



УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Ass Dr Igor Končar

**ODREĐIVANJE BIOMEHANIČKIH, ANATOMSKIH I
PATOMORFOLOŠKIH PARAMETARA KOJI UTIČU NA SNAGU
ANEURIZMATSKOG ZIDA I NJIHOVA ULOGA U PROCENI
RIZIKA OD RUPTURE ANEURIZME ABDOMINALNE AORTE**

-Doktorska disertacija-

BEOGRAD, 2017 godine.



УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Ass dr Igor Končar

**DETERMINATION OF BIOMECHANICAL, ANATOMICAL AND
PATOPHYSIOLOGICAL FACTORS INFLUENCING WALL
STRENGTH OF THE ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM AND
THEIR ROLE IN THE ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM
RUPTURE RISK ASSESSMENT**

Doctoral disertation

BEOGRAD, 2017 godine.

MENTOR: Prof dr Lazar Davidović, vaskularni hirurg, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

KOMENTOR: Prof dr Nenad Filipović, mašinski inženjer, redovni profesor Mašinskog fakulteta u Kragujevcu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Akademik prof. dr Đorđe Radak, vaskularni hirurg, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Dušan Kostić, vaskularni hirurg, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Slobodan Cvetković, vaskularni hirurg, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
4. Akademik prof. dr Dejan Popović, inženjer elektrotehnike, Elektrotehnički fakultet u Beogradu, profesor u penziji
5. Prof. dr Vladan Popović, vaskularni hirurg, profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

Hteo bih da izrazim svoju veliku zahvalnost:

Mentoru prof dr **Lazaru Davidoviću** za bezgraničnu energiju kojom je podsticao moj rad i ljubav prema nauci

Komentoru prof dr **Nenadu Filipoviću** za veru u saradnju i pomoć u izradi eksperimenta i naučnih radova

Dr **Daliboru Nikoliću**, dipl ing. **Žarku Miloševiću**, prof dr **Suzani Pantović** i Ass dr **Maji Čolić** i ostalim saradnicima **Instituta BioIRc** za pomoć u pripremi eksperimenta

Dr **Milošu Sladojeviću** za kolegijalnu podršku i tehničku pomoć u izvođenju eksperimenta

Kolektivu operacionog bloka (medicinske sestre instrumentarke) za pomoć u prikupljanju uzoraka tkiva

Hirurgzima tima Klinike za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju za pomoć u prikupljanju uzoraka

Dr **Vesni Božić** i osoblju laboratorije za patohistologiju za podelu ionako malog radnog prostora

Magistrama dr Snežani Jovičić i **Ivani Canić kao i lab. tehn. Ljiljani Đorđević** za pomoć („tamo gde sam najtanji“) u izvođenju eksperimentalnog dela istraživanja i za savesno i srčano prikupljanje i čuvanje uzoraka i podataka

Magistri **Milki Golubović** zato što je uspostavila saradnju između „hirurgije“ i „laboratorije“

Prof dr **Nataši Bogavac Stanojević** za trud i angažovanje tokom statističke obrade podataka

Roditeljima, Bošku i Nadi, i sestri Jeleni za sistem vrednosti u kojem sam odrastao

Posvećeno Maksimu i Jovani

Rezime

Uvod. Aneurizma abdominalne aorte je potencijalno fatalno oboljenje koje se preventivno može lečiti hirurški. Rizik od hirurškog lečenja je sve manji međutim ma koliko bile retke komplikacije mogu biti fatalne ili prouzrokovati težak invaliditet. Upravo zato je od velikog značaja poznavanje rizika od rupture aneurizme koji se trenutno procenjuje samo na osnovu najvećeg prečnika aneurizme što se pokazuje kao nedovoljno precizno. Ispitivanje uticaja drugih parametara (biomehaničkih, anatomskih, patomorfoloških) na nastanak rupture bi moglo da napredi procenu rizika od ove fatalne komplikacije.

Metod. Ispitivanje je sprovedeno po tipu prospektivne studije koja je obuhvatila 288 bolesnika sa aneurizmom abdominalne aorte koji su ispitivani ili operisani na Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju KCS u periodu od januara 2012 do decembra 2015 godine. Na osnovu podataka dobijenih multislajsnom kompjuterizovanom tomografijom kod bolesnika su ispitivani biomehanički parametri koji deluju na zid aneurizme (napon, prečnik ekvivalentan riziku od rupture) kao i morfoloki parametri koji bi mogli da ukažu na patofiziološke procese u aneurizmatskoj kesi (zapreminu aneurizme, intraluminalnog tromba, angulacije). Uzorci prednjeg zida aneurizmatске kесе ispitivani su testom inflacije i na taj način im je određivana snaga i elastičnost dok je iz uzorka seruma određivana aktivnost matriksne metaloproteinaze 9.

Rezultati. Značajno više osoba ženskog pola je bilo u grupi bolesnika sa simptomatskom odnosno rupturiranom aneurizmom abdominalne aorte, 5/23 (21.73%) prema 12/75 (16%), $p=0.005$. Multivarijantni model kojim su uključeni pol, životna dob, maksimalni prečnik aneurizme (MAD, OR=1.063), relativna zapremina intraluminalnog tromba (rILT, OR=1.039) i ukupna zapremina aneurizme (UZA, OR=1.006) su značajni prediktori rupture aneurizme abdominalne aorte sa najvećim naponom u zidu (PWS, OR=1.010) dijametra ekvivalentan riziku od rupture (RRED, OR=1.031). Merene su vrednosti AUC i cc za iste parametre u modelu koji kombinuje MAD, TZA i rILT: MAD (0.790, cc=75%), PWS (0.713, cc=73%), RRED (0.717, cc=55%), TAV (0.756, cc=79%), rILT (0.656, cc=60%) i MAD+TAV+rILT (0.797, cc=82%). Nije dobijena statistički značajna razlika između vrednosti serumske MMP 9 i snage zida, test korelacije je iznosio 0.174, $p=0.135$. Konstatovana je statistički značajna povezanost između serumske koncentracije MMP 9 i srednjeg napona u intraluminalnom trombu (cc - 0.371, $p=0.016$), najvećeg rizika od rupture ($p=0.04$) i volumena intraluminalnog tromba (cc 0.324, $p=0.03$).

Zaključak. Imajući u vidu zadate ciljeve kao i prikazane rezultate može se zaključiti da je zid aneurizme abdominalne aorte slabije snage kod aneurizmi koje su već rupturirale ili izazivale simptome čime je pokazano da snaga zida ima važnu ulogu u procesu nastanka rupture. Na snagu aneurizmatškog zida je uticala jedino relativna debljina intraluminalnog tromba. Serumska koncentracija MMP – 9 se, prema rezultatima ovog istraživanja, ne može koristiti za procenu snage aneurizmatškog tkiva prilikom predviđanja rizika od rupture aneurizme abdominalne aorte. Biomehanički, anatomski odnosno morfološki parametri mogu značajno unaprediti predviđanje rizika od rupture u odnosu na korišćenje samog dijametra. Najkorisniji su najveći napon, zapremina aneurizme, relativna zapremina intraluminalnog tromba i dijametar ekvivalentan riziku od rupture. Korišćenjem ovih parametara moć predviđanja nastanka rupture se povećava sa 73% na 83.9%.

Ključne reči: aneurizma abdominalne aorte, ruptura, biomehaničke sile, elastoliza, matriksna metaloproteinaza 9, snaga zida

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: vaskularna hirurgija

Abstract

Introduction. Abdominal aortic aneurysm is potentially fatal disease that can be treated with preventive operation. Surgical risk, although improving, can lead to death or disability. In this regard it is of high importance to assess risk of rupture that is nowadays expressed in correlation to aneurysm diameter what was shown to be less accurate. Assessment of correlation between other parameters (biomechanical, anatomical, patomorphological) and risk of aneurysm rupture might improve rupture risk assesment and facilitate decision making.

Methods. This research was conducted in prospective manner at the Clinic for Vascular and Endovascular surgery and included 288 patients with abdominal aortic aneurysm in the period from January 2012 to December 2015. Images from multisliced computed tomography were used for biomechanical analysys to estimate peak wall stress and rupture risk equivalent diameter by finite element analysys. Morphological parameters as aneurysm and intraluminal thrombus volume, angulations and anatomical parmeters were assessed from these images as well. Samples of anterior wall of aneurysm were tested with inflation test estimating tissue elasticity and strength while serum level of matrix metalloproteinase 9 were measured as well.

Results. There were significantly more females in the R group: 5/23 (21.73%) comparing to 12/75 (16%) in 4A group, $p=0.005$. In a multivariable model, including gender and age as confounder variables, maximal aneurysm diameter (MAD,OR= 1.063), relative intraluminal thrombus (rILT,OR=1.039) and total aneurysm (TAV,OR=1.006) volume continued to be a significant predictors of AAA rupture with peak wall stress (PWS,OR=1.010) and rupture risk equivalent diameter (RRED,OR=1.031). AUC values and correct classification (cc) for the same parameters and model that combines MAD, TAV and rILT were measured: MAD (0.790, cc=75%), PWS (0.713, cc=73%), RRED (0.717, cc=55%), TAV (0.756, cc=79%), rILT (0.656, cc=60%) and MAD+TAV+rILT (0.797, cc=82%)

Conclusion. Based on aim and presented results aneurysm wall is weaker in ruptured and symptomatic aneurysm outlining importance of wall strength in rupture developement. Wall strength correlated with relative thrombus thickness. Serum level of MMP-9, based on these restults, can not be used for tissue strength assessment however thrombus formation can be suspected in elevated levels of MMP 9. Biomechanical, anatomical and moprhological paramters can improve rupture prediction in comparison to maximal diameter only. The most usefull paramters are peak wall stress, aneurysm volume, relative intraluminal thrombus and rupture risk equivalent diameter. Using these paramters rupture prediction is increased from 73% to 83.9%.

