014;22:188–92.
63. Neisen MJ. Endovascular management of aortoiliac occlusive disease. *Semin Intervent Radiol* 2009;26(4):296–302.
64. Jongkind V, Akkersdijk GJ, Yeung KK, Wisselink W. A systematic review of endovascular treatment of extensive aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* 2010;52(5):1376–83.
65. Klonaris C, Katsargyris A, Tsekouras N, Alexandrou A, Giannopoulos A, Bastounis E. Primary stenting for aortic lesions: from single stenoses to total aortoiliac occlusions. *J Vasc Surg* 2008;47(2):310–7.
66. Mangialardi N, Serrao E, Ronchey S, Kasemi H, Esposito A, Fazzini S et al. Endovascular repair of totally occluded infrarenal aorta and iliac arteries. In: Becquemin JP (ed). *Controversies and updates in vascular surgery* 2013. Graphic conception, Marseille 2013.
67. Marrocco-Trichitta MM, Bertoglio L, Tshomba Y, Kahlberg A, Marone EM, Chiesa R. The best treatment of juxtarenal aortic occlusion is and will be open surgery. *J Cardiovasc Surg* 2012;53:307–12.

68. Tshomba Y, Melissano G, Apruzzi L, Baccellieri D, Negri G, Chiesa R. Open repair of aortic occlusive disease: indication, techniques, results, tips and tricks. *J Cardiovasc Surg* 2014;55(Suppl 1):57–68.
69. Dosluoglu HH, Lall P, Cherr GS, Harris LM, Dryjski ML. Role of simple and complex hybrid revascularization procedures for symptomatic lower extremity occlusive disease. *J Vasc Surg* 2010;51:1425–35.
70. Slovut DP, Lipsitz EC. Surgical technique and peripheral artery disease. *Circulation* 2012;126(9):1127–38.
71. Schouten O, Sillesen H, Poldermans D. New guidelines from the European Society of Cardiology for perioperative cardiac care: a summary of implications for elective vascular surgery patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39(1):1–4.
72. Chiu KW, Davies RS, Nightingale PG, Bradbury AW, Adam DJ. Review of direct anatomical open surgical management of atherosclerotic aorto-iliac occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:460–71.
73. DeBakey ME, Creech O Jr, Cooley DA. Occlusive disease of the aorta and its treatment by resection and homograft replacement. *Ann Surg* 1954;140(3):290–307.
74. Perdue GD, Long WD, Smith RB III. Perspective concerning aortofemoral arterial reconstruction. *Ann Surg* 1971;173:940–4.
75. Metcalfe MJ, Natarajan R, Selvakumar S. Use of extraperitoneal iliac artery endarterectomy in the endovascular era. *Vascular* 2008;16(6):310–5.
76. van Vugt R, Kruse RR, Sterkenburg SM, Fritschy WM, Moll FL. (Semi-)closed endarterectomy in occlusive aortoiliac disease. *Ann Vasc Surg* 2010;24(8):1082–8.
77. Levinson SA, Levinson HJ, Halloran LG, Brooks JW, Davis RJ, Wolf JS et al. Limited indications for unilateral aortofemoral or iliofemoral vascular grafts. *Arch Surg* 1973;107(5):791–6.
78. Piotrowski JJ, Pearce WH, Jones DN, Whitehill T, Bell R, Patt A et al. Aortobifemoral bypass: the operation of choice for unilateral iliac occlusion? *J Vasc Surg* 1988;8(3):211–8.
79. Biasi GM, Mingazzini PM. Indication to monolateral versus bilateral aorto-femoral reconstruction and long-term post-operative results. In: “Redo” vascular surgery. Raven Press, New York 1992;175–9.
80. Melliere D, Desgranges P, de Wailly GW, Roudot-Thoraval F, Allaire E, Becquemin JP. Extensive unilateral iliofemoral occlusions: durability of four techniques of arterial reconstructions. *Vascular* 2004;12:285–92.
81. Onohara T, Takano T, Takai M, Hu H, Ohmine T, Fukunaga R et al. Long-term results of reconstructive surgery for the unilateral aortoiliac occlusive disease and future risks of contralateral iliac events. *Ann Vasc Dis* 2010;3(1):60–7.
82. Emreçan B, Onem G, Ocağ E, Arslan M, Yagci B, Baltalarlı A et al. Retroperitoneal approach via paramedian incision for aortoiliac occlusive disease. *Tex Heart Inst J* 2010;37(1):70–4.
83. Johnson WC, LoGerfo FW, Vollman RW, Corson JD, O’Hara ET, Mannick JA et al. Is axillo-bilateral femoral graft an effective substitute for aortic-bilateral iliac/femoral graft?: an analysis of ten years experience. *Ann Surg* 1977;186(2):123–9.
84. Davidović LB, Mitrić MS, Kostić DM, Maksimović ŽV, Cvetković SD, Činara IS. Aksilobifemoralni bajpas. *Srp Arh Celok Lek* 2004;132(5–6):157–62.

85. Hertzner NR, Bena JF, Karafa MT. A personal experience with direct reconstruction and extra-anatomic bypass for aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* 2007;45(3):527-53.
86. Đorić P, Davidović L, Jadranin D, Marković M, Končar I, Želeskov-Đorić J et al. Faktori koji utiču na rane rezultate femorofemoralnog crossover bajpasa. *Srp Arh Celok Lek* 2011;139(3-4):143-8.
87. Vasić N, Davidović L, Marković D, Sladojević M. Long-term graft occlusion in aortobifemoral position. *Vojnosanit Pregl* 2013;70(8):740-6.
88. McDaniel MD, Macdonald PD, Haver RA, Littenberg B. Published results of surgery for aortoiliac occlusive disease. *Ann Vasc Surg* 1997;11:425-41.
89. Rutherford RB. Aortobifemoral bypass, the gold standard: technical considerations. *Semin Vasc Surg* 1994;7:11-6.
90. Cron J, Cron C, Cron JP. Aortofemoral bypass: gold-standard or outdated? [abstract] *J Mal Vasc* 2003;28(5):258-64.
91. Moore WS, Cafferata HT, Hall AD, Blaisdell FW. In defense of grafts across the inguinal ligament. An evaluation of early and late results of aorto-femoral bypass grafts. *Ann Surg* 1968;168(2):207-14.
92. Morris GC Jr, Edwards W, Cooley DA, Crawford ES, DeBakey ME. Surgical importance of the profunda femoris artery: analysis of 102 cases with combined aortoiliac and femoropopliteal occlusive disease treated by revascularization of the deep femoral artery. *Arch Surg* 1961;82:32-7.
93. Twine CP, Humphreys AK, Williams IM. Systematic review and meta-analysis of the retroperitoneal versus the transperitoneal approach to the abdominal aorta. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46(1):36-47.
94. Szilagyi ED, Smith RF, Elliot JP, Allen HM. Long-term behavior of a Dacron arterial substitute. Clinical, roentgenological and histologic correlations. *Ann Surg* 1965;162:453-77.
95. Chiesa R, Marone EM, Tshomba Y, Logaldo D, Castellano R, Melissano G. Aortobifemoral bypass grafting using expanded polytetrafluoroethylene stretch grafts in patients with occlusive atherosclerotic disease. *Ann Vasc Surg* 2009;23(6):764-9.
96. Meister RH, Schweiger H, Lang W. Knitted double-velour Dacron prostheses in aortobifemoral position – long-term performance of different coating materials. *Vasa* 1998;27(4):236-9.
97. Davidović L, Vasić D, Maksimović R, Kostic D, Markovic D, Markovic M. Aortobifemoral grafting: factors influencing long-term results. *Vascular* 2004;12:171-8.
98. Jackson M, Ali AT, Bell C, Modrall JG, Welborn MB 3rd, Scoggins E et al. Aortofemoral bypass in young patients with premature atherosclerosis: is superficial femoral vein superior to Dacron? *J Vasc Surg* 2004;40:17-23.
99. Hoballah JJ, Word R, Sharp WJ. Aortobifemoral bypass. In Lumley JS, Hoballah JJ (eds). *Springer surgery atlas series: Vascular surgery*. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg 2009:261-76.
100. Brewster DC, Darling RC. Optimal methods of aortoiliac reconstruction. *Surgery* 1978;84(6):739-48.
101. York JW, Johnson BL, Cicchillo M, Taylor SM, Cull DL, Kalbaugh C. Aortobiiliac bypass to the distal external iliac artery versus aortobifemoral bypass: a matched cohort study. *Am Surg* 2013;79(1):61-6.



102. Edwards WH, Jenkins JM, Mulherin JL, Martin RS, Edwards WH Jr Extended profundoplasty to minimize pelvic and distal tissue loss. *Ann Surg* 1990;211(6):694–702.
103. Hill DA, McGrath MA, Lord RS, Tracy GD. The effect of superficial femoral artery occlusion on the outcome of aortofemoral bypass for intermittent claudication. *Surgery* 1980;87:133–6.
104. Martinez BD, Hertzner NR, Beven EG. Influence of distal arterial occlusive disease on prognosis following aortobifemoral bypass. *Surgery* 1980;88:795–805.
105. Jones AF, Kempczinski RF. Aortofemoral bypass grafting: a reappraisal. *Arch Surg* 1981;116(3):301–5.
106. Harris PL, Bigley DJ, McSweeney L. Aortofemoral bypass and the role of concomitant femorodistal reconstruction. *Br J Surg* 1985;72(4):317–20.
107. Nevelsteen A, Wouters L, Suy R. Long-term patency of the aortofemoral Dacron graft: a graft limb related study over a 25-years period. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1991;32(2):174–80.
108. Dalman RL, Taylor LM Jr, Moneta GL, Yeager RA, Porter JM. Simultaneous operative repair of multilevel lower extremity occlusive disease. *J Vasc Surg* 1991;13(2):211–21.
109. Harward TR, Ingegno MD, Carlton L, Flynn TC, Seeger JM. Limb-threatening ischemia due to multilevel arterial occlusive disease. Simultaneous or staged inflow/outflow revascularization. *Ann Surg* 1995;221(5):498–503.
110. Wenk H. Die Leiste. Zugang für die Gefäßmedizin und Problemzone für die Wundheilung. *Gefäßchirurgie* 2013;18(2):153–62.
111. Savolainen H, Widmer MK, Heller G, Makaloski V, Carrel T, Schmidli J. The problematic inguinal wound in vascular surgery—what is the optimal treatment? *Int J Angiol* 2004;13:193–6.
112. Bandyk DF. Vascular graft infection: epidemiology, bacteriology and pathogenesis. In Bernhard V, Towne J (eds): *Complications in vascular surgery*. Grune and Stratton, Orlando 1985;471–85.
113. Hicks RC, Greenhalgh R. The pathogenesis of vascular graft infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14:S5–9.
114. Gloviczki P, Lowell RC. Lymphatic complications of vascular surgery. In: Rutherford RB (ed). *Vascular surgery*. Elsevier Saunders, Philadelphia 2005;922–30.
115. White JV, Whang K, Geroff A. Role of the perigraft space. In Bunt TJ (ed). *Vascular graft infections*. Futura Publishing, New York 1994;69–81.
116. Bunt TJ, Mohr JD. Incidence of positive inguinal lymph node cultures during peripheral revascularization. *Am Surg* 1984;50(10):522–3.
117. Josephs LG, Cordts PR, DiEdwardo CL, LaMorte WW, Menzoian JO. Do infected inguinal lymph nodes increase the incidence of postoperative groin wound infection? *J Vasc Surg* 1993;17(6):1077–82.
118. Rubin JR. Lymphatic contribution to graft infection. In Bunt TJ (ed). *Vascular graft infections*. Futura Publishing, New York 1994;63–9.
119. Bandyk DF. Vascular surgical site infection: risk factors and preventive measures. *Semin Vasc Surg* 2008;21(3):119–23.
120. Jones L, Braithwaite BD, Davies B, Heather BP, Earnshaw JJ. Mechanism of late prosthetic vascular graft infection. *Cardiovasc Surg* 1997;5(5):486–9.

121. Back MR. Graft infection. In: Cronenwett JL, Johnston KW (eds). Rutherford's vascular surgery, seventh edition. Saunders Elsevier, Philadelphia 2010; 643–63.
122. Bandyk DF, Novotney ML, Back MR, Johnson BL, Schmacht DC. Expanded application of *in situ* replacement for prosthetic graft infection. J Vasc Surg 2001;34(3):411–9.
123. Bunt TJ. Vascular graft infections: an update Cardiovasc Surg 2001;9(3):225–33.
124. Szilagyi DE, Smith RF, Elliott JP, Vrandecic MP. Infection in arterial reconstruction with synthetic grafts. Ann Surg 1972;176(3):321–33.
125. Samson RH, Veith FJ, Janko GS, Gupta SK, Scher LA. A modified classification and approach to the management of infection involving peripheral arterial prosthetic grafts. J Vasc Surg 1988;8:147–53.
126. Chiesa R, Melissano G, Castellano R, Astore D, Frigerio S, Garriboli L et al. Postoperative arterial infection: epidemiology, bacteriology and pathogenesis. In: Branchereau A, Jacobs M (eds). Complications in vascular and endovascular surgery. Futura, Armonk 2001;61–73.
127. Speziale F, Rizzo L, Sbarigia E, Giannoni MF, Massucci M, Maraglino C et al. Bacterial and clinical criteria relating to the outcome of patients undergoing *in situ* replacement of infected abdominal aortic grafts. Eur J Vasc Endovasc Surg 1997;13:127–33.
128. Bunt TJ. Treatment options for graft infections. In Bunt TJ (ed). Vascular graft infections. Futura Publishing, New York 1994;175–204.
129. FitzGerald SF, Kelly C, Humphreys H. Diagnosis and treatment of prosthetic aortic graft infection: confusion and inconsistency in the absence of evidence or consensus. J Antimicrob Chemother 2005;56:996–9.
130. Ilić N, Dragaš M, Končar I, Kostić D, Pejkić S, Marković M et al. Syndactylization as a technique in treatment of infectious limb following aortobifemoral reconstruction. Vascular 2013;21(3):157–8.
131. Oderich GS, Bower TC, Cherry KJ, Panneton JM, Sullivan TM, Noel AA et al. Evolution from axillofemoral to *in situ* prosthetic reconstruction for the treatment of aortic graft infections at a single center. J Vasc Surg 2006;43:1166–74.
132. Berger P, Moll FL. Aortic graft infections: is there still a role for axillobifemoral reconstruction? Semin Vasc Surg 2011;24(4):205–10.
133. Siracuse JJ, Nandivada P, Giles KA, Hamdan AD, Wyers MC, Chaikof EL et al. Prosthetic graft infections involving the femoral artery. J Vasc Surg 2013;57(3):700–5.
134. D'Addio VJ, Clagett GP. Surgical treatment of the infected aortic graft. In: Souba WW (ed). ACS Surgery: principles and practice. WebMD Professional Publishing, New York 2005.
135. Angle N, Freischlag JA. Prosthetic graft infections. In: Moore WS (ed). Vascular and endovascular surgery: a comprehensive review. Elsevier Saunders, Philadelphia 2006;772–82.
136. Jausseran JM, Stella N, Courbier R, Bergeron P, Ferdani M, Houel H et al. Total prosthetic graft excision and extra-anatomic bypass. Eur J Vasc Endovasc Surg 1997;14(Suppl A):59–65.
137. Landry GJ, Moneta GL, Taylor LM, Porter JM.. Axillobifemoral bypass. Ann Vasc Surg 2000;14:296–305.
138. Engin C, Posacioglu H, Ayik F. Management of vascular infection in the groin. Tex Heart Inst J 2005;32:529–34.

139. Mayer D, Hasse B, Koelliker J,ENZLER M, Veith FJ, Rančić Z et al. Long-term results of vascular graft and artery preserving treatment with negative pressure wound therapy in Szilagyi grade III infections justify a paradigm shift. *Ann Surg* 2011;254(5):754–9.
140. Končar I, Pejkić S, Dragaš M, Ilić N, Marković M, Marković D et al. The role of V.A.C. in the treatment of vascular groin infection. [abstract] *The Journal of Cardiovascular Surgery* 2012;53(Suppl 1):88.
141. Shaw RS, Baue AE. Management of sepsis complicating arterial reconstructive surgery. *Surgery* 1963;53:75–86.
142. Becquemin JP, Qvarfordt P, Kron J, Cavillon A, Desgranges P, Allaire E et al. Aortic graft infection: is there a place for partial graft removal? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14 (Suppl A):53–8.
143. Calligaro KD, Veith FJ. Graft preserving methods for managing aortofemoral prosthetic graft infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14(Suppl A):38–42.
144. Davidović LB, Kuzmanović IB, Kostić DM, Činara IS, Cvetković SD, Ristić MV et al. Opturacioni ili „lateralni” bajpas zbog infekcije vaskularne proteze u preponi? *Srp Arh Celok Lek* 2002;130:27–32.
145. Chung J, Clagett GP. Neoaortoiliac system (NAIS) procedure for the treatment of the infected aortic graft. *Semin Vasc Surg* 2011;24(4):220–6.
146. Pejkić S, Jakovljević N, Kuzmanović I, Marković M, Cvetković S, Činara I et al. Lečenje infekcije vaskularne proteze direktno (*in situ*) zamenom arterijskim homograftom – rani postoperacioni i dugoročni rezultati kod 18 pacijenata *Srp Arh Celok Lek* 2013;141(11–12):750–7.
147. Pupka A, Skora J, Janczak D, Plonek T, Marczak J, Szydelko T. *In situ* revascularisation with silver-coated polyester prostheses and arterial homografts in patients with aortic graft infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41(1):61–7.
148. Lew W, Moore W. Antibiotic-impregnated grafts for aortic reconstruction. *Semin Vasc Surg* 2011;24(4):211–9.
149. Fiorani P, Speziale F, Rizzo L, Taurino M, Giannoni MF, Lauri D. Long-term follow-up after *in situ* graft replacement in patients with aortofemoral graft infections. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14 (Suppl A):111–4.
150. Teebken OE, Bisdas T, Assadian O, Ricco JB. Recommendations for reporting treatment of aortic graft infections. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;43(2):174–81.
151. Bunt TJ. Overview of prevention measures. In Bunt TJ (ed). *Vascular graft infections*. Futura Publishing, New York 1994;85–117.
152. Stewart A, Eyers P, Earnshaw J. Prevention of infection in peripheral arterial reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* 2007;46(1):148–55.
153. Kellersmann R, Assadian O, Zegelman M. Infektionen von Gefäßprothesen. Möglichkeiten ihrer Prophylaxe. *Gefässchirurgie* 2012;17(1):12–22.
154. Lorentzen JE, Nielsen OM, Arendrup H, Kimose HH, Bille S, Andersen J. Vascular graft infection: an analysis of sixty-two graft infections in 2411 consecutively implanted synthetic vascular grafts. *Surgery* 1985;98(1):81–6.
155. Egorova NN, Guillerme S, Gelijns A, Morrissey N, Dayal R, McKinsey JF et al. An analysis of the outcomes of a decade of experience with lower extremity revascularization including limb salvage, lengths of stay, and safety. *J Vasc Surg* 2010;51:878–85.