Key words: abdominal aortic aneurysm, rupture, biomechanical forces, elastolysis, matrix metalloprotetinase 9, wall strength

Scientific field: Medicine

Subscientific field: Vascular surgery

Sadržaj

1. UVOD.....	10
1.1. ISTORIЈAT LEČENJA ANEURIZMATSKE BOLESTI	10
1.2 SOCIO-EKONOMSKI ZNAČAJ ANEURIZME ABDOMINALNE AORTE	20
1.3 ANATOMIЈA AORTE	21
1.3.1 Uzlazna aorta.....	21
1.3.2 Aortni luk.....	22
1.3.3 Silazna grudna aorta.....	23
1.3.4 Abdominalna aorta.....	23
1.4 HISTOLOGIЈA AORTE	23
1.5 FIZIOLOŠKA ULOGA AORTE U CIRKULATORNOM SISTEMU	26
1.6 PATOFIZIOLOGIЈA ANEURIZMATSKE BOLESTI	26
1.6.1 Aterosklerotska degeneracija u nastanku aneurizme abdominalne aorte... 27	
1.6.2 Hemodinamski i biomehanički uticaji na nastanak i progresiju AAA.....	28
1.6.3 Genetska osnova nastanka AAA.....	29
1.6.4 Faktori rizika za nastanak aneurizme abdominalne aorte.....	30
1.7 DIЈAGNOZA ANEURIZME ABDOMINALNE AORTE	32
1.7.1 Ultrasonografija.....	32
1.7.2 Angiografija.....	32
1.7.3 Multislajsna (MS) CT angiografija.....	32
1.7.4 Magnetna rezonantna angiografija.....	33
1.7.5 Pozitronska emisiona tomografija.....	34
1.8 LEČENJE ANEURIZME ABDOMINALNE AORTE	36
1.8.1 Otvoreno hirurško lečenje AAA.....	36
1.8.2 Endovaskularni tretman aneurizme abdominalne aorte.....	37
1.8.3 Medikamentno lečenje AAA.....	39
1.8.3.1 Antihipertenzivni lekovi.....	39
1.8.3.2 Statini.....	39
1.8.3.3 Antibiotici.....	39
1.8.3.4 Antiagregantni i antiinflamatorni lekovi.....	40
1.9 UVOD U BIOMEHANIKU ANEURIZME ABDOMINALNE AORTE ... 41	
1.9.1 Osnovni pojmovi.....	41
1.9.2 Određivanje biomehaničkih sila u abdominalnoj aneurizmi.....	45
1.9.3 Metode merenja karakteristika tkiva aorte.....	46
1.9.4 Prevođenje biomehaničkih podataka u kliničke parametre.....	47

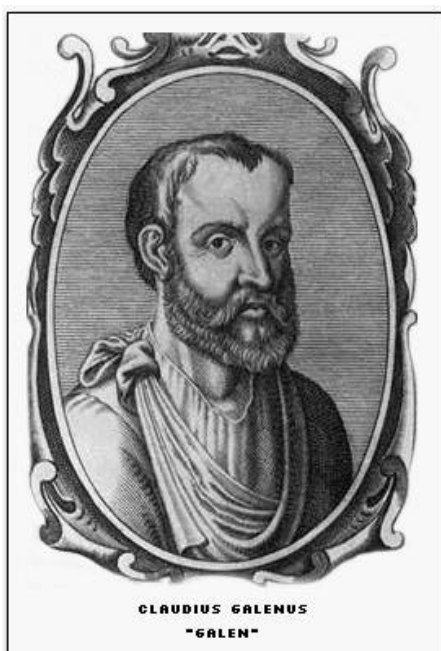
1.10	DIJAGNOSTIČKE METODE U BIOMEHANIČKIM ISTRAŽIVANJIMA	48
1.10.1	Ultrasonografija	48
1.10.2	Multislajсна (MS) CT angiografija	48
1.10.3	Magnetna rezonantna angiografija	48
1.10.4	Pozitronska emisiona tomografija	48
1.11	KADA JE OPTIMALNI MOMENAT ZA OPERATIVNO LEČENJE?	50
1.11.1	Procena rizika od operativnog lečenja	50
1.11.2	Procena rizika od ruptуре aaa?	51
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA	55
3.	MATERIJAL I METODE	56
3.1.	UKLJUČUJUĆI I ISKLJUČUJUĆI KRITERIJUMI	56
3.2.	POSMATRANI PARAMETRI	56
3.2.1.	Analiza MSCT pregleda aneurizme abdominalne aorte	57
3.2.2.	Biomehanička analiza.	59
3.2.3.	“Bubble Inflation” test.....	62
3.2.4.	Eksperimentalni deo	65
3.3	STATISTIČKA ANALIZA	68
4.	REZULTATI	69
4.1.	OPŠTI REZULTATI	69
4.1.1	Starosna i polna distribucija bolesnika.....	69
4.1.2.	Raspodela faktora rizika među ispitanicima.....	71
4.2	KLINIČKA SLIKA	72
4.2.1.	Polna i starosna raspodela između ispitivanih grupa	73
4.2.2.	Razlika u učestalosti komorbidnih stanja između ispitivanih grupa	74
4.2.3.	Univariјantna logistička regresija za komorbidna stanja i demografske karakteristike	76
4.2.4.	Multipla logistička regresija za komorbidna stanja i demografske karakteristike	77
4.3.	ANALIZA PREMA POLU	78
4.3.1	Analiza životne dobi i komorbidnih stanja upoređivanjem između polova	78
4.3.2	Analiza anatomskih, morfoloških i biomehanički parametara upoređivanjem između polova	79
4.3.3.	Logistička regresija biomehaničkih parametara kod osoba ženskog pola	80
4.4.	EKSPERIMENTALNI REZULTATI	82
4.4.1	Rezultati analize anatomskih, morfoloških i biomehaničkih parametara...	84

4.4.2. Logistički modeli za anatomske, biomehaničke, morfološke i demografske parametre	92
5. DISKUSIJA	105
6. ZAKLJUČAK	117
7. REFERENCE	118

1. UVOD

1.1. ISTORIJAT LEČENJA ANEURIZMATSKE BOLESTI

Termin aorta vodi poreklo od grčke reči “*αορτεω*” -aorteo, što znači “visiti”. U antičkoj grčkoj medicini smatralo se da aorta predstavlja “opasač sa kojeg srce visi u grudima”¹. Galen (129-201g.) je jedan od prvih lekara koji je više pažnje posvetio aneurizmatskoj bolesti te prepoznao aneurizme različite etiologije (prave i pseudoaneurizme). Do takvog zaključka odvela ga je njegova praksa u kojoj je često lečio povređene gladijatore ali i činjenica da je bio jedan od inauguratora flebotomije kao terapijske metode koja je očigledno često uzrokovala



jatrogene pseudoaneurizme². Galen nije imao svoje naslednike u Rimskom carstvu sve do njegovog pada, tek kasnije Vizantijski lekari nastavili tamo gde je Galen stao. Najveće delo tog vremena napisao je Oribasios od Pergamuma (325-403 g.). Drugo poglavlje ovog dela napisano je kako sam autor navodi prema Antyllos-u, koga su smatrali najvećim hirurgom tog vremena zapamćenog upravo po hirurškom lečenju aneurizmi, njeg je William Osler nazvao stvaraocem arterijske hirurgije. Inače Orbasios je u svom delu diskutovao i o indikacijama za lečenje aneurizmi na jedan umeren, racionalan način koji danas takođe aktuelan odnosno u skladu sa temom i suštinom ove doktorske disertacije:

Slika 1. Claudius Galen (129-201 g.p.n.e)

“...potpuno izbegavanje hirurškog lečenja, kako drugi hirurzi savetuju, je besmisleno, sa druge strane hirurško lečenje bez izuzetka je opasno...”⁴

Znatno kasnije u arapskoj medicini Ar Razi (850-923 g.) persijski doktor, jedan od najvećih islamskih lekara, napisao je (ne do kraja) delo pod nazivom *Continens* (Sveobuhvatni pregled medicine) u kome pod nazivom “aburisma” opisuje verovatno rupturu arterije. I pored toga on, pominje ali ne preporučuje hirurško lečenje koje savetuje Antyllos. Jedan drugi arapski hirurg, Abu-al Quasim iz Cordobe (936-1103), poznatiji kao Abulcasis, u svom delu *O hirurgiji i instrumentima* objašnjava traumatsku aneurizmu i predlaže konzervativno lečenje, dok za prave aneurizme savetuje hirurški tretman.⁵

Nešto kasnije, u XIV veku, Johannes Actuarius je u svojoj knjizi *Therapeutic Method* ukazao na opasnost od rupture i opisao kliničku sliku naglog bola i iskrvarenja⁶.

Na jedan znatno detaljniji i dublji način aneurizme, odnosno oboljenja krvnih sudova, posmatra Leonardo da Vinci (1452-1519). Nakon urađenih tridesetak autopsija uočio je razliku između krvnih sudova deteta od dve godine i starog čoveka kome su krvni sudovi bili izuvijani, zadebljanih zidova te je pretpostavio da je to zbog “uzimanja isuviše mnogo hranljivih sastojaka iz krvi”⁷. Težnja da se objasni etiologija ovog oboljenja je sve veća u kasnijem periodu a teorije se razlikuju između ostalog i u zavisnosti od vrste proučavane aneurizme. Od čvrstog verovanja da aneurizma nastaje primarnim pucanjem zida krvnog suda, preko sifilitične teorije, koju je zagovarao Giovanni Battista Morgagni, pa do prve biomehaničke teorije o etiologiji aneurizmi koju daje John Hunter (1728-1793) koji kaže da aneurizma verovatno nastaje kada sila krvi nadjača snagu zida. Antonio Scarpa, Hunter-ov i Morgagni-jev učenik je prvi povezo aneurizmatiku degeneraciju sa promenama koje će se kasnije ispostaviti kao aterosklerotične.

Nakon francuske revolucije centar evropske nauke se seli u Francusku. Najveći doprinos razumevanju aneurizmatikog oboljenja dao je Paul Broca (1824-1880) francuski hirurđ, antropolog i političar koji je i sam u senatu umro od ruptur aneurizme abdominalne aorte. On je jedan od prvih koji je primetio udruženu pojavu aneurizmatike degeneracije na više segmenata i smatrao da je uzročnik isti ali nije znao koji.

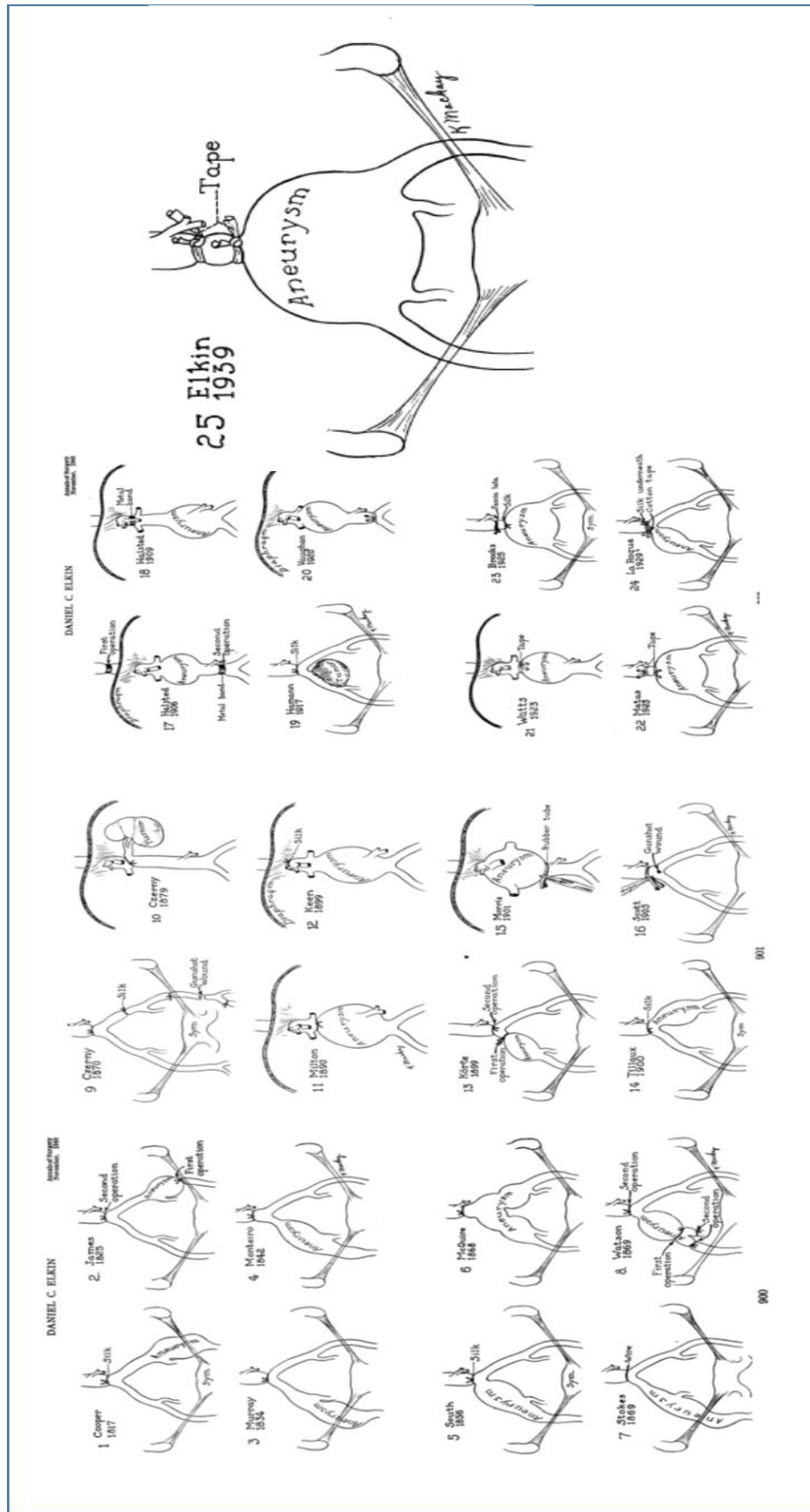
Lekari tog vremena postaju svesni i ruptur kao najdramatičnije komplikacije svake aneurizme. Iako se radi o oboljenju sa smrtonosnim posledicama, sve više pišu o težini hirurškog lečenja povezanog sa dramatičnim smrtonosnim intraoperativnim krvarenjem. Škotski hirurđ iz XVI veka, Peter Lowe, naglašava da se to posebno često dešava “neiskusnim berberima i ostalima koji se mešaju u ovu umenost”⁹. Kako su učeni doktori bili oprezni i smatrali da su aneurizme postavljene duboko bile neizlečive a za one površne savetovali kompresivnu terapiju, pacijenti su sve više odlazili kod travara, berbera i šarlatana što su doktori često negodovali čak i u pisanoj formi (William Hunter). Suočeni sa činjenicom da hirurškim lečenjem mogu samo nauditi bolesniku tražili su druge metode lečenja. Dok su jedni pokušavali da ojačaju zid arterije primenjujući kompresivnu terapiju, oni drugi su pacijente izlagali strogom mirovanju i izgladnjivanju jer su verovali da to smanjuje pritisak krvi na zid aneurizme. Rodonačelnici ove terapije bili su Antonia Maria Fini poznat po nadimku Vasalva (1662-1738), profesor Univerziteta u Bolonji i Francesco Albertini, njegov kolega i prijatelj sa istog univerziteta. Rodonačelnici kompresivne terapije bili su Ambroise Pare, Pierre Bourdelot u XVII veku, koji su savetovali direktnu kompresiju aneurizme, da bi nešto kasnije francuski ratni hirurđ Jean-Louis Petit (1674-1750) savetovao “indirektnu kompresiju” aferentnog krvnog suda^{10,11}. Na ideju je došao shvativši da kompresija krvnog suda smanjuje krverenje prilikom amputacije. Njegov izum, stežak koji se postepeno zavrće (“screwing tourniquet”), primenjivao se tokom 6 meseci postepeno smanjujući protok u aferentnom krvnom sudu. Petit je ispravno verovao da ovom metodom indukujemo trombozu ovog krvnog suda. Obzirom na

brojne nedostatke ova metoda je unapređivana konstrukcijom kompresora sa dva šrafa, Pierre-Joseph Desault je konstruisao kompersivni zavoj za potključne aneurizme, a američki hirurg Jonathan Knight (1789-1864) je razvio i metodu digitalne kompresije koja je kritikovana u Lancetu 1869 godine¹². Veliko iskustvo u lečenju 163 aneurizmi poplitealne arterije elastičnom kompresijom objavio je već pomenuti Broca koji je zaključio da je to metoda izbora za aneurizme brahijalne, poplitealne i femoralne arterije a da se ligatura aferentne arterije primenjuje tek u slučaju neuspeha. Različite varijacije ligatura aferentnog krvnog suda i kompresivne terapije odlikovale su period od XVI-XIX veka kada su u pitanju aneurizme perifernih arterija. Krajem XVIII veka John Hunter je uspeo da usavrši proceduru ligiranja aferentne grane koju su kasnije mnogi prihvatili.

Jasno je da u to vreme, zbog svoje lokalizacije, aneurizme abdominalne aorte nisu bile lake za dijagnozu, a još su bile teže za pristup i hirurško lečenje obzirom na odsustvo adekvatne anestezije i aseptičnih mera. Hunterova iskustva bila su podstrek za prvu operaciju aneurizme u trbušnoj duplji. 25.07.1817 godine Sir Astley Cooper (1768-1841) je, u bolnici Guy's u Londonu, ligirao aortu bolesniku sa rupturom aneurizme ilijačne arterije kroz medijanu laparatomiju¹³. Iako okarakterisana kao jedna od najodvažnijih procedura u hirurgiji tog vremena te tako i prihvaćena od strane hirurga savremenika, niti jedan bolesnik nije preživeo ovu procedure. Ona je 1828 godine u, već tada respektabilnom naučnom, časopisu Lancet okarakterisana kao užasna: "Reći da je ova operacija uspešna je kao kad se irac hvali što je ubio svog psa ili kada bolesnik preživi ubod nožem prva dva, tri sata. Ova procedura je užasna i nadamo se da nećemo čuti o njenoj daljoj upotrebi"¹⁴.

Bez obzira na ovako oštru kritiku eminentnih naučnika hirurzi kod kojih su dolazili bolesnici sa aortnim aneurizmama bili su svesni opasnosti ovog oboljenja a kako nisu imali druge opcije, nastavili su da razvijaju tehniku ligature. Tako je prvo George Vaughan (1859-1948) a zatim i Rudolph Matas, 1921 i 1923 godine, uradio uspešnu parcijalnu ligaturu aorte. Oba hirurga su koristila pamučnu traku za ligaturu i dok je Vaughan ligirao aortu distalno, Matas je to isto uradio proksimalno od aneurizme. Kako je Matasova bolesnica imala sifilis i umrla tri meseca kasnije, izvršena je autopsija koja je potvrdila njihove pretpostavke da natapanje pamuka tečnošću iz samog ligiranog tkiva utiče na njegovo delimično popuštanje i čini ligaturu delimičnom. Matas je to i klinički potvrdio kod svoje bolesnice¹⁵⁻¹⁷. Istom tehnikom se bez uspeha bavio i Wiliam Halsted (1852-1922) da bi nešto kasnije njegov učenik Mont Rogers Reid (1889-1943) imao nešto više uspeha plasirajući fascijalni čep u zdravi segment aorte iznad ligature kako bi smanjio pritisak na samom mestu ligature. Uvođenjem mera asepsise i antisepsise kao i anestezioloških tehnika, mortalitet nakon ligature aorte ili ilijačne arterije je smanjen ali je to i dalje bila visoko rizična procedura opravdavajući epitet "užasna"

koji su joj dali urednici Lanseta. Međutim to je bila jedina nada da se spreći smrtonosna ruptura aneurizme abdominalne aorte.

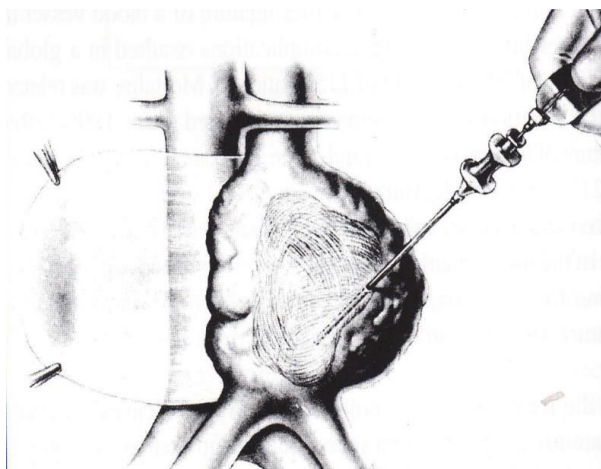


Slika 2. Šematski prikaz svih slučajeva ligature aorte odnosno ilijačnih arterija koje je prikaza Elkin uključujući i njegov poslednji slučaj 1940 godine¹⁵

Doprinos Rudolfa Matasa hirurgiji aneurizmi je mnogo širi od već pomenute ligature. Njegova tehnika endoaneurizmorafije je bila toliko ubedljiva da je odmah prihvatana od strane eminentnih hirurga tog vremena. Na vrlo efikasan način, ligiranjem kolateralnih grana koje su značajan izvor krvarenja prilikom otvaranja aneurizmatске kese hirurg rešava za to doba nerešivu situaciju. Elementi ove tehnike se i danas koriste u hirurgiji aneurizmi. Matasovu tehniku lateralne suture kod traumatskih aneurizmi primenio je i Vojislav Soubbotitch koji je u Balkanskom ratu uspešno rešavao traumatske aneurizme¹⁸. Ova tehnika se i danas primenjuje, posebno kod jatrogenih pseudoaneurizmi a njena modifikacija se polovinom prošlog veka prvi put primenjivala kod sakularnih aortalnih aneurizmi. Alton Ochsner, inače Matasov učenik, prvi je uspešno suturirao sakularnu aneurizmu torakalne aorte. Procedura koju je kasnije izveo i Denton Cooley, postala je standard toga doba¹⁹.