156. Stanojković Z, Balint BJ, Ignjatović D, Balint L, Ostojić G. Fibrinski lepak - kao efikasan lokalni hemostatik i adhezivni-zaptivni agens. *Anestezija reanimacija transfuzija* 2004;32(1-2):69–74.
157. Albala MD. Fibrin sealants in clinical practice. *Cardiovasc Surg* 2003;11(Suppl1):5–11.
158. Jackson MR. Fibrin sealants in surgical practice: an overview. *Am J Surg* 2001;182(Suppl 2):1–7.
159. Spotnitz WD. Fibrin sealant: The only approved hemostat, sealant, and adhesive – a laboratory and clinical perspective. *ISRN Surg* 2014;2014:203943.
160. Achneck HE, Sileshi B, Lawson JH. Review of the biology of bleeding and clotting in the surgical patient. *Vascular* 2008;16(Suppl 1):S6–13.
161. Clark RA. Fibrin and wound healing. *Ann N Y Acad Sci* 2001;936:355–67.
162. Laurens N, Koolwijk P, de Maat MP. J Fibrin structure and wound healing. *Thromb Haemost* 2006;4(5):932–9.
163. Wozniak G. Fibrin sealants in supporting surgical techniques: the importance of individual components. *Cardiovasc Surg* 2003;11(S1):17–21.
164. Montana M, Tabélé C, Curti C, Terme T, Rathelot P, Gensollen S et al. Organic glues or fibrin glues from pooled plasma: efficacy, safety and potential as scaffold delivery systems. *J Pharm Pharm Sci* 2012;15(1):124–40.
165. Buchta C, Hedrich HC, Macher M, Höcker P, Redl H. Biochemical characterization of autologous fibrin sealants produced by CryoSeal and Vivostat in comparison to the homologous fibrin sealant product Tissucol/Tisseel. *Biomaterials* 2005;26(31):6233–41.
166. Mosesson MW, Siebenlist KR, Meh DA. The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. *Ann N Y Acad Sci* 2001;936:11–30.
167. Achneck HE, Sileshi B, Jamiolkowski RM, Albala DM, Shapiro ML, Lawson JH. A comprehensive review of topical hemostatic agents: efficacy and recommendations for use. *Ann Surg* 2010;251(2):217–28.
168. Lee MG, Jones D. Applications of fibrin sealant in surgery. *Surg Innov* 2005;12(3):203–13.
169. Milne AA. Clinical impact of fibrin sealants. *Vox Sang* 2004;(Suppl 2):29–30.
170. Bergel S. Über Wirkungen des Fibrins. *Dtsch Med Wschr* 1909;35:663–5.
171. Grey E. Fibrin as a haemostatic in cerebral surgery. *Surg Gynecol Obstet* 1915;21:452–4.
172. Harvey SC. The use of fibrin paper and forms in surgery. *Boston Med Surg J* 1916;174:658.
173. Young J, Medawar P. Fibrin suture of peripheral nerves. *Lancet* 1940;11:126–9.
174. Cronkite E, Lozner E, Deaver J. Use of thrombin and fibrinogen in skin grafting. *JAMA* 1944;124:976–8.
175. Matras H, Dinges HP, Lassmann H, Mamoli B. Zur nahtlosen interfazikulären Nervenreplantation im Tierexperiment. *Wien Med Wschr* 1972;122(37):517–23.
176. Kuderna H, Matras H. Die klinische Anwendung der Klebung von Nerven Anastomosen mit Gerinnungssubstanzen bei der Rekonstruktion verletzter peripherer Nerven. *Wien Klin Wschr* 1975;87:495–8.
177. Spängler HP. Gewebeklebung und lokale Blutstillung mit Fibrinogen, Thrombin und Blutgerinnungsfaktor XIII. *Wien Klin Wochenschr* 1976;88(Suppl):1–18.

178. Kjaergard HK, Trumbull HR. Vivostat system autologous fibrin sealant; preliminary study in elective coronary bypass grafting. *Ann Thor Surg* 1998;66:482–6.
179. Albala DM, Lawson JH. Recent clinical and investigational applications of fibrin sealant in selected surgical specialties. *J Am Coll Surg* 2006;202:685–97.
180. Spotnitz WD. Commercial fibrin sealants in surgical care. *Am J Surg* 2001;182(Suppl):8S–14S.
181. Sileshi B, Achmeck HE, Lawson JH. Management of surgical hemostasis: topical agents. *Vascular* 2008;16(Suppl 1):S22–8.
182. Mankad P, Codispoti M. The role of fibrin sealants in hemostasis. *Am J Surg* 2001;182(Suppl 2):21–8.
183. Aubourg R, Putzolu J, Bouche S, Galmiche H, Denis C, d'Andon A et al. Surgical hemostatic agents: assessment of drugs and medical devices. *J Visc Surg* 2011;148(6):e405–8.
184. Coelho M, Cabral J, Karp J. Intraoperative stem cell therapy. *Annu Rev Biomed Eng* 2012;14:325–49.
185. Amrani DL, Diorio JP, Delmotte Y. Wound healing. Role of commercial fibrin sealants. *Ann N Y Acad Sci* 2001;936:566–79.
186. Clark RA. Fibrin glue for wound repair: facts and fancy. *Thromb Haemost* 2003;90(6):1003–6.
187. Joch C. The safety of fibrin sealants. *Cardiovasc Surg* 2003;11(S1):23–8.
188. Janmey PA, Winer JP, Weisel JW. Fibrin gels and their clinical and bioengineering applications. *J R Soc Interface* 2009;6:1–10.
189. Spicer PP, Mikos AG. Fibrin glue as a drug delivery system. *J Control Release* 2010;148(1):49–55.
190. Diesen DL, Lawson JH. Bovine thrombin: history, use, and risk in the surgical patient. *Vascular* 2008;16(Suppl 1):S29–36.
191. Orzi LA, Oldani G, Berney T, Andres A, Mentha G, Morel P, Toso C. Systematic review and meta-analysis of fibrin sealants for patients undergoing pancreatic resection. *HPB (Oxford)* 2014;16(1):3–11.
192. Sanjay P, Watt DG, Wigmore SJ. Systematic review and meta-analysis of haemostatic and biliostatic efficacy of fibrin sealants in elective liver surgery. *J Gastrointest Surg* 2013;17(4):829–36.
193. de Boer MT, Boonstra EA, Lisman T, Porte RJ. Role of fibrin sealants in liver surgery. *Dig Surg* 2012;29(1):54–61.
194. Karamarković AR, Doklešić KS, Đukić VR, Stefanović BD, Radenković DV, Gregorić PD et al. Povrede jetre. *Acta Chir Jugosl* 2010;57(4):57–67.
195. Peško P, Jovanović I. Gastrointestinalno krvarenje - krvarenje iz gornjih delova digestivnog sistema. *Acta Chir Jugosl* 2007;54(1):9–20.
196. Saxena AK, van Tuil C. Advantages of fibrin glue spray in laparoscopic liver biopsies. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2007;17(6):545–7.
197. Singer M, Cintron J, Nelson R, Orsay C, Bastawrous A, Pearl R et al. Treatment of fistulas-in-ano with fibrin sealant in combination with intra-adhesive antibiotics and/or surgical closure of the internal fistula opening. *Dis Colon Rectum* 2005;48(4):799–808.
198. Lobato, RF, Garcia, SJ, Ortega, DP, Martin, LF, Ruiz, dAJ, Limones, EM et al. Tissucol application in dermolipectomy and incisional hernia repair. *Int Surg* 2001;86(4):240–5.
199. Hwang TL, Chen MF. Randomized trial of fibrin tissue glue for low output enterocutaneous fistula. *Br J Surg* 1996;83(1):112.

200. Kram HB, Shoemaker WC, Hino ST, Harley DP. Splenic salvage using biologic glue. *Arch Surg* 1984;119:1309–11.
201. Dunn CJ, Goa KL. Fibrin sealant: a review of its use in surgery and endoscopy. *Drugs* 1999;58(5):863–86.
202. Campanelli G, Pettinari D, Cavalli M, Avesani EC. A modified Lichtenstein hernia repair using fibrin glue. *J Minim Access Surg* 2006;2(3):129–33.
203. Akrami R, Kalmar P, Tilsner V. Abdichtung von Kunststoffprothesen beim Ersatz der Aorta im thorakalen Bereich. *Thoraxchir Vask Chir* 1978;26(3):144–7.
204. Walterbusch G, Haverich A, Borst HG. Clinical experience with fibrin glue for local bleeding control and sealing of vascular prostheses. *Thorac Cardiovasc Surg* 1982;30(4):234–5.
205. Deyerling W, Haverich A. A suspension of fibrin glue and antibiotic for local treatment of mycotic aneurysms in endocarditis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1984;90:369–78.
206. Kjaergard HK, Fairbrother JE. Controlled clinical studies of fibrin sealant in cardiothoracic surgery--a review. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996;10(9):727–33.
207. Rousou J, Levitsky S, Gonzalez-Lavin L, Cosgrove D, Magilligan D, Weldon C et al. Randomized clinical trial of fibrin sealant in patients undergoing re sternotomy or reoperation after cardiac operations. A multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:194–203.
208. Rousou JA. Use of fibrin sealants in cardiovascular surgery: a systematic review. *J Card Surg* 2013;28(3):238–47.
209. Spotnitz WD, Dalton MS, Baker JW, Nolan SP. Reduction of perioperative hemorrhage by anterior mediastinal spray application of fibrin glue during cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1987;44(5):529–31.
210. Barnard J, Millner R. A review of topical hemostatic agents for use in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88(4):1377–83.
211. Rocco G, Rendina EA, Venuta F, Mueller MR, Halezeroglu S, Dienemann H et al. The use of sealants in modern thoracic surgery: a survey. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9(1):1–3.
212. Fabian T, Federico JA, Ponn RB. Fibrin glue in pulmonary resection: a prospective, randomized, blinded study *Ann Thorac Surg* 2003;75(5):1587–92.
213. Kram HB, Shoemaker WC. Tracheal repair with fibrin glue. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90:771–7.
214. Chin A, Ragavendra N, Hilborne L, Gritsch HA. Fibrin sealant sclerotherapy for treatment of lymphoceles following renal transplantation. *J Urol* 2003;170(2 Pt 1):380–3.
215. Evans LA, Morey AF. Current applications of fibrin sealant in urologic surgery. *Int Braz J Urol* 2006;32(2):131–41.
216. Shah, HN, Hegde, S, Shah, JN, Mohile, PD, Yuvaraja, TB, Bansal, MB, A prospective, randomized trial evaluating the safety and efficacy of fibrin sealant in tubeless percutaneous nephrolithotomy *J Urol* 2006;176(6 Pt 1):2488–92.
217. Luke M, Kvist E, Andersen F, Hjortrup A, Reduction of post-operative bleeding after transurethral resection of the prostate by local instillation of fibrin adhesive (Beriplast). *Br J Urol* 1986;58(6):672–5.

218. Kassam A, Horowitz M, Carrau R, Snyderman C, Welch W, Hirsch B et al. Use of Tisseel fibrin sealant in neurosurgical procedures: incidence of cerebrospinal fluid leaks and cost-benefit analysis in a retrospective study. *Neurosurgery* 2003;52(5):1102–5.
219. Samardžić MM. Mikrohrurško lečenje povreda perifernih nerava - analiza dvadesetpetogodišnjeg iskustva. *Acta Chir Iugos* 2003;50(1):7–14
220. Currie LJ, Sharpe JR, Martin R. The use of fibrin glue in skin grafts and tissue-engineered skin replacements: a review. *Plast Reconstr Surg* 2001;108(6):1713–26.
221. Jeschke MG, Rose C, Angele P, Füchtmeier B, Nerlich MN, Bolder U. Development of new reconstructive techniques: use of Integra in a combination with fibrin glue and negative-pressure therapy for reconstruction of acute and chronic wounds. *Plast Reconstr Surg* 2004;113(2):525–30.
222. Jemec B, Sanders R. A facial low-flow venous malformation treated with fibrin glue. *Br J Plast Surg* 2000;53:73–5.
223. Thoms RJ, Marwin SE. The role of fibrin sealants in orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg* 2009;17(12):727–36.
224. Molloy, DO, Archbold, HA, Ogonda, L, McConway, J, Wilson, RK, Beverland, DE. Comparison of topical fibrin spray and tranexamic acid on blood loss after total knee replacement: a prospective, randomised controlled trial. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89(3):306–9.
225. Mawatari, M, Higo, T, Tsutsumi, Y, Shigematsu, M, Hotokebuchi, T, Effectiveness of autologous fibrin tissue adhesive in reducing postoperative blood loss during total hip arthroplasty: a prospective randomised study of 100 cases. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2006;14(2):117–21.
226. Tofuku K, Koga H, Yanase M, Komiya S. The use of antibiotic-impregnated fibrin sealant for the prevention of surgical site infection associated with spinal instrumentation. *Eur Spine J* 2012;21(10):2027–33.
227. Waclawiczek HW, Pimpl W. Lymphfisteln nach Lymphknotendissektionen – Verhütung und Behandlung mit Hilfe der Fibrinklebung. *Chirurg* 1986;57(5):330–1.
228. Taflampas P, Sanidas E, Christodoulakis M, Askoxylakis J, Melissas J, Tsiftsis DD. Sealants after axillary lymph node dissection for breast cancer: good intentions but bad results. *Am J Surg* 2009;198(1):55–8.
229. Carless PA, Henry DA. Systematic review and meta-analysis of the use of fibrin sealant to prevent seroma formation after breast cancer surgery. *Br J Surg* 2006;93(7):810–19.
230. Mortenson MM, Xing Y, Weaver S, Lee JE, Gershenwald JE, Lucci A et al. Fibrin sealant does not decrease seroma output or time to drain removal following inguino-femoral lymph node dissection in melanoma patients: a randomized controlled trial (NCT00506311). *World J Surg Oncol* 2008;18;6:63.
231. Neuss H, Raue W, Koplín G, Schwenk W, Reetz C, Mall JW. A prospective randomized trial: the influence of intraoperative application of fibrin glue after radical inguinal/iliacal lymph node dissection on postoperative morbidity. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(8):884–9.
232. Vaiman M, Eviatar E. Lymphatic fistulae after neck dissection: the fibrin sealant treatment. *J Surg Oncol* 2008;98(6):467–71.
233. Scholz HS, Petru E, Benedicic C, Haas J, Tamussino K, Winter R. Fibrin application for preventing lymphocysts after retroperitoneal lymphadenectomy in patients with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2002;84(1):43–6.

234. Honig JF, Merten HA. Surgical removal of intra- and extraoral cavernous lymphangiomas using intraoperative-assisted intralesional fibrin glue injections. *J Craniofac Surg* 2000;11:42–5.
235. Panda A, Kumar S, Kumar A, Bansal R, Bhartiya S. Fibrin glue in ophthalmology. *Indian J Ophthalmol* 2009;57(5):371–9.
236. Courtade A, Brogniez A, Carnaille B, Grandjean N, Duval P, Huart J et al. Prospective randomized trial comparing efficacy and safety of three fibrin glues on haemostasis in large thyroid surgery. *Br J Surg* 1996;83(Suppl 2):41.
237. Mahmoud S, El Hamamy E. Use of fibrin sealants in obstetric hemorrhage In: Arulkumaran S, Karoshi M, Keith LG, Lalonde AB, Lynch CB (eds). *A comprehensive textbook of postpartum hemorrhage*. Sapiens Publishing 2012;474–7.
238. Warwick WI, Neal JM. Beyond spinal headache: prophylaxis and treatment of low-pressure headache syndromes. *Reg Anesth Pain Med* 2007;32(5):455–61.
239. Carless PA, Anthony DM, Henry DA. Systematic review of the use of fibrin sealant to minimize perioperative allogeneic blood transfusion. *Br J Surg* 2002;89:695–703.
240. Taylor LM Jr. Does the evidence justify the routine use of fibrin sealants in cardiovascular surgery? *Cardiovasc Surg* 2003;11(S1):3–4.
241. Petelenz K, Rubin JR. Fibrin sealants: valuable asset or just an additional expense? *Curr Surg* 2005;62(4):400–4.
242. Filardo G, Kon E. PRP: more words than facts.. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012;20(9):1655–6.
243. Deutsch M, Meinhart J, Fischlein T, Preiss P, Zilla P. Clinical autologous in vitro endothelialization of infrainguinal ePTFE grafts in 100 patients: a 9-year experience. *Surgery* 1999;126(5):847–55.
244. Greco RS, Harvey RA. Therapeutic strategies based on antibiotic bonding. In Bunt TJ (ed). *Vascular graft infections*. Futura Publishing, New York 1994;125–38.
245. Yamamura K, Sakurai T, Yano K, Osada T, Nabeshima T. Prevention of vascular graft infection by sisomicin incorporated into fibrin glue. *Microbiol Immunol* 1995;39(11):895–6.
246. Haverich A, Hirt S, Karck M, Siclari F, Wahlig H. Prevention of graft infection by bonding of gentamycin to Dacron prostheses. *J Vasc Surg* 1992;15:187–93.
247. Glimaker H, Bjorck H, Hallstenson S, Ohlsén L, Westman B. Avoiding blow-out of the aortic stump by reinforcement with fibrin glue. A report of two cases. *Eur J Vasc Surg* 1993;7(3):346–8.
248. Beese RC, Tomlinson MA, Buckenham TM. Endoluminal embolization of bilateral atherosclerotic common iliac aneurysms with fibrin tissue glue (Beriplast). *Cardiovasc Intervent Radiol* 2000;23:239–41.
249. Vercellio G, Coletti M, Agrifoglio G. Experience with fibrin glue (Tissucol/Tisseel) in vascular surgery. In: Schlag G, Redl H (eds). *Fibrin sealant in operative medicine*. Springer, Berlin 1986;196–200.
250. Brountzos EN, Malagari K, Papathanasiou MA, Gougoulakis A, Kelekis DA. Internal iliac artery aneurysm embolization with fibrin sealant: a simple and effective solution. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003;26(1):76–80.
251. Park SJ, Kwon SW, Oh JH, Park HC. Glue embolization of a ruptured celiac trunk aneurysm. *Vascular* 2009;17(2):112–5.