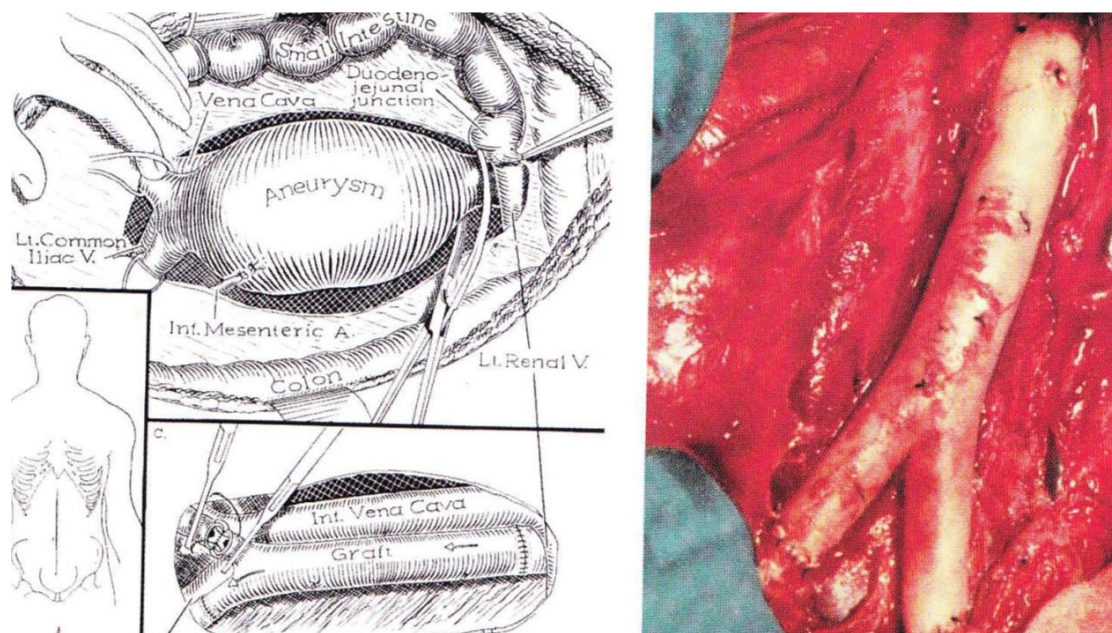
U XX veku se razvija još jedna tehnika za koju se verovalo da može da smanji rizik od rupture. Nakon što je Page primetio da oblaganje bubrega celofanom smanjuje stvaranje kolaterala a Pearse na kućićima pokazao da ova tehnika može dovesti do postepene okluzije krvnog suda, počelo se sa oblaganjem aneurizmi, takozvanim vreping-om ("wrapping"). Ova procedura je jedna od retkih procedura gde je hirurg manje poznat od pacijenta. Naime Nissen je ovu proceduru izveo od Alberta Einstein-a, kome je aneurizma rupturirala šest godina nakon oblaganja celofanom. Osim celofana sa manje uspeha u ovu svrhu su korišćeni kožni graftovi, fascija lata, omentum, polivinilni sunder itd. Bez obzira na neuspeh u lečenju aneurizmi ova tehnika se i danas koristi u nekim specifičnim situacijama²⁰.

Početak XIX veka, u vreme kada je Astley Cooper prvi put ligirao aortu, u Milanu je Giovanni Monteggia (1762-1815) pokušao da obliterira aneurizmu ubacujuću u nju sklerozirajući rastvor. Nije uspeo zbog brzine protoka ali su nakon toga mnogi probali da modifikuju tu tehniku koristeći konjsku dlaku, vosak, tannin, acetonsku kiselinu i hloridni jon gvožđa (koji je takođe korišćen za sklerozaciju venskih varikoziteta). Hloride jona gvožđa je prvi na ovci i konju koristio Charles-Gabriel Pravaz (1791-1853) iz Liona. Broca je prvi prijavio dva uspešna od osam tretiranih bolesnika²¹. Glavni nedostatak ove metode bile su distalne embolizacije i lokalna inflamacija i nekroza. Pravaz je kasnije svoju tehniku modifikovao koristeći električnu struju



Slika 3. Shematski prikaz embolizacije aneurizmatске kese koja se primenjivala u XVIII veku¹⁵.

nazivajući je elektro punktura ali je ovu tehniku uspešno primenio tek njegov učenik Joseph-Pierre Petrequin. Nešto kasnije Charles Hewitt Moore (1821-1870) je uspešno primenio aplikaciju gvoždanih žica u sakularnu aneurizmu, iako je njegov prvi bolesnik preminuo od sepse. Ovo je svakako bila preteča koilovanja (“coil”), tehnike koja se danas široko promjenjuje u medicinskoj praksi u lečenju primarno intrakranijalnih ali i kod drugih manjih sakularnih aneurizmi posebno ako su teško hirurški dostupne. Bez obzira na inicijalno loš rezultat ovu tehniku su unapređivali brojni autoriteti XVIII i XIX veka u eminentnim ustanovama kao što je Clivlend klinika u Ohaju, Johns Hopkins bolnica u Baltimoru ili Columbia univerzitet u Njujorku koji su ovu tehniku uveli električno zagrevanje u cilju iniciranja trombotskog procesa. Kada je konačno ovako unapređenu tehniku Dr Blakemoore prikazao na hirurškom sastanku u Baltimoru 1952 godine, za diskusiju se javio Michael DeBakey iz Hjustona koji je prikazao svoja prva dva uspešno lečena bolesnika sa aneurzmom abdominalne aorte kojima je dr DeBakey implantirao homograft. Inače ovu procedure je predhodno uradio Dubost po kome je i DeBakey nazivao ovu procedure. Dr Blakemoore je 1957 prekinuo da koristi žice koje se na “scenu” vraćaju tri-četiri decenije kasnije, a diskusija između njega i DeBakey-a označava početak savremene aortne hirurgije.



Slika 4. Shematski (levo) i intraoperativni (desno) prikaz operacije koju je DeBakey prikazao u Baltimoru 1953 a koju je nazvao po Dubostu.

Vremenom je postalo jasno da za uspeh operacije aneurizme nije dovoljno samo “odstranjenje” aneurizme na bilo koji način koji sprečava njenu rupturu. Bilo je neophodno očuvati protok, osnovnu funkciju krvnog suda. To je bilo moguće tek kada je Alexis Carrel (1873-1944) objavio svoja istraživanja iz oblasti vaskularne anastomoze²². A. Carrel koji je za sebe rekao “da izmišlja tehniku i daje je drugima da je koriste” je za to otkriće dobio Nobelovu

nagradu a vaskularna hirurgija utemeljenje koje je ojačano 1916 godine kada je William Herny Howel (1860-1945) izolovao Heparin. Osim same vaskularne anastomoze Carrel je eksperimentalno uradio rekonstrukciju aorte kod psa 1910 godine. Četrdeset godina kasnije, 29.03.1951 godine Charles Dubost (1914-1991) je uradio uspešno prvu resekciju aneurizme abdominalne aorte i rekonstrukciju homograftom²³. Za ovu operaciju je koristio retroperitonealni pristup sa resekcijom jedanaestog rebra. Nakon uspešnog izvođenja ove operacije ona je brzo prihvaćena i u Japanu i Sjedinjenim Američkim Državama (SAD). Što ne znači da je to bila laka operacija, naprotiv. Teška i rizična operacija sa mortalitetom od 15-24% koju je i sam Dubost indikovao samo mlađim bolesnicima u dobroj kondiciji koji mogu da podnesu tešku dugu proceduru sa značajnim krvarenjem: “aneurizme velikih dimenzija koje erodiraju pršljenove su kontraindikovane za hirurško lečenje”, pisao je Dubost. Vremenom indikacije su se širile na infektivne pa čak i rupturirane aneurizme koju je prvi hirurški tretirao Bahnsen, 1953. godine, da bi već dve godine kasnije D.Cooley i Schumacher prijavili mortalitet od 60% odnosno 45% na 18 odnosno 35 bolesnika^{24,25}. Asimptomatske aneurizme abdominalne aorte bivaju operisane u Briselu (1955 godine) odnosno u Holandiji (1955) gde posle inicijalnog neuspeha uvode u ove operacije primenu umerene hipotermije (30°C). Kao konduit u ovim rekonstrukcijama korišćen je homograft koji je imao svojih nedostataka (degeneracija, ruptura, nedostupnost, nejasna procedura njegove transplantacije itd). Arthur Vorhees (1921-1992), Blackemore-ov učenik, je došao na ideju da napravi sintetski graft. Firma Union Carbide Company je uz njegovu pomoć napravila prvi takav graft od Vinyon N materijala koji je on prvo implantirao bolesniku sa rupturiranom aneurizmom koji je od infarkta miokarda preminuo ali je obdukcija pokazala prohodan graft te je nekoliko nedelja kasnije istu proceduru uspešno uradio kod bolesnika sa elektivnom aneurizmom abdominalne aorte (1952 godina)²⁶. Vorhees i njegov učitelj su objavili prva iskustva na 17 bolesnika sa 8 intrahospitalnih smrtnih ishoda uglavnom zbog krvarenja uzrokovanog povećanom permeabilnošću prvog grafta. Ubrzo je industrija uzela stvar u svoje ruke te su napravljene brojne verzije sintetskog grafta od kojih su se kao najbolji pokazali oni od Teflona i Dacrona, čije je rezultate na 135 aneurizmi abdominalne aorte prvi prikazao DeBakey 1958 godine²⁷. Nešto kasnije, 1963 godine, ista grupa je objavila mortalitet od 9% na 1449 bolesnika. Sa druge strane, u Evropi, razvoj ove procedure je bio znatno sporiji i samo nekoliko bolnica je prijavilo svoje rezultate na znatno manjem broju bolesnika (St Mary's bolnica u Londonu, Broussais u Parizu), sa većim mortalitetom (30%). Sledeći veliki korak napravio je Creech 1966 godine koji je pojednostavio ovu proceduru izbegavajući da radi kompletnu resekciju aneurizme, već je predložio “graft-inlay” tehniku kojom se aneurizmatička kesa prezervira i ušije preko implantiranog grafta²⁸.

Dalje usavršavanje ove tehnike kao i perioperativne terapije doveo je do značajnog pada perioperativnog mortaliteta sa 16% pedesetih godina prošlog veka, na samo 5%,

osamdesetih i devedesetih godina kada Hollier prikazuje grupu od 106 visoko rizičnih bolesnika tretiranih sa mortalitetom od 5.7%. Sa druge strane napredak u hirurškom lečenju hitnih odnosno rupturiranih aneurizmi je bio, i dalje je, znatno sporiji. Mortalitet nakon ovih operacija je svake sledeće dekade manji za oko 3.5% čime niko nije zadovoljan ali za sada je tako.

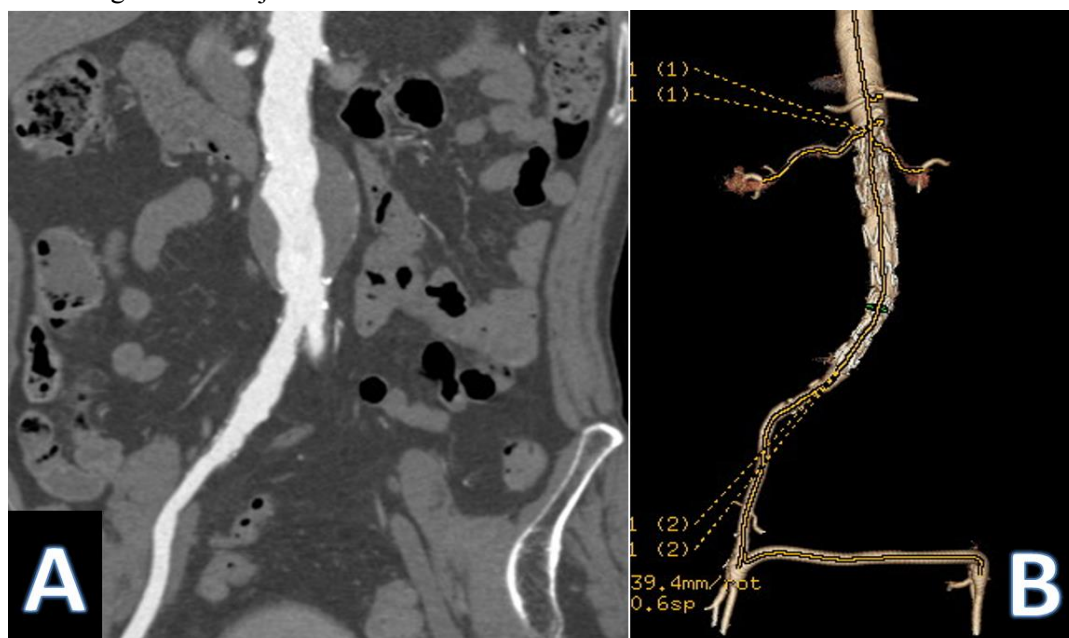
Početakom devedesetih se težnja da se operativni rizik od lečenja aneurizme abdominalne aorte smanji pretvorila u revoluciju minimalno invazivnih procedura koju su činila dva pravca: laparoskopski i endovaskularni. Nakon uvođenja laparoskopskih tehnika u digestivnu hirurgiju a posebno nakon uspešne aortoilijačne disekcije kod bolesnica sa ginekološkim malignitetom, počele su i prve intervencije na abdominalnoj aorti²⁹. Prve procedure su koristile laparoskopske tehnike za preparisanje aorte i ilijačnih arterija kako bi se procedura izvela kroz minimalnu laparatomiju, da bi kasnije bila učinjenja i totalna laparoskopska resekcija aneurizme abdominalne aorte^{30,31}. Iako je ova tehnologija u rukama malog broja vaskularnih hirurga usavršena do rešavanja torakoabdominalnih aneurizmi, ona nije doživela ni deo popularnosti kakvu ima među digestivnim hirurzima³². Jedan od glavnih razloga je razvoj endovaskularne hirurgije koja je za sada uspela da dominira čak i nad robotskom hirurgijom koja je i dalje u povoju, a trenutno se primenjuje u visoko specilizovanim centrima najbogatijih zemalja sveta.