252. Greiner M, Gilling-Smith GL. Leg varices originating from the pelvis: diagnosis and treatment. *Vascular* 2007;15(2):70–8.
253. Morgan R, Belli AM. Current treatment methods for postcatheterization pseudoaneurysms. *J Vasc Interv Radio* 2003;14(6):697–710.
254. Ruppell V. Infektionsprophylaxe in der rekonstruktiven Gefäßchirurgie durch Aussprühen der Leistenwunden mit Fibrinkleber. In: Haverich A, Huth C (eds). *Fibrinklebung in der Herz-, Gefäß- und Thoraxchirurgie*. Steinkopff Darmstadt 1993;107–112.
255. Giovannacci L, Renggli JC, Eugster T, Stierli P, Hess P, Gürke L.. Reduction of groin lymphatic complications by application of fibrin glue: preliminary results of a randomized study. *Ann Vasc Surg* 2001;15(2):182–5.
256. Giovannacci L, Eugster T, Stierli P, Hess P, Gürke L. Does fibrin glue reduce complications after femoral artery surgery? A randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;24:196–201.
257. Lawlor DK, Derose G, Harris KA, Lovell MB, Novick TV, Forbes TL. The role of platelet-rich plasma in inguinal wound healing in vascular surgery patients. *Vasc Endovascular Surg* 2011;45:241–5.
258. Jakob H, Campbell C, Qui Z, Pick R, Repogle R. Use of fibrin sealant for reinforcing arterial anastomoses. *J Vasc Surg* 1984;1(1):171–9.
259. Kram H, Nugent P, Reuben B, Shoemaker W. Fibrin glue sealing of polytetrafluoroethylene vascular graft anastomoses: comparison with oxidized cellulose. *J Vasc Surg* 1988;8(5):563–8.
260. Barbalinardo RJ, Citrin P, Franco CD, Hobson RW. A comparison of isobutyl 2-cyanoacrylate glue, fibrin adhesive, and oxidized regenerated cellulose for control of needle hole bleeding from polytetrafluoroethylene vascular prostheses. *J Vasc Surg* 1986;4:220–3.
261. Milne AA, Murphy WG, Reading SJ, Ruckley CV. Fibrin sealant reduces suture line bleeding during carotid endarterectomy: a randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;10:91–4.
262. Milne AA, Murphy WG, Reading SJ, Ruckley CV. A randomised trial of fibrin sealant in peripheral vascular surgery. *Vox Sanguinis* 1996;70:210–2.
263. Jackson MR, Gillespie DL, Longenecker EG, Goff JM, Fiala LA, O'Donnell S et al. Hemostatic efficacy of fibrin sealant (human) on ePTFE carotid patch angioplasty: a randomized clinical trial. *J Vasc Surg* 1999;30:461–7.
264. Jackson MR. Fibrin sealant as a hemostatic agent in vascular surgery. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2000;13(1):85–94.
265. Kheirabadi B, Field-Ridley A, Pearson R, MacPhee M, Drohan W, Tuthill D. Comparative study of the efficacy of the common topical hemostatic agents with fibrin sealant in a rabbit aortic anastomosis model. *J Surg Res* 2002;106(1):99–107.
266. Taylor LM Jr, Mueller-Velten G, Koslow A, Hunter G, Naslund T, Kline R; Beriplast B Investigators. Prospective randomized multicenter trial of fibrin sealant versus thrombin-soaked gelatin sponge for suture- or needle-hole bleeding from polytetrafluoroethylene femoral artery grafts. *J Vasc Surg* 2003;38(4):766–71.
267. Schenk WG, Burks SG, Gagne PJ, Kagan SA, Lawson JH, Spotnitz WD. Fibrin sealant improves hemostasis in peripheral vascular surgery: a randomized prospective trial. *Ann Surg* 2003;237:871–6.

268. Chalmers RT, Darling III RC, Wingard JT, Chetter I, Cutler B, Kern JA et al. Randomized clinical trial of tranexamic acid-free fibrin sealant during vascular surgical procedures. *Br J Surg* 2010;97(12):1784–9.

269. Saha SP, Muluk S, Schenk W 3rd, Burks SG, Grigorian A, Ploder B et al. Use of fibrin sealant as a hemostatic agent in expanded polytetrafluoroethylene graft placement surgery. *Ann Vasc Surg* 2011;25(6):813–22.

270. Bajardi G, Pecoraro F, Mirabella D. Efficacy of TachoSil patches in controlling Dacron suture-hole bleeding after abdominal aortic aneurysm open repair. *J Cardiothorac Surg* 2009;4:60.

271. Simma W, Hesse H. Experience with fibrin glue in vascular surgery. In: Schlag G, Redl H (eds). *Fibrin sealant in operative medicine*. Springer, Berlin 1986;205–8.

272. Gundry SR, Behrendt DM. A quantitative and qualitative comparison of fibrin glue, albumin, and blood as agents to pretreat porous vascular grafts. *J Surg Res* 1987;43(1):75–7.

273. Hasegawa T, Okada K, Takano Y, Hiraishi Y, Okita Y. Thrombin-free fibrin coating on small caliber vascular prostheses has high antithrombogenicity in rabbit model. *Artif Organs* 2005;29:880–6.

274. Cardon A, Chakfé N, Thaveau F, Gagnon E, Hartung O, Aillet S et al. Sealing of polyester prostheses with autologous fibrin glue and bone marrow. *Ann Vasc Surg* 2000;14(6):543–52.

275. Minato N, Katayama Y, Yunoki J, Kawasaki H, Satou H. Hemostatic effectiveness of a new application method for fibrin glue, the "rub-and-spray method", in emergency aortic surgery for acute aortic dissection. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009;15(4):265–71.

276. Kuehn C, Graf K, Mashaqi B, Pichlmaier M, Heuer W, Hilfiker A et al. Prevention of early vascular graft infection using regional antibiotic release. *J Surg Res* 2010;164(1):e185–91.

277. Kipshidze N, Ferguson JJ 3rd, Macris MP, Clubb F, Cloy M, Horn J et al. Percutaneous application of fibrin sealant to achieve hemostasis following arterial catheterization. *J Invasive Cardiol* 1998;10(3):133–41.

278. Silas AM, Forauer AR, Perrich KD, Gemery JM. Sclerosis of postoperative lymphoceles: avoidance of prolonged catheter drainage with use of a fibrin sealant. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17(11 Pt 1):1791–5.

279. Zanol J, Kruger U, Settmacher U, Scholz H. Treatment of perigraft seroma in expanded polytetrafluoroethylene grafts by sequential fibrin sealing of the outer graft surface. *Ann Vasc Surg* 2010;24(8):1005–14.

280. Vanscheidt W, Ukat A, Horak V, Brüning H, Hunyadi J, Pavlicek R et al. Treatment of recalcitrant venous leg ulcers with autologous keratinocytes in fibrin sealant: a multinational randomized controlled clinical trial. *Wound Repair Regen* 2007;15(3):308–15.

281. Mok VW, Ting AC, Law S, Wong KH, Cheng SW, Wong J. Combined endovascular stent grafting and endoscopic injection of fibrin sealant for aortoenteric fistula complicating esophagectomy. *J Vasc Surg* 2004;40(6):1234–7.

282. Mikucki SA, Greisler HP. Novel uses of fibrin glue in vascular surgery. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 1999;11(2):41–57.

283. Ronsivalle S, Faresin F, Franz F, Rettore C, Zanchetta M, Olivieri A. Aneurysm sac "thrombization" and stabilization in EVAR: a technique to reduce the risk of type II endoleak. *J Endovasc Ther* 2010;17(4):517–24.

284. Lu Q, Feng J, Yang Y, Nie B, Bao J, Zhao Z et al. Treatment of type I endoleak after endovascular repair of infrarenal abdominal aortic aneurysm: success of fibrin glue sac embolization. *J Endovasc Ther* 2010;17:687–93.

285. Meyer F, Ricke J, Pech M, Lippert H, Halloul Z. Impressive closure of a sustaining periprosthetic endoleak (type II) using fibrin glue application after former endovascular placement of an infrarenal aortic prosthesis. *Int J Surg* 2009;7(1):84–6.

286. Almeida MJ, Yoshida WB, Hafner L, Sequeira J, Dos Santos JH, Masseno AP et al. Biomechanical and histologic analysis in aortic endoprosthesis using fibrin glue. *J Vasc Surg* 2011;53(5):1368–74.

287. Dostupno na Internetu: <http://www.vivostat.com>

288. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101(3):e37–44.

289. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101(3):e45–50.

290. Dodd RA, Cornwell R, Holm NE, Garbarsch A, Hollingsbee DA. The Vivostat application system: a comparison with conventional fibrin sealant application systems. *Technol Health Care* 2002;10(5):401–11.

291. Velada JL, Hollingsbee DA, Menzies AR, Cornwell R, Dodd RA. Reproducibility of the mechanical properties of Vivostat system patient-derived fibrin sealant. *Biomaterials* 2002;23:2249–54.

292. Kjaergard HK, Velada JL, Pedersen JH, Fleron H, Hollingsbee DA. Comparative kinetics of polymerisation of three fibrin sealants and influence on timing of tissue adhesion. *Thromb Res* 2000;15;98(2):221–8.

293. Kjaergard HK, Trumbull HR. Bleeding from the sternal marrow can be stopped using Vivostat patient-derived fibrin sealant. *Ann Thorac Surg* 2000;69(4):1173–5.

294. Hanks J, Kjaergard H, Hollingsbee D. A comparison of the haemostatic effect of Vivostat patient-derived fibrin sealant with oxidised cellulose (Surgicel) in multiple surgical procedures. *Eur Surg Res* 2003;35:439–44.

295. van Wingerden JJ, Coret ME, van Nieuwenhoven CA, Totté ER. The laparoscopically harvested omental flap for deep sternal wound infection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37(1):87–92.

296. Rahman IA, Hoth T, Doughty H, Bonser RS. Thoraco-abdominal aneurysm repair in a Jehovah's Witness: maximising blood conservation. *Perfusion* 2007;22(5):363–4.

297. Gipponi M, Reboa G, Testa T, Giannini G, Strada P. Tension-free primary closure with autologous platelet gel versus Vivostat- for the definitive treatment of chronic sacrococcygeal pilonidal disease. *In Vivo* 2010;24(4):583–9.

298. Schmidt SC, Langrehr JM. Autologous fibrin sealant (Vivostat) for mesh fixation in laparoscopic transabdominal preperitoneal hernia repair. *Endoscopy* 2006;38(8):841–4.

299. Danielsen PL, Agren MS, Jorgensen LN. Platelet-rich fibrin versus albumin in surgical wound repair: a randomized trial with paired design. *Ann Surg* 2010;251(5):825–31.