Sprečavanje rupture aneurizme bez njene resekcije je i ranije bila izazov za hirurge. U XIX veku dok je razvijao metodu koju je zvao "akupunktura", Velpeau je rekao da "ćemo možda jednog dana lećiti i najveće aneurizme bez incizije"³³. Njegovu ideju je kasnije unapredio Blackmore, na već pomenuti naćin, plasiranjem žica u aneurizmatsku kesu³⁴. Međutim ova ideja je bila isuviše ispred svog vremena te nije doživela uspeh. Šezdeset godina kasnije uporedo u Americi i Rusiji (uz blagu prednost rusa) razvija se koncept endovaskularne terapije. U međuvremenu, od Blackmore-ovog neuspeha, usavršene su metode angiografije, perkutane transluminalne angioplastike odnosno implantacije stenta. N.Volodos u Rusiji i J.Parodi u Argentini konstruišu hibrid stenta i sintetskog grafta koji su implantirali u aneurizmu abdominalne aorte transfemoralnim pristupom pod kontrolom rentgenskopije^{35,36}.

Endovaskularno lećenje aortnih aneurizmi (engleski *endovascular aortic aneurysm repair – EVAR*) je kao metoda doživela pravu revoluciju od 1991 godine kada je prvi put ovu proceduru objavio Parodi. Iako je prvi put ovu proceduru izveo Volodos (4.05.1985), on je to objavio na ruskom jeziku a kulturno-politićka barijera između istoka i zapada doprinela je da skoro svu slavu prodobije Parodi. Nepravda je nedavno ispravljena, samo nekoliko meseci pre nego što će N.Volodos umreti³⁷. Razvoj tehnologije promenio je klinićku praksu, edukaciju, unapredio rezultate dramatićno, tako da sada mortalitet nakon endovaskularnog lećenja aneurizmi abdominalne aorte iznosi znatno manje od 1%. Ovom napredku pomogli su klinićari,

industrija, bioinženjeri, međutim još ima mesta unapređenju. Endovaskularna tehnika ima i dalje svoje mane koje se manifestuju kroz veći broj udaljenih reintervencija tokom perioda praćenja kada se i gubi značajna prednost u stopi mortaliteta koji ova metoda ima u odnosu na klasičnu hirurgiju^{38,39}.

Na klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije prva operacija zbog aneurizme abdominalne aorte izvedena je još daleke 1966 godine u ustanovi koja se tada zvala Druga hirurška klinika. Operisan je bolesnik zbog ruptуре aneurizme abdominalne aorte komplikovane aortoenteričnom fistulom, a operisali su ga prof dr Vojislav Stojanović i prof dr Borislav Vujadinović⁴⁰. Tek početkom devedesetih godina prošlog veka ova operacija je postala rutinska da bi u proteklih 15 godina iz rutinske prerasla u „fast track“ proceduru sa mortalitom manjim od 1.5%. U isto vreme u Srbiji broj rupturiranih aneurizmi ne jenjava. Na Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Kliničkog Centra Srbije odnos operisanih rupturiranih (RAAA) i nerupturiranih AAA je 30% prema 70%⁴¹⁻³. U najrazvijenijim zemljama godišnji procenat operisanih RAAA je manji od 5%, dok je u nekim skoro manji od 1% (Švedska)⁴⁴⁻⁶. Ovako veliki broj operacija omogućava napredak u rezultatima te je prema poslednjim podacima mortalitet nakon operacije ruptуре aneurizme abdominalne aorte na našoj klinici ispod 30%⁴⁷. Prvu endovaskularnu proceduru zbog aneurizme abdominalne aorte na ovoj klinici uradili su marta 2007 godine prof dr Lazar Davidović i dr Momčilo Čolić⁴⁸. Trenutno nema razlike u mortalitetu između ove dve metode kada su u pitanju rani rezultati Klinike za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije.⁴⁹



Slika 5. Prikazan je preoperativni (A) i postoperativni (B) MSCT pregled jednog od prvih bolesnika kojima je zbog AAA urađena EVAR procedura 2007 godine

Vekovima su vračevi, travari, berberi, doktori, hirurzi tražili način da najbolje leče aneurizmatšku bolest svesni njenih potencijalnih dramatičnih komplikacija ili već suočeni sa njima. U vreme insuficijentne tehnike i tehnologije preovladavao je stav da se invazivnim, agresivnim, lečenjem može nauditi bolesniku te su hirurške intervencije kod ovih bolesnika bile sporadične i bojažljive. Savremenu naučnu potvrdu o riziku od rupture aneurizme abdominalne aorte dao je Szilagyi 1966 godine i ukazao na potrebu za lečenjem ovog oboljenja u cilju prevencije ruptur⁵⁰. Kako se razvijala klasična vaskularna a zatim i endovaskularna hirurgija, hirurzi, i druge specijalnosti koje se usuđuju da leče aneurizmatšku bolest, su odvažniji u svojoj nameri da pacijenta reše rizika od ruptur. Međutim i dalje su, doduše sada dosta ređe, u situaciji da, bez obzira na sve raspoložive metode, invazivnim lečenjem aneurizme mogu naneti štetu bolesniku te da bi im u cilju donošenja što bolje odluke značila precizna procena rizika od ruptur. Upravo zato ova doktorska disertacija obrađuje novu oblast u istorijatu hirurgije aorte, koja se odnosi direktno na procedure već na pomoć u izboru bolesnika.

1.2 SOCIO-EKONOMSKI ZNAČAJ ANEURIZME ABDOMINALNE AORTE

Broj vaskularnih oboljenja pa samim tim i aneurizmatškog oboljenja aorte je u progresivnom porastu u poslednjih pedeset godina. U periodu između 1951-1960 godine, u Severnoj Americi je na 100.000 stanovnika godišnje otkrivano oko devet novih AAA, da bi se u periodu od 1971 do 1980 ovaj broj povećao na skoro 40¹. Procenjuje se da trenutno oko 700 000 osoba u Zapadnoj Evropi ima AAA, dok taj broj u Sjedinjenim Američkim Državama dostiže 2 miliona, gde ruptura AAA izaziva godišnje 6,000 - 10,000 smrtnih slučajeva⁵¹⁻⁴. Međutim ovaj broj je u padu u zemljama kao što je Švedska koja već dve decenije sprovodi skrining i smanjuje faktore rizika⁵⁵. Tako je i u Srbiji gde posledično najveće regionalno iskustvo u lečenju AAA ima Klinika za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju KCS u Beogradu. U poslednjih 15 godina broj operisanih bolesnika obolelih od AAA na našoj klinici je rastao skoro aritmetičkom progresijom. Tako na primer, 1992. godine je zbog AAA operisano 70 bolesnika, dok se od 2005. operiše oko 300 bolesnika godišnje. Ovaj porast broja bolesnika sa AAA se može objasniti produženim životnim vekom, povećanim prisustvom nezavisnih rizikofaktora i ranim otkrivanjem AAA, pre svega, zahvaljujući ultrazvučnoj dijagnostici. Iskustva Klinike za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju u lečenju asimptomatskih ali i rupturiranih aneurizmi abdominalne aorte su prikazane u brojnim dosadašnjim publikacijama^{41-3,47-9}.

Porast broja aneurizmi nosi sa sobom i povećan broj rupturiranih aneurizmi abdominalne aorte, osim u zemljama sa organizovanim skrining programom. Samim tim broj rupturiranih aneurizmi u ovoj zemlji je drastično opao, skoro da ih i nema. U drugim manje razvijenim zemljama odnos rupturiranih i asimptomatskih aneurizmi je 20/80%. Značaj ovog oboljenja je veliki ako se zna da od ukupnog broja pacijenata sa rupturiranim AAA, 25%

zapravo umire pre dolaska u bolnicu, a 51% u bolnici tokom dijagnostike ili pripreme za operaciju. Mortalitet kod preostalih 24% koji uspeju biti podvrgnuti operativnom lečenju je 46%, tako da od inicijalnog broja pacijenata koji su doživeli rupturu AAA prvih 30 dana preživi samo 11% ^{22,23}.

Aneurizma abdominalne aorte sama po sebi predstavlja značaj trošak za društvo obzirom da je jedini način adekvatnog lečenja hirurški koji nosi sa sobom velike rizike. SA druge strane ruptura kao komplikacija zahteva još mnogo veća materijalna sredstva zbog čega su skupe preventivne operacije opravdane. Optimalizacija troškove se može postići indentifikovanjem bolesnika koji sup o povećanim rizikom od rupture i kod kojih operativno lečenje ima kliničkog ali i ekonomsko opravdanje. Za sada je jedini kriterijum koji se koristi za odluku o operativnom lečenju dijametar aneurizme međutim nove metode dijagnostike i analize bi mogle doprineti optimizaciji troškova.

1.3 ANATOMIJA AORTE⁵⁶



Slika 6. Anatomija čitave aorte prikazana MDCT angiografijom torakalne i abdominalne aorte na kojoj se uočavaju oboleli deo luka i infrarenalne aorte

Aorta je glavno arterijsko stablo u ljudskom telu koje prenosi arterijsku krv od srca. Počinje u gornjem delu leve komore, odakle ide put naviše zatim se lučno savija put nazad i u levo preko korena levog pluća nakon čega se pruža put naniže sa leve strane kičmenog stuba čitavom dužinom grudne šupljine koju napušta kroz aortni otvor na dijafragmi i ulazi u trbušnu duplju. Na tom mestu se smanjuje njen dijametar koji je od 3cm na izlasku iz leve komore smanjen na manje od 2cm u trbušnoj duplji. U nivou četvrtog lumbalnog pršljena aorta se deli na svoje dve završne grane, zajedničke ilijačne arterije, levu i desnu koje zatim idu put naniže i lateralno i ishranjuju odgovarajući donji ekstremitet.