300. Uranues S, Alimoglu O. Laparoscopic surgery of the spleen. *Surg Clin North Am* 2005;85(1):75–90.
301. Belboul A, Dernevik L, Aljassim O, Skrbic B, Rådberg G, Roberts D. The effect of autologous fibrin sealant (Vivostat) on morbidity after pulmonary lobectomy: a prospective randomised, blinded study. *Eur J Cardio Thor Surg* 2004;26(6):1187–91.
302. Belcher E, Dusmet M, Jordan S, Ladas G, Lim E, Goldstraw P. A prospective, randomized trial comparing BioGlue and Vivostat for the control of alveolar air leak. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140(1):32–8.
303. Moser C, Opitz I, Zhai W, Rousson V, Russi EW, Weder W et al. Autologous fibrin sealant reduces the incidence of prolonged air leak and duration of chest tube drainage after lung volume reduction surgery: a prospective randomized blinded study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:843–9.
304. Yildirim AE, Dursun E, Ozdol C, Divanlioglu D, Nacar OA, Koyun OK et al. Using an autologous fibrin sealant in the preventing of cerebrospinal fluid leak with large skull base defect following endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Turk Neurosurg* 2013;23(6):736–41.
305. Steenvoorde P, van Doorn LP, Naves C, Oskam J. Use of autologous platelet-rich fibrin on hard-to-heal wounds. *J Wound Care* 2008;17(2):60–3.
306. Drake DB, Wong LG. Hemostatic effect of Vivostat patient-derived fibrin sealant on split-thickness skin graft donor sites. *Ann Plast Surg* 2003;50:367–72.
307. Lassen MR, Solgaard S, Kjersgaard AG, Olsen C, Lind B, Mittet K et al. A pilot study of the effects of Vivostat patient-derived fibrin sealant in reducing blood loss in primary hip arthroplasty. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12(3):352–7.
308. Schips L, Dalpiaz O, Cestari A, Lipsky K, Gidaro S, Zigeuner R et al. Autologous fibrin glue using the Vivostat system for hemostasis in laparoscopic partial nephrectomy. *Eur Urol* 2006;50:801–5.
309. Twine CP, Lane IF, Williams IM. Management of lymphatic fistulas after arterial reconstruction in the groin. *Ann Vasc Surg* 2013;27(8):1207–15.
310. Kakkos S, Haurani M, Shepard A, Nypaver T, Reddy D, Weaver M et al. Patterns and outcomes of aorto-femoral bypass grafting in the era of endovascular interventions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42(5):658–66.
311. Crawford ES, Bomberger RA, Glaeser DH, Saleh SA, Russell WL. Aortoiliac occlusive disease: factors influencing survival and function following reconstructive operation over a twenty-five-year period. *Surgery* 1981;90(6):1055–67.
312. Couch NP, Clowes AW, Whittemore AD, Lombara JA, Henderson BA, Mannick JA. The iliac-origin arterial graft: a useful alternative for iliac occlusive disease. *Surgery* 1985;97(1):83–7.
313. Sladen JG, Gilmour JL, Wong RW. Cumulative patency and actual palliation in patients with claudication after aortofemoral bypass. Prospective long-term follow-up of 100 patients. *Am J Surg* 1986;152(2):190–5.
314. Szilagyi DE, Elliott Jr JP, Smith RF, Reddy DJ, McPharlin M. A thirty-year survey of the reconstructive surgical treatment of aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* 1986;3(3):421–36.
315. N-Hsiang Y, Hildebrand HD. Results of vascular surgery in younger versus older patients. *Am J Surg* 1989;157(4):419–22.

316. Mason RA, Smirnov VB, Newton GB, Giron F. Alternative procedures to aortobifemoral bypass grafting. *J Cardiovasc Surg* 1989;30(2):192–7.
317. Naylor AR, Ah-See AK, Engeset J. Morbidity and mortality after aortofemoral grafting for peripheral limb ischaemia. *J R Coll Surg Edinb* 1989;34(4):215–8.
318. Jensen BV, Egeblad K. Aorto-iliac arteriosclerotic disease in young human adults. *Eur J Vasc Surg* 1990;4(6):583–6.
319. Prendiville EJ, Burke PE, Colgan MP, Wee BL, Moore DJ, Shanik DG. The profunda femoris: a durable outflow vessel in aortofemoral surgery. *J Vasc Surg* 1992;16(1):23–9.
320. van den Akker PJ, van Schilfgaarde R, Brand R, van Bockel, JH, Terpstra JL. Long-term results of prosthetic and nonprosthetic reconstruction for obstructive aortoiliac disease. *Eur J Vasc Surg* 1992;6:53–61.
321. Littooy FN, Steffan G, Steinam S, Saletta C, Greisler HP. An 11-year experience with aortofemoral bypass grafting. *Cardiovasc Surg* 1993;1(3):232–8.
322. Schneider JR, Besso SR, Walsh DB, Zwolak RM, Cronenwett JL. Femorofemoral versus aortobifemoral bypass: outcome and hemodynamic results. *J Vasc Surg* 1994;19(1):43–55.
323. van der Vliet JA, Scharn DM, de Waard JW, Roumen RM, van Roye SF, Buskens FG. Unilateral vascular reconstruction for iliac obstructive disease. *J Vasc Surg* 1994;19(4):610–4.
324. Passman MA, Taylor LM, Moneta GL, Edwards JM, Yeager RA, McConnell DB et al. Comparison of axillofemoral and aortofemoral bypass for aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* 1996;23(2):263–9.
325. Mingoli A, Sapienza P, Feldhaus RJ, Di ML, Burchi C, Cavallaro A. Aortoiliofemoral bypass graft in young adults: long-term results in a series of sixty-eight patients. *Surgery* 1997;121(6):646–53.
326. Lau H, Cheng SW. Long-term outcome of aortofemoral bypass for aortoiliac occlusive disease. *Ann Acad Med Singapore* 2000;29(4):434–8.
327. Morris-Stiff G, Ogunbiyi S, Winter RK, Brown R, Lewis MH. Aortic replacement in aorto-occlusive disease: an observational study. *BMC Surg* 2008;8:19–25.
328. García F, Marchena J, Cabrera V, Hermida M, Sotgiu E. Evaluation of four risk-scoring methods to predict long-term outcomes in patients undergoing aorto-bifemoral bypass for aorto-iliac occlusive disease. *Int J Angiol* 2012;21(1):19–28.
329. Sen I, Stephen E, Agarwal S. Clinical profile of aortoiliac occlusive disease and outcomes of aortobifemoral bypass in India. *J Vasc Surg* 2013;57(2 Suppl):20S–5S.
330. Dimick JB, Cowan JA Jr, Henke PK, Wainess RM, Posner S, Stanley JC et al. Hospital volume-related differences in aorto-bifemoral bypass operative mortality in the United States. *J Vasc Surg* 2003;37:970–5.
331. de Vries SO, Hunink MG. Results of aortic bifurcation grafts for aortoiliac occlusive disease: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 1997;26(4):558–69.
332. Subbiahdoss G, Kuijter R, Grijpma DW, van der Mei HC, Busscher HJ. Microbial biofilm growth vs. tissue integration: "the race for the surface" experimentally studied. *Acta Biomater* 2009;5(5):1399–404.

333. van Himbeek FJ, van Knippenberg LA, Niessen MC, van Griethuysen AJ. Wound infection after arterial surgical procedures. *Eur J Vasc Surg* 1992;6(5):494–8.

334. Pounds LL, Montes-Walters M, Mayhall CG, Falk PS, Sanderson E, Hunter GC et al. A changing pattern of infection after major vascular reconstructions. *Vasc Endovascular Surg* 2005;39(6):511–7.

335. Ott E, Bange FC, Sohr D, Teebken O, Mattner F. Risk factors associated with surgical site infections following vascular surgery at a German university hospital. *Epidemiol Infect* 2013;14:1207–13.

336. Hoffert PW, Gensler S, Haimovici H. Infection complicating arterial grafts. Personal experience with 12 cases and review of literature. *Arch Surg* 1965;90:427–31.

337. Goldstone J, Moore WS. Infection in vascular prostheses: clinical manifestations and surgical management. *Am J Surg* 1974;128(2):225–33.

338. Jamieson GG, De Weese JA, Rob CG. Infected arterial grafts. *Ann Surg* 1975;181:850–2.

339. Bouhoutsos J, Chavatzas D, Martin P, Morris T. Infected synthetic arterial grafts. *Br J Surg* 1974;61:108–11.

340. Yashar JJ, Weyman AK, Burnard RJ, Yashar J. Survival and limb salvage in patients with infected arterial prostheses. *Am J Surg* 1978;135(4):499–504.

341. D'Addato M, Curti T, Freyrie A. The rifampicin-bonded Gelseal graft. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14(Suppl):S15–7.

342. Kostić DM. Izbor hirurških metoda u lečenju inficiranih aorto-bifemoralnih sintetskih proteza. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet, Beograd 1997.

343. Antonios VS, Noel AA, Steckelberg JM, Wilson WR, Mandrekar JN, Harmsen WS et al. Prosthetic vascular graft infection: a risk factor analysis using a case-control study. *J Infect* 2006;53(1):49–55.

344. Taylor SM, Weatherford DA, Langan EM, Lokey JS. Outcomes in the management of vascular prosthetic graft infections confined to the groin: a reappraisal. *Ann Vasc Surg* 1996;10(2):117–22.

345. Hopkins SP, Kazmers A. Management of vascular infections in the groin. *Ann Vasc Surg* 2000;14:532–9.

346. Schellack J, Stewart MT, Smith RB. Infected aortobifemoral prosthesis – a dreaded complication. *Am Surg* 1988;54(3):137–41.

347. Calligaro KD, Bernhard VM, DeLaurentis DA, Veith FJ. Management of an infected aortobifemoral graft. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 1994;7(1):21–34.

348. Hannon RJ, Wolfe HN, Mansfield AO. Aortic prosthetic infection: 50 patients treated by radical or local surgery. *Br J Surg* 1996;83:654–8.

349. Raptis S, Faris I, Miller J, Quigley F. The fate of the aortofemoral graft. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;9(1):97–102.

350. Exton RJ, Galland RB. Major groin complications following the use of synthetic grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34(2):188–90.

351. Seeger JM, Back MR, Albright JL, Carlton LM, Harward TR, Kubulis PS et al. Influence of patient characteristics and treatment options on outcome of patients with prosthetic aortic graft infection. *Ann Vasc Surg* 1999;13(4):413–20.

352. Goldstone J, Effeney DJ. Prevention of arterial graft infections. In Bernhard VM, Towne JB (eds): Complications in vascular surgery. Grune and Stratton, Orlando 1985;487–98.

353. Ploeg AJ, Lardenoye JW, Peeters MP, Hamming JF, Breslau PJ. Wound complications at the groin after peripheral arterial surgery sparing the lymphatic tissue: a double-blind randomized clinical trial. *Am J Surg* 2009;197:747–51.

354. Fischer JP, Nelson JA, Mirzabeigi MN, Wang GJ, Foley PJ 3rd, Wu LC et al. Prophylactic muscle flaps in vascular surgery. *J Vasc Surg* 2012;55(4):1081–6.

355. Mohammed S, Pisimisis GT, Daram SP, Bechara CF, Barshees NR, Lin PH et al. Impact of intraoperative administration of local vancomycin on inguinal wound complications. *J Vasc Surg* 2013;57(4):1079–83.

356. Kuy S, Dua A, Desai S, Dua A, Patel B, Tondravi N et al. Surgical site infections after lower extremity revascularization procedures involving groin incisions. *Ann Vasc Surg* 2014;28(1):53–8.

357. Healy DA, Keyser J 3rd, Holcomb GW 3rd, Dean RH, Smith BM. Prophylactic closed suction drainage of femoral wounds in patients undergoing vascular reconstruction. *J Vasc Surg* 1989;10:166–8.

358. Dunlop MG, Fox JN, Stonebridge PA, Clason AE, Ruckley CV. Vacuum drainage of groin wounds after vascular surgery: a controlled trial. *Br J Surg* 1990;77(5):562–3.

359. Youssef F, Jenkins MP, Dawson KJ, Berger L, Myint F, Hamilton G. The value of suction wound drain after carotid and femoral artery surgery: a randomised trial using duplex assessment of the volume of post-operative haematoma. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29(2):162–6.

360. Karthikesalingam A, Walsh S, Sadat U, Tang T, Koraen L, Varty K. Efficacy of closed suction drainage in lower limb arterial surgery: a meta-analysis of published clinical trials. *Vasc Endovascular Surg* 2008;42(3):243–8.

361. Murphy PG, Tadros E, Cross S, Hehir D, Burke PE, Kent P et al. Skin closure and the incidence of groin wound infection: a prospective study. *Ann Vasc Surg* 1995;9(5):480–2.

362. Wolterbeek JH, van Leeuwen AA, Breslau PJ. Skin closure after infrainguinal bypass surgery: a prospective randomised study. *Eur J Vasc Endovas Surg* 2002;23(4):321–4.

363. Rutherford RB. Atlas of vascular surgery. Basic techniques and exposures. Saunders, Philadelphia 1993;113.

364. Raza Z, Newton DJ, Harrison DK, McCollum PT, Stonebridge PA. Disruption of skin perfusion following longitudinal groin incision for infrainguinal bypass surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;17:5–8.

365. Chester JF, Butler CM, Taylor RS. Vascular reconstruction at the groin: oblique or vertical incisions? *Ann R Coll Surg Engl* 1992;74(2):112–4.

366. Caiati JM, Kaplan D, Gitlitz D, Hollier LH, Marin ML. The value of the oblique groin incision for femoral artery access during endovascular procedures. *Ann Vasc Surg* 2000;14:248–53.

367. Beirne C, Martin F, Hynes N, Sultan S. Five years' experience of transverse groin incision for femoral artery access in arterial reconstructive surgery: parallel observational longitudinal group comparison study. *Vascular* 2008;16(4):207–12.

368. Swinnen J, Chao A, Tiwari A, Crozier J, Vicaretti M, Fletcher J. Vertical or transverse incisions for access to the femoral artery: a randomized control study. *Ann Vasc Surg* 2010;24(3):336–41.

369. Jannelli F, Cavarra G, Puccio F. Prophylaxis against infection during vascular surgery. *J Cardiovasc Surg* 1984;25(5):437–9.
370. Landry GJ, Carlson JR, Liem TK, Mitchell EL, Edwards JM, Moneta GL. The sartorius muscle flap: an important adjunct for complicated femoral wounds involving vascular grafts. *Am J Surg* 2009;197(5):655–9.
371. Reiffel AJ, Henderson P, Karwowski JK, Spector JA. An interdisciplinary approach to the prevention and treatment of groin wound complications after lower extremity revascularization. *Ann Vasc Surg* 2012;26(3):365–72.
372. Aksoy M, Turnadere E, Ayalp K, Kayabali M, Ertugrul B, Bilgic L. Cyanoacrylate for wound closure in prosthetic vascular graft surgery to prevent infections through contamination. *Surg Today* 2006;36(1):52–6.
373. Coggia M, Bourriez A, Cerceau P, Di Centa I, Leschi JP, Goëau-Brissonnière O. Videoscopic approach to femoral bifurcation. *J Vasc Surg* 2004;39(2):471–3.
374. Santin BJ, Neville P, Recht M, Kuhn B, Muck P. Initial experience with HARMONIC FOCUS® inguinal exposure in endovascular aortic aneurysm repair. *Ann Vasc Surg* 2014 Feb 10. doi: 10.1016/j.avsg.2013.12.029. [Epub ahead of print]
375. Matatov T, Reddy KN, Doucet LD, Zhao CX, Zhang WW. Experience with a new negative pressure incision management system in prevention of groin wound infection in vascular surgery patients. *J Vasc Surg* 2013;57(3):791–5.
376. Spotnitz WD. Fibrin sealant: past, present, and future: a brief review. *World J Surg* 2010;34(4):632–4.
377. Gestring GF, Lerner R. Autologous fibrinogen for tissue-adhesion, hemostasis and embolization. *Vasc Endovasc Surg* 1983;17(5):294–304.
378. Kent KC, Bartek S, Kuntz KM, Anninos E, Skillman JJ. Prospective study of wound complications in continuous infrainguinal incisions after lower limb arterial reconstruction: incidence, risk factors, and cost. *Surgery* 1996;119(4):378–83.
379. Greenblatt DY, Rajamanickam V, Mell MW. Predictors of surgical site infection after open lower extremity revascularization. *J Vasc Surg* 2011;54(2):433–9.
380. Mitchell DH, Swift G, Gilbert GL. Surgical wound infection surveillance: the importance of infections that develop after hospital discharge. *Aust N Z J Surg* 1999;69(2):117–20.
381. Shermak MA, Yee K, Wong L, Jones CE, Wong J. Surgical management of groin lymphatic complications after arterial bypass surgery. *J Plast Reconstr Surg* 2005;115(7):1954–62.
382. Derksen WJ, Verhoeven BA, van de Mortel RH, Moll FL, de Vries JP. Risk factors for surgical-site infection following common femoral artery endarterectomy. *Vasc Endovascular Surg* 2009;43:69–75.
383. O'Brien R, Pocock N, Torella F. Wound infection after reconstructive arterial surgery of the lower limbs: risk factors and consequences. *Surgeon* 2011;9(5):245–8.
384. Zhang JQ, Curran T, McCallum JC, Wang L, Wyers MC, Hamdan AD et al. Risk factors for readmission after lower extremity bypass in the American College of Surgeons National Surgery Quality Improvement Program. *J Vasc Surg* 2014;59(5):1331–9.
385. Gastmeier P, Brandt C, Sohr D, Rüden H. Postoperative Wundinfektionen. *Der Chirurg als Tater oder Opfer? Chirurg* 2006;77:506–11.



386. Skudder PA Jr, Geary J. Lymphatic drainage from the groin following surgery of the femoral artery. *J Cardiovasc Surg* 1987;28(4):460–3.
387. Sandmann W, Kremer K, Kleinschmidt F, Günther D. Lymphabflussstörungen nach Arterien-Operationen am Bein. *Chirurg* 1976;47(4):198–204.
388. Kwaan JH, Bernstein JM, Connolly JE. Management of lymph fistula in the groin after arterial reconstruction. *Arch Surg* 1979;114(12):1416–8.
389. Kalman PG, Walker PM, Johnston KW. Consequences of groin lymphatic fistulae after vascular reconstruction. *Vasc Surg* 1991;25:210–3.
390. Tyndall SH, Shepard AD, Wilczewski J, Reddy DJ, Elliott JP Jr, Ernst CB. Groin lymphatic complications after arterial reconstruction. *J Vasc Surg* 1994;19(5):858–64.
391. Khalil IM, Sudarsky LA. Management of infected early postoperative lymph leak in the groin. *Vasc Endovasc Surg* 1992;26(6):474–9.
392. Schwartz MA, Schanzer H, Skladany M, Haimov M, Stein J. A comparison of conservative therapy and early selective ligation in the treatment of lymphatic complications following vascular procedures. *Am J Surg* 1995;170(2):206–8.
393. Gordon IL, Pousti TJ, Stemmer EA, Connolly JE, Wilson SE. Inguinal wound fluid collections after vascular surgery: management by early reoperation. *South Med J* 1995;88(4):433–6.
394. McShannic JR, O'Hara PJ. Management of femoral lymphatic complications following synthetic lower extremity revascularisation: early and late results. *Vasc Endovasc Surg* 1997;31:703–11.
395. al-Salman MM, Rabee H, Shibli S. Groin lymphorrhoea postoperative nuisance. *Int Surg* 1997;82(1):60–2.
396. Silas AM, Forauer AR, Perrich KD, Gemery JM. Sclerosis of postoperative lymphoceles: avoidance of prolonged catheter drainage with use of a fibrin sealant. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17(11):1791–5.
397. Bachleda P, Utikal P, Kalinova L, Herman J. TachoSil® in the treatment of postoperative groin lymphatic fistula. *Ann Acad Med Singapore* 2012;41(11):534–5.
398. Weaver MV, Tadros RO, Phangureh VS, Faries PL, Lookstein RA, Marin ML. A novel approach to the management of a recurrent lymphocele following a femoral-femoral bypass. *J Vasc Surg* 2014;59(4):1109–11.
399. Greer SE, Adelman M, Kasabian A, Galiano RD, Scott R, Longaker MT. The use of subatmospheric pressure dressing therapy to close lymphocutaneous fistulas of the groin. *Br J Plas Surg* 2000;53:484–7.
400. Abai B, Zickler RW, Pappas PJ, Lal BK, Padberg FT Jr. Lymphorrhoea responds to negative pressure wound therapy. *J Vasc Surg* 2007;45(3):610–3.
401. Lemaire V, Brilmaker J, Kerzmann A, Jacquemin D. Treatment of a groin lymphatic fistula with negative pressure wound therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36(4):449–51.
402. Hamed O, Muck PE, Smith JM, Krallman K, Griffith NM. Use of vacuum-assisted closure (VAC) therapy in treating lymphatic complications after vascular procedures: new approach for lymphoceles. *J Vasc Surg* 2008;48(6):1520–3.