1.3.1 Uzlazna aorta je dugačka oko 5cm, prostire se od gornjeg dela baze leve komore, u

nivou hrskavice trećeg rebra iza leve polovine sternuma, put naviše, ukoso i udesno prateći srčanu osovinu sve do nivoa gornjeg dela druge rebarne hrskavice kada savija i nalazi se na oko 6cm iza zadnjeg zida grudne kosti. Na spoju sa levom komorom nasuprot aortnim zaliscima nalaze se tri manje dilatacije koje nazivamo *aortnim sinusima*. Na spoju uzlazne aorte sa

aortnim lukom njen dijametar se uvećava na račun proširenja desnog zida koje zovemo *aortni bulbus*. Ushodna aorta je obmotana seroznim perikardom i u bliskom kontaktu je napred sa desnom pretkomorom i desnim plućem, odnosno u gornjem segmentu sa gornjom šupljom venom sa desne strane, levo sa plućnom arterijom odnosno sa njenom desnom granom i levom pretkomorom sa zadnje strane. Jedine dve grane koje daje ushodna aorta su leva i desna koronarna arterija koje se od nje odvajaju odmah na početku u nivou semilunarnih zalistaka.

Uzlazna aorta najčešće oboleva od disekcije odnosno aneurizmske bolesti koja je često udružena sa kongenitalnim poremećajima kao što je bikuspidna valvula. Znatno ređe ovaj deo aorte može biti zahvaćen penetrantnim aortnim ulkusom, intramuralnim hematomom ili aortitisom.

1.3.2 Aortni luk, odnosno transferzalna aorta, počinje u nivou gornje ivice drugog desnog kostosternalnog zgloba zatim se pruža put nazad i u levo ispred i sa leve strane traheje a zatim put naniže sa leve strane četvrtog grudnog pršljena te u nivou njegove donje ivice postaje silazna grudna aorta kada zauzima odgovarajuću silaznu putanju. Na taj način ovaj deo aorte ima dve krivine čije konveksne površine gledaju put napred odnosno nazad i levo a gornja granica je na oko 2.5cm ispod gornje ivice manubrijuma grudne kosti.

Prednji zid luka aorte je pokriven sa pleurom i prednjom ivicom oba pluća odnosno ostatkom timusa. Kako se luk aorte prostire put nazad sa njegove leve strane su levo pluće odnosno pleura, četiri nerva: levi frenični nerv, gornja kardijalna grana levog vagusa, gornja kardijalna grana levog simpatičkog stabla i stablo levog vagusa kao i njegova rekurentna grana koja obavija donju ivicu luka i potom se sa njegove desne strane pruža put naviše. Zajedno sa ovim nervom sa desne strane luka aorte nalaze se jednjak, glavni limfni put (ductus thoracicus) i traheja. Sa gornje strane se nalaze leva karotidna i potključna arterija odnosno leva brahiocefalična vena. Donji deo luka je u kontaktu sa levim bronhom, bifurkacijom plućne arterije i njena leva grana koju sa aortnim lukom spaja ligamentum arteriosum. Na tom segmentu lumen fetalne aorte je nešto uži, aortni istmus, dok se segment odmah iza suženja vretenasto širi (do 3cm) te se zove aortno vreteno a označava spoj luka i silazne torakalne aorte. Glavne grane aortnog luka su brahiocefalično stablo, leva zajednička karotidna arterija i leva potključna arterija koje ishranjuju oba gornja ekstremiteta, vrat i glavu.

Ovaj deo aorte je retko izolovano oboleo. Disekcija aorte koja započne u uzlaznoj aorti se često prostire i kroz aortni luk, dok se znatno ređe aneurizmska degeneracija odnosno disekcija silazne aorte proširi retrogradno i na aortni luk. Teški aterosklerotski plakovi, intraluminalni flotirajući trombi mogu biti izolovana stanja koja zahvataju ovaj deo aorte, kao i arteritis velikih ćelija i Takajasu (Takayasu).

1.3.3 Silazna grudna aorta počinje od donje ivice četvrtog grudnog pršljena, nastaljavajući se na aortni luk a završava na donjoj ivici dvanaestog grudnog pršljena gde prolazi kroz aortni otvor na dijafragmi. U svom početnom delu se nalazi sa leve strane kičmenog stuba, međutim kako se spušta put naniže prelazi postepeno na prednju stranu kičmenog stuba gde se nalazi u svom završnom delu. Ispred silazne aorte nalaze se levo pluće, perikard, jednjak i na kraju dijafragma. Jednjak zajedno sa pratećim nervnim stablom u svom donjem segmentu prelazi na prednju stranu aorte. Sa desne i zadnje strane nalazi se hemiazigosna vena i torakalni limfni duktus. Praveći krivinu konkavnu put napred ovaj deo aorte ne menja svoj dijametar obzirom da je kalibar bočnih grana mali. Aorta daje visceralne grane (za perikard, bronh, ezofagus i medijastinum) odnosno parijetalne (interkostalne, subkostalne i gornju freničnu arteriju).

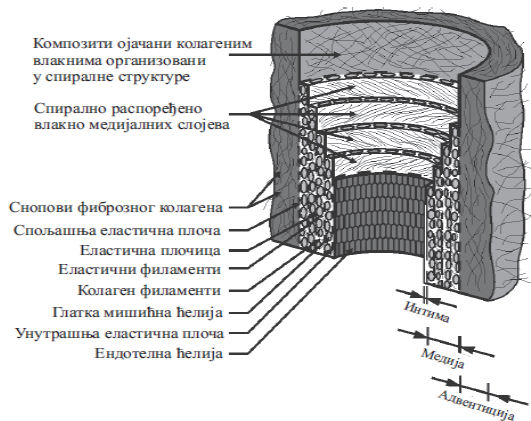
Ovaj segment aorte najčešće oboleva od akutne disekcije, traumatskih lezija i aneurizmatске bolesti, ali se sve češće sreću intramuralni hematomi, penetrantni aortni ulkusi odnosno aterosklerotske lezije.

1.3.4 Abdominalna aorta počinje od aortnog otvora na dijafragmi u nivou donje ivice poslednjeg grudnog pršljena, pruža se put naniže ispred kičmenog stuba i završava u nivou četvrtog lumbalnog pršljena dajući dve završne ilijačne arterije. Sa prednje strane pokriva je mali omentum i želudac iza koga su grane celijačnog stabla, ispod je lijenalna vena, gušterača, leva renalna vena, donje partije duodenuma, mezenterijum i aortni pleksus. Sa desne strane proksimalno je azigosna vena i limfne strukture - hilarna cisterna i grudni duktus, a u donjem delu donja šuplja vena. Sa leve strane je levi celijačni ganglion, gornja partija duodenuma i tanko crevo. Abdominalna aorta ima visceralne grane (celijačno stablo, gornja i donja mezenterična, srednja suprarenalna, leva i desna renalna i spermatična/ovarijalna arterija) odnosno parijetalne (donja frenična, lumbalne i srednja sakralna arterija).

Ovaj segment aorte posebno u infrarenalnom segmentu oboleva od aneurizmatске dilatacije koja se može širiti put proksimalno odnosno distalno na ilijačne arterije kao i stenozantno okluzivna bolest koja dominira u infrarenalnom delu i na ilijačnim arterijama. Dok je tipično mesto početka disekcije na torakalnoj aorti, aneurizmatска bolest je znatno češća na abdominalnom segment, pa se samim tim ovde često sreće i ruptura aneurizme.

1.4 HISTOLOGIJA AORTE

Normalan zid aorte je sačinjen od tri sloja: *tunica intima*, *tunica media* i *tunica adventitia*.



Slika 7. Histološka građa aorte prikazana shematski (preuzeto uz dozvolu iz doktorske disertacije doc dr Ivane Marković)

Intima je sačinjena od endotelijalnih ćelija koje su u direktnom kontaktu sa krvlju. Ovaj sloj zida krvnog suda je važna karika u fiziološkim ali i patološkim procesima obzirom da reaguje na fizičke, hemijske signale i imunogene medijatore⁵⁷. Na taj način endotel kontroliše vazomotorni tonus, hemostazu, permeabilnost, proliferaciju ćelija i imunitet. Endotelne ćelije su obložene

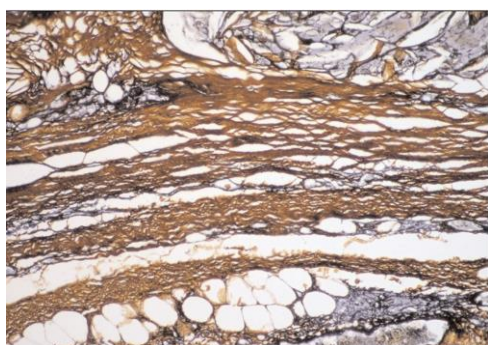
glikokaliksom koji ima antitrombogeno dejstvo a međusobno povezane čvrstim vezama u cilju kontrole permeabilnosti. Upravo zato su ove veze čvršće u većim krvnim sudovima kao što je aorta a permeabilnije u kapilarinoj zoni⁵⁸. Iza endotela se nalazi bazalna membrana koja daje čvrstinu endotelu, utiče na procese u kojima ovaj sloj učestvuje ali i povezuje endotel sa glatkim mišićnim ćelijama medije.

Medija sadrži nećelijske elemente vezivnog tkiva koje ispunjavaju vanćelijski prostor i vaskularne glatke mišićne ćelije organizovane u funkcionalne lamelarne jedinice. Postoje dve vrste glatkih mišićnih ćelija sekretorne i kontraktilne⁵⁹. Sekretorne imaju veći broj organela, okruglastog oblika te učestvuju u izgradnji vezivnog tkiva, sekretujući faktore rasta i stimulišući okolne ćelije. Kontrahujuće mišićne ćelije su izdužene u obliku snopa, određuju mehaničke karakteristike zida u fiziološkim uslovima a okolne strukture koje obavijaju glatke mišićne ćelije sprečavaju njihovu dalju proliferaciju odnosno migraciju. Aorta pripada tipu elastičnih krvnih sudova jer u međućelijskom prostoru sadrži manje vezivno tkivnih traka a znatno više elastinskih lamela i kolagenskih snopova.

Elastin i kolagen su dve glavne komponente ekstracelularnog matriksa od kojih prvi određuje elastičnost a drugi čvrstinu⁶⁰. Elastin zajedno sa glatkim mišićnim ćelijama u mediji gradi lamele od čijeg broja zavisi elastičnost zida, a činjenica da je njihov broj znatno manji kod čoveka nego kod ostalih sisara objašnjava pojavu aneurizmske bolesti samo kod čoveka⁶¹. Snižene vrednosti elastina u aneurizmskom zidu su pokazane jos 1967 godine da bi kasnije bilo pokazano da je aktivnost elastolitičkih enzima glavni razlog smanjene vrednosti elastina, upoređivanjem između bolesnika sa aneurizmskom i okluzivnom bolesti aorte⁶²⁻⁴. Kasnije je ovaj mehanizam dodatno rasvetljen dokazivanjem da povišena elastolitička aktivnost dolazi usled poremećaja u odnosu elastaze i njenog inhibitora α 1-antitripsina. Nivo α 1-antitripsina može biti snižen zbog urođenih ili stečenih razloga. Poznato je vise od 70 genetskih varijacija

koji uzrokuju deficit α 1-antitripsina^{65,66}. Homozigoti imaju težak, a heterozigoti umeren deficit. Heterozigotni deficit α 1-antitripsina je značajno veći među osobama sa aneurizmom abdominane aorte, u odnosu na zdravu populaciju^{67,68}. Pušenje redukuje ili čak inhibira aktivnost raspoloživog α 1-antitripsina i tako stvara uslove za elastolizu i nastanak aneurizmske bolesti⁶⁹. Iako ne utiče na sam nastanak aneurizmske bolesti, integritet kolagenih vlakana igra značajnu ulogu u njenom daljem razvoju. Posebnu ulogu imaju kolagen tip I i III. U tkivu abdominalne aneurizme, vrednosti mRNA i serum prokolagen sintetaze su povišene što ukazuje na povećanu fragmentaciju kolagena i kompenzatornu sintezu novog što se dovodi u vezu sa rastom aneurizme i njenom rupturom^{64,65}.

Adventicija se nalazi izvan spoljašnje elastične membrane. Elastični krvni sud kao što je aorta ima minimalno razvijen adventicijalni sloj. U njemu se nalaze *vasa vasorum* koji potiču od okolnih interkostalnih i mišićnih grana a ishranjuju mišićni i adventicijalni sloj odnosno dodatno regulišu funkciju mišićnih ćelija. Sastoje se od malih arterija, arteriola, kapilara i venula koje izlaze iz spoja sa granom aorte. Međutim infrarenalna aorta ima slabo vaskularizovanu mediju jer ovi nutritivni krvni sudovi prolaze do medije krvnog suda koji ima



Slika 8. Aterosklerotična aneurizma aorte – istanjena medija i adventicija (preuzeto uz dozvolu iz doktorske disertacije doc dr Ivane Marković

više od 30 lamela, što nije slučaj sa ovim delom aorte. Dodatno oslabljen dotok nutritivnih materija preko intime može biti stimulus za stvaranje novih *vasa vasorum* kanala koji dolaze do spoljašnjeg zida medijalne lamele. Ove promene u zidu infrarenalne aorte remete njenu strukturu što nije slučaj kod torakalne aorte. Napon u zidu, odnosno deformacije usled visokog pritiska mogu uticati na funkciju ovih nutritivnih krvnih sudova koji ishranjuju spoljašnje dve trećine aortnog zida i tako učestvuju u nastanku patoloških stanja.

Mada najčešće na infrarenalnom delu aorte aneurizmska degeneracija se sreće i na drugim delovima arterijskog sistema. Kada je u pitanju aorta, svi njeni segmenti su skloni aneurizmskom širenju, mada je etiologija različita. Kada je u pitanju torakalna aorta, najčešće se aneurizmski širi koren aorte, zatim silazna aorta, dok su aneurizme luka aorte i torakoabdominalnog prelaza znatno ređe. Za razliku od abdominalnog segmenta gde predomina aterosklerotski proces kao inicijalni pokretač razvoja aneurizme, u torakalnom delu sreću se aneurizmska proširenja bez vidljivog oboljenja zida aorte⁷⁰. Histološki se kod pacijenata sa aneurizmom aortnog korena i ushodne aorte nalazi nedostatak elastičnih traka u mediji zida aorte. Ovaj proces se naziva cistična medijalna nekroza koja se karakteriše i nedostatkom glatkih mišićnih ćelija i nagomilavanjem mukozne tečnosti unutar

cističnih prostora u mediji. Ovaj vid degeneracije se povećava sa starenjem te je udružen i sa hipertenzijom ali se sreće i kod određenih genetskih sindroma kao što su Marfanov, Ehlers–Danlos, Loeys–Dietzov i sindrom porodične torakalne aneurizme odnosno sindrom sindrom bikuspidne aortne valvule⁷¹⁻³.

Sa druge strane oko 20% bolesnika sa velikom aneurizmom grudne aorte ima udruženu aneurizmu abdominalnog segmenta i zajedničke faktore rizika kao što su muški pol, uznapredovala životna dob, pušenje, povišen pritisak, hronična obstruktivna bolest pluća i koronarna bolest⁷⁴.

1.5 FIZIOLOŠKA ULOGA AORTE U CIRKULATORNOM SISTEMU

Aorta predstavlja početak arterijskog sistema i njena glavna uloga je da sprovede krv do manjih arterija odnosno do perifernih tkiva kao i da ublaži pulsacije leve komore. Ova funkcija zavisi od oscilatornog pritiska, protoka i frekvencije koje opet zavise od dijametra i elastičnosti⁷⁵. Zbog svog velikog dijametra aorta ne pruža veliki otpor protoku krvi i zadržava veliku zapreminu krvi tokom sistole koju zatim istisne tokom dijastole. Osim dijametra ovu funkciju aorte omogućava i njena struktura usled ćelija tunike medije koje su organizovane u grupe ćelija koje se preklapaju i povezuju elastičnim vlaknima. Osnovni strukturni proteini koji omogućavaju ovu funkciju aorte su kolegen koji daje snagu i čvrstinu, odnosno elastin koji daje elastičnost.

Ekstracelularni matriks čine i brojni drugi proteini te ovaj prostor nema samo pasivnu strukturu već je aktivan posebno u procesima odbrane i nastanka bolesti. Ćelijske zone su ispresecane aćelijskom uskom zonom snopova kolagenih vlakana.

Struktura zida aorte se razlikuje između aortnih segmenata što se može objasniti drugačijim hemodinamskim karakteristikama. Abdominalna aorta obezbeđuje perfuziju abdominalnih organa ali i mišića donjih ekstremiteta zbog čega je ona izložena velikim oscilacijama u brzini odnosno količini protoka^{76,77}.

1.6 PATOFIZIOLOGIJA ANEURIZMATSKE BOLESTI

Aneurizma je multifaktorijalno oboljenje. Vrlo često postoji prisustvo više faktora od kojih skoro svaki može biti onaj dominirajući odnosno okidajući. Prema tome koji proces je okidač odnosno dominirajući faktor aneurizme mogu biti: degenerativne, inflamatorne, diskantne, traumatske, infektivne, endokrine, kongenitalne. I dok za većinu navedenih vrsti aneurizmi već u samom nazivu naslućujemo i etiološki okidač, kod degenerativnih (koje su ujedno i najčešće) proces nastanka i dalje nije u potpunosti jasan. Ono što je u poslednjih dvadeset godina pokazano je da se radi o različitim procesima koji utiču jedan na drugi. Među njima su progresivna degradacija vezivnog tkiva aorte, inflamatorni odgovor, biomehanički stress koji trpi zid aorte i genetski faktor. Jedan od glavnih procesa jesu hronična inflamacija,

povećana produkcija matriksnih degradacionih enzima i njihovih inhibitora kao i lokalna degradacija strukturnih proteina posebno elastina i kolagena^{78,79,80}. Od nedavno postoje i dokazi o uticaju imunog sistema u nastanku degenerativnih AAA^{81,82}.

1.6.1 Aterosklerotska degeneracija u nastanku aneurizme abdominalne aorte

Početak ateroskleroze ogleda se u akumulaciji intracelularnih lipoproteina u intimi odnosno formiranjem masnih traka (“fatty streaks”). Glavni činilac ove strukture su makrofagi nastali iz monocita koji dolaze u zid aorte dijapedezom koju kontroliše endotelijum. Ove ćelije uvuku u sebe, “progutaju”, LDL lipoproteine te tako postaju “masne penaste” ćelije. One ne ulaze u lumen krvnog suda te ne izazivaju nikakve simptome a njihovo formiranje se završava do puberteta. Sledeći korak je nakupljanje intra i ekstraćelijskih masti odnosno stvaranje lipidnog jezgra koje kasnije biva dodatno obogaćeno depozitima kalcijuma. Lipidno jezgro biva zatim prekriveno fibroznom kapom sastavljenom od extracelularnog matriksa obogaćenog proteoglikanima, glatkim mišićnim i inflamatornim ćelijama. Glatke mišićne ćelije proizvode sve više ekstraćelijskog matriksa zbog čega intima postaje fibrozna, zadebljala, čime se otežava difuzija nutritivnih materija u dublje slojeve intime odnosno medije čime se pravi hipoksična zona. U ovoj hipoksičnoj zoni proteolitička aktivnost kao i mehanička erozija unutrašnje elastične membrane penastim ćelijama utiču na tuniku mediju. Najznačajniju ulogu igra matriksna metaloproteinaza 9 (MMP-9). U isto vreme hipoksija intime stimuliše nastanak novih krvnih sudova, “vasa vasorum” (neovaskularizacija) koje migriraju do intime i time oštećuju strukturu medije. Novonastali krvni sudovi služe sada da ćelije imunog sistema lako dođu u zid krvnog suda, aorte. Makrofagi, plazma ćelije i limfociti luče citotoksične medijatore, kao na primer perforin, koji indukuju apoptozu glatkih mišićnih ćelija čime se smanjuje čvrstina aortnog zida. Ove ćelije uz to luče i hemotoksične medijatore privlačeći nove inflamatorne ćelije čime se aktivira začarani krug hronične inflamacije koji indukuje remodelovanje aorte i nastanak aneurizmatske degeneracije⁸³.

Aneurizmatska degeneracija aorte remeti laminaran tok krvi uzrokujući stvaranje intraluminalnog tromba (ILT), višeslojne strukture koja se sastoji od svežeg koaguluma, trombotskih masa i aktivne fibrinolitičke zone na strani lumena. Ova struktura se nekad inkorporira u intimu aorte, nekad čak uzrokujući inramuralnu hemoragiju. Svojim prisustvom ova masa utiče i na procese u zidu aorte, na različite načine. Kao mehanička barijera otežava transport kiseonika u zid aorte, pogoršavajući dodatno hipoksiju i uzrokujući dalju degeneraciju. Sa druge strane ILT je izvor proteaza i njihovih aktivatora kao što su matriksne metaloproteinaze odnosno aktivator plazminogena. Neutrofili koji se nalaze u intraluminalnom trombu takođe luče proteaze dok plazmin koji se takođe može naći aktivira matriksne metaloproteinaze i transformišući faktor beta. Iako je veza između aneurizmatske degeneracije i nastanka intraluminalnog tromba u zoni turbulentnog protoka krvi jasna, kao što je jasna i veza

između biohemijske aktivnosti intraluminalnog tromba i progresije aneurizmske degeneracije, međutim uloga intraluminalnog tromba u nastanku rupture je i dalje kontroverzna. Kao poslednja objašnjenja navodi se tranzitorna i parcijalna propustljivost ILT koja dovodi do lokalizovanog biomehaničkog opterećenja zida aeurizme⁸⁴.