403. Dosluoglu HH, Loghmanee C, Lall P, Cherr GS, Harris LM, Dryjski ML. Management of early (<30 day) vascular groin infections using vacuum-assisted closure alone without muscle flap coverage in a consecutive patient series. *J Vasc Surg* 2010;51(5):1160–6.
404. Hamann H. Intraoperative Fibrinklebung der Leistenwunde bei gefäßchirurgischen Eingriffen. In: Hepp W (ed). *Der Oberschenkel-Arterienverschluss*. Steinkopff Darmstadt 1993;233–5.
405. Miller GJ, Howarth DJ, Attfield JC, Cooke CJ, Nanjee MN, Olszewski WL et al. Haemostatic factors in human peripheral afferent lymph. *Thromb Haemost* 2000;83(3):427–32.
406. Dulchavsky SA, Geller ER, Maurer J, Kennedy PR, Tortora GT, Maitra SR. Autologous fibrin gel: bactericidal properties in contaminated hepatic injury. *J Trauma* 1991;31(7):991–4.
407. Thompson DF, Davis TW. The addition of antibiotics to fibrin glue. *South Med J* 1997;90(7):681–4.
408. Hussain ST. Local application of gentamicin-containing collagen implant in the prophylaxis and treatment of surgical site infection following vascular surgery. *Int J Surg* 2012;10(Suppl 1):S5–9.
409. Hodgkiss-Harlow KD, Bandyk DF. Antibiotic therapy of aortic graft infection: treatment and prevention recommendations. *Semin Vasc Surg* 2011;24(4):191–8.
410. Buchta C, Dettke M, Funovics PT, Hirschl AM, Macher M, Worel N et al. Impact of manufacturing, irradiation and filtration steps to bacterial contamination of autologous fibrin sealant. *Biologicals* 2004;32(3):165–9.
411. Hermann M, Vaudaux PE, Pittet D, Auckenthaler R, Lew PD, Schumacher-Perdreau F et al. Fibronectin, fibrinogen, and laminin act as mediators of adherence of clinical staphylococcal isolates to foreign material. *J Infect Dis* 1988;158:693–710.
412. Lorenz U, Ohlsen K. Bakterielle Virulenz – Bedeutung für Infektionen in der Gefäßchirurgie. *Gefäßchirurgie* 2012;17:23–8.
413. Saratzis N, Saratzis A, Melas N, Kiskinis D. Non-activated autologous platelet-rich plasma for the prevention of inguinal wound-related complications after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *J Extra Corpor Technol* 2008;40(1):52–6.
414. Khalafi RS, Bradford DW, Wilson MG. Topical application of autologous blood products during surgical closure following a coronary artery bypass graft. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34(2):360–4.
415. Turtiainen J, Saimanen E, Partio T, Kärkkäinen J, Kiviniemi V, Mäkinen K et al. Surgical wound infections after vascular surgery: prospective multicenter observational study. *Scand J Surg* 2010;99:167–72.
416. Gastmeier P, Chaberny I, Hamann R, Brandt C, Sohr D, Rüden H. Postoperative Wundinfektionen in der Gefäßchirurgie: Surveillance als Basis für die Prävention. *Gefäßchirurgie* 2003;8(2):85–91.
417. Scriven JM, Silva P, Swann RA, Thompson MM, Naylor AR, Bell PR et al. The acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in vascular patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25(2):147–51.
418. Hassen TA, Fitridge RA. Infra-inguinal revascularization surgical site infections: Australasian benchmark. *ANZ J Surg* 2005;75(11):967–71.

419. Chang JK, Calligaro KD, Ryan S, Runyan D, Dougherty MJ, Stern JJ. Risk factors associated with infection of lower extremity revascularization: analysis of 365 procedures performed at a teaching hospital. *Ann Vasc Surg* 2003;17(1):91–6.

420. Kalish JA, Farber A, Homa K, Trinidad M, Beck A, Davies MG et al. Factors associated with surgical site infection after lower extremity bypass in the Society for Vascular Surgery (SVS) Vascular Quality Initiative (VQI). *J Vasc Surg* 2014 June 20. doi: 10.1016/j.jvs.2014.05.012 [Epub ahead of print]

421. deFreitas DJ, Kasirajan K, Ricotta JJ 2nd, Veeraswamy RK, Corriere MA. Preoperative inpatient hospitalization and risk of perioperative infection following elective vascular procedures. *Ann Vasc Surg* 2012;26(1):46–54.

422. Vogel TR, Dombrowskiy VY, Lowry SF. In-hospital delay of elective surgery for high volume procedures: the impact on infectious complications. *J Am Coll Surg* 2010;211(6):784–90.

## SKRAĆENICE

**AI** – aortoilijačni

**ABF** – aortobifemoralni

**ABFB** – aortobifemoralni bajpas

**AIEA** – aortoilijačna endarterektomija

**AIOB** – aortoilijačna okluzivna bolešt

**AFL** – autologni fibrinski lepak

**AFLV** – autologni fibrinski lepak „*Vivostat*”

**AxBFB** – aksilobifemoralni bajpas

**EAB** – ekstraanatomski bajpas

**EV** – endovaskularno

**FL** – fibrinski lepak

**FS** – *fibrin sealant*

**IFB** – iliofemoralni bajpas

**OB** – okluzivna bolešt

**pod.** – postoperativni dan

**PRF** – *platelet rich fibrin*

**PRF** – *platelet rich fibrin*

**ePTFE** – ekspanzirani politetrafluoroetilen

**VAC** – *vacuum-assisted closure*

## *Curriculum vitae*

IME I PREZIME: Siniša (Dragoslav) Pejkić

DATUM I MESTO ROĐENJA: 18.12.1965, Smederevo

KVALIFIKACIJE:

- Diplomirao na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 14.07.1994. sa prosečnom ocenom 8,97
- Stručni ispit položio 31.10.1995.
- Specijalizaciju iz Opšte hirurgije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu započeo oktobra 1995, 7.12.2000. položio specijalistički ispit sa odličnim uspehom
- Užu specijalizaciju iz Vaskularne hirurgije na Medicinskom fakultetu u Beogradu započeo 2001, supspecijalistički rad pod naslovom „Homologna arterija i autologna duboka vena u tretmanu infekcije sintetskog vaskularnog grafta” (mentor prof. dr Lazar Davidović) odbranio 09.05.2008.
- U februaru-martu 2007. boravio na stručnom usavršavanju u Kardiovaskularnom institutu Univerziteta Semmelweis u Budimpešti (prof. dr. Czsaba Dzsinih)
- Magistarsku tezu pod nazivom „Tretman infekcije aortofemoralne proteze u ingvinalnoj regiji: transopturatorni sintetski ili *in situ* homoarterijski graft” (mentor prof. dr Lazar Davidović) odbranio 21.12.2009..
- Izrada doktorske disertacije na Medicinskom fakultetu u Beogradu („Uspešnost lokalne primene varijanti autolognog fibrinskog lepka u prevenciji komplikacija preponske rane i protetskog implanta aortobifemoralne rekonstrukcije”, mentor prof. dr Lazar Davidović) odobrena 5.7.2011.
- Zvanje primarijusa odlukom Ministarstva zdravlja Republike Srbije od 29.11.2012.
- Izbor za kliničkog asistenta pri Katedri za hirurgiju MFUB 15.10.2014.

RADNO ISKUSTVO: Od februara 1995. volonter u Centru za vaskularnu hirurgiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Srbije. U periodu 1.3.1996 – 30.10.2000. u toj ustanovi zaposlen na određeno vreme kao specijalizant opšte hirurgije. Od 1.6.2001. stalno zaposlen u Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju KCS.

ČLANSTVA U STRUČNIM UDRUŽENJIMA: Srpsko lekarsko društvo, Udruženje kardiovaskularnih hirurga Srbije, Udruženje flebologa Srbije, European Society for Vascular Surgery

STRANI JEZICI: Engleski, nemački

OBLASTI POSEBNOG INTERESOVANJA: Vaskularna infekcija, konvencionalne arterijske rekonstrukcije

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a Siniša Pejić

broj upisa \_\_\_\_\_

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Uspešnost lokalne primene varijanti autolognog fibrinskog lepka u prevenciji komplikacija preponske rane i protetskog implanta aortobifemoralne rekonstrukcije”

- 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, 10.12.2014.



Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Siniša Pejić

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

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

Naslov rada „Uspešnost lokalne primene varijanti autolognog fibrinskog lepka u  
prevenciji komplikacija preponske rane i protetskog implanta aortobifemoralne  
rekonstrukcije”

Mentor prof. dr. Lazar Davidović

Potpisani Siniša Pejić

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, 10.12.2014.



### Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

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

„Uspešnost lokalne primene varijanti autolognog fibrinskog lepka u prevenciji komplikacija preponske rane i protetskog implanta aortobifemoralne rekonstrukcije”

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao 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

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 10.12.2014.