1.6.2 Hemodinamski i biomehanički uticaji na nastanak i progresiju AAA

Pored već pomenutih mehanizama degradacije vezivnog tkiva abdominalne aorte i inflamatornih procesa koji menjanju normalnu strukturu njenog zida, treći mehanizam od značaja za popuštanja elasticiteta zida aorte je **biomehanički stres**. Smanjenje količine elastina i samim tim poremećaj odnosa elastin-kolagen u zidu abdominale aorte, posebno idući ka njenom distalnom segmentu, vodi ka aortnoj dilataciji. Ipak mehanički uticaj na glatke mišićne ćelije utiče na gore opisane biohemijske procese. Pokazano je da rastezanje glatkih mišićnih ćelija koje se nalaze u zidu aorte stimuliše stvaranje, sekreciju, transformirajućeg faktora rasta beta sa jedne strane a vrlo verovatno inhibira stvaranje odnosno aktivnost degradacionih enzima na drugoj. Time se na dva načina stimuliše pojačano stvaranje ekstracelularnog matriksa. I dok radijalni napon u zidu utiče na gore navedene procese preko glatkih mišićnih ćelija, smicući napon utiče na endotel. Preko brojnih mehanizama smicući napon aktivira mreže signala koje deluju na gensku ekspresiju. Tako mehanički stimulus preko molekularnih mehanizama izaziva funkcionalni odgovor. Endotelijalne ćelije različito odgovaraju u zavisnosti od tipa smicućeg napona. Sve više se u literaturi pominje smicući napon kao glavni okidač u nastanku rupture.

Kada jednom započne proces aneurizmske dilatacije onda u daljoj progresiji ulogu igraju i hemodinamski parametri. Dijametar aorte se smanjuje od njenog korena, preko torakalnog dela do bifurkacije. Ovo postepeno sužavanje, udruženo sa odbijenim pulsним talasom iz perifernog arterijskog korita, dovodi do turbulencije i povećanog pritiska na zid infrarenalne aorte. Pretpostavlja se da ovaj hronični stres, uz smanjenje, do gotovo potpunog gubitka nutritivnih *vasa vasorum*, doprinosi smanjenoj sposobnosti aorte da reparira posledice degradacionog procesa. Takođe, doprinos hemodinamskim ispitivanjima dao je Vollmar jos pre više od trideset godina. On je ispitujući konfiguraciju aneurizmi kod pacijanata koji su kao mladi u ratnim uslovima izgubili nogu, pokazao da postoji asimetrična orijentacija aneurizmske dilatacije na suprotnu stranu od amputacije⁸⁵. Vollmar je ovo ispitvanje radio na preživelima sa ruskog fronta. Kod 329 osoba koji su izgubili ekstremitet zbog ratne povrede nađena je aneurizma abdominalne aorte kod 5.5%, dok je u kontrolnog grupi učestalost ovog oboljenja bila 1.1%. Takođe autori su primetili i ekscentrično postavljene aneurizme u smeru suprotnom od strane amputiranog ekstremiteta.

Sa progresivnom dilatacijom i gubitkom elastina raste stres koji trpi zid u skladu sa *Laplace-ovim* zakonom.

$T = p \times r$, gde je T napon u zidu, p pritisak a r radijus.

Biomehantičke promene koje se dešavaju sa razvojem aneurizmatičke dilatacije imaju kompleksan uticaj na dalji razvoj aneurizme. Daleko od toga da se radi o pritisku pod kojim oslabljeno tkivo popušta. Povećanje dijametra povećava napon kome je zahvaćeni segment aorte izložen. Ova sila preko vanćelijskog matriksa utiče na procese koji se završavaju apoptozom glatkih mišnih ćelija i degradacijom elastina. Upravo zbog toga sa porastom napona u zidu smanjena je snaga i krutost zida aneurizme⁸⁶. Sličan mehanizam objašnjava i nastanak aterosklerotskih promena na bifurkaciji krvnog suda. Postoje tri različita procesa koji učestvuju u ovoj kaskadi po tipu negativne povratne sprege. Dilatacija uzrokovana naponom, rastezanjem i hipoksijom.

Teško je reći šta nastaje prvo, napon ili rastezanje – po principu “šta je starije kokoška ili jaje”? Pokazano je da se aorta dilatira na mestima povećanog napona, a opet povećana dilatacija je i uzrok povišenog napona. Osnova degradacije vanćelijskog matriksa u zidu aneurizmu je aktivnost matriksnih metarlotretinaza odnosno aktivatora tkivnog i plazminogena urokinaze, koje su pod uticajem napona u zidu, dijametra aorte i stepena rasta aneurizme⁸⁷. Osnovu prenosa biomehantičkog u biohemijski signal predstavljaju glatke mištične ćelije, fibroblasti i makrofagi koji po uticajem napona povećavaju produkciju degradacionih enzima. Tačni mehanizmi kojima mehanički stimulus indukuje ćelijsku aktivnost su još nejasni ali se pretpostavlja da u ovom prenošenju signala učestvuju proteini citoskeleta. Degradacione aktivnosti utiču na slabljenje snage zida aorte povećavajući rizik od rupture. Ova pretpostavka se objašnjava činjenicom da su snaga i kvalitet zida aorte različito raspoređeni u zidu aneurizme a da su u korelaciji sa vrednostima napona, čije su vrednosti takođe različito raspoređene u aneurizmatičkom zidu.

Hipoksiji doprinose aterosklerotske promene u intimi odnosno formiranje intraluminalnog tromba. Hipoksija deluje slično naponu, utiče na makrofage koji pojačanu sekretuju degradacione enzime (MMP) ali i preko inhibicije sinteze vanćelijskog matriksa. Ruptura AAA nastaje kada lokalni mehanički stres svlada lokalne snage elastičnosti i istezanja zida aorte²⁷⁻²⁹.

1.6.3 Genetska osnova nastanka AAA

Uticaj **genetičkog faktora** na razvoj AAA ima poseban značaj. Na ovaj zaključak su upućivali u početku samo pojedinačni slučajevi, da bi familijarna sklonost ka ovom oboljenju bila dokazana i na velikim epidemiološkim studijama. Jedna od najčešće citiranih studija koje govore o značaju naslednog faktora za rizik razvoja aneurizmatičke bolesti je studija *Powell* i *Greenhalgh-a*, koji su utvrdili da se, zavisno od rasne i nacionalne pripadnosti, familijarna predispozicija za AAA kreće od 25% do čak 70%⁸⁸. Posebno je sklonost velika u prvoj liniji

srodstva i izgleda da se nasledjuje pre svega muškim polom. Procenjuje se da rođaci pacijenata sa AAA prve linije srodstva imaju 12 puta veći rizik za njen razvoj, a da braća bolesnika sa AAA imaju čak 18 puta veći rizik za njen nastanak, odnosno bar dva puta veći nego njihove sestre^{89,90}. Od posebnog značaja je da su uočeni brojni polimorfizmi gena odgovornih za sintezu važnih proteina-enzima (MMP 9, ApoE, ACE) koji su povezani sa nastankom i razvojem AAA^{91,92}.

Ipak gore pomenute kao i mnoge druge studije koje su se bavile ovom problematikom imaju brojne nedostatke. Sa jedne strane postoji izuzetno jak uticaj faktora okoline na nastanak aneurizmatičke bolesti konzumiranje duvana, uznapredovala životna dob, promena lekova koji se koriste. Uz to studije koje ukazuju na genetsku osnovu ove bolesti su vrlo često nedovoljno dobro dizajnirane, sa malim brojem ispitanika⁹³. U poslednjoj meta analizi objavljenoj 2016 godine potvrđena je asocijacija 9 gena sa nastankom aneurizme abdominalne aorte: 9p21 rs10757278, SORT1-rs599839, LRP1-rs1466535, MMP3-rs3025058, AGTR1-rs5186, ACE-rs4646994 i APOA1-rs964184⁹⁴.

1.6.4 Faktori rizika za nastanak aneurizme abdominalne aorte

Prevalenca AAA zavisi od prisustva faktora rizika za njen nastanak: pušenje, životna dob (preko 60 god), muški pol, bela rasa, pozitivna porodična anamneza, hronična obstruktivna bolest pluća, hipertenzija, hiperholesterolemija, generalizovana ateroskleroza⁹⁵. Većina studija kao dominantan faktor rizika izdvaja pušenje, a zatim muški pol (5-6 puta veći rizik). Međutim, očekuje se da će se ova razlika među polovima smanjiti, kao posledica sve većeg konzumiranja duvana među ženskom populacijom. Iako konzumiranje duvana utiče i na druge bolesti krvnih sudova, pokazano je da je uticaj na razvoj AAA najveći, četiti puta veći nego na razvoj koronarne bolesti i 6 puta veći u odnosu na cerebrovaskularnu bolest.

Kako se radi o degenerativnom oboljenju, veća učestalost je zabeležena kod osoba starijih od 60 godina (1.7 puta veća za 7-godišnji period). Porodična sklonost ka nastanku AAA je pokazana kroz studije na blizancima gde je pokazano da postoji osam puta veći rizik, dok je kod drugih članova porodice rizik povećan 2 puta⁹⁸. Nešto manji značaj imaju faktori kao što su HOBP, hipertenzija, hiperholesterolemija, ali se za sve zajedno mora naglasiti da se ne može govoriti o uzrocima nastanka ove bolesti, već samo o faktorima koji doprinose njenom razvoju i/ili sklonosti ka ruturi. Iako se ranije smatralo da HOBP povećava rizik od rupture, nove publikacije navode da bi ovo oboljenje moglo da utiče na ojačanje zida aneurizme posebno kod manjih aneurizmi^{99,100}. Iako je šećerna bolest jedan od glavnih faktora rizika za nastanak ateroskleroze, uticaj ovog oboljenja na razvoj AAA je drugačiji – ili nema udruženosti ili postoji protektivni efekat^{101,102}. Sa druge strane hronična bubrežna insuficijencije podstiče

nastanak aneurizmske degeneracije pa je učestalost AAA kod bolesnika sa HBI 5.6% dok je kod onih sa šećernom bolešću 0.6%¹⁰³.

1.7 DIJAGNOZA ANEURIZME ABDOMINALNE AORTE

1.7.1 Ultrasonografija

Dijagnostika AAA treba da započne ultrasonografskim pregledom (*color duplex scan* - CDS). CDS je metoda izbora za skrining, detekciju i praćenje AAA¹⁰⁴⁻⁶. Ova metoda je neinvazivna, brza, jeftina, bezopasna i komforna po pacijenta, a praćena je visokom senzitivnošću i specifičnošću od oko 97%^{107,108}. Metoda je veoma pouzdana u detekciji AAA, ukoliko je izvodi obučeni dijagnostičar. Može pokazati određene manje nedostatke u preciznom merenju dijametra i shodno tome, praćenju rasta aneurizme. Takođe, je nedovoljno pouzdana kada je u pitanju dijagnoza prisustva rupture, i procena odnosa sa renalnim i drugim visceralnim arterijama¹⁰⁹. Retko je moguće sagledati broj i karakteristike bubrežnih arterija. Podaci o stanju suprarenalne aorte, eventualnoj pridruženoj stenozantno-okluzivnoj bolesti i drugoj patologiji ilijačnih arterija, često nisu dovoljno precizni. Pregled je otežan kod gojaznih i meteorističnih bolesnika.

1.7.2 Angiografija

Angiografija nije metoda izbora u dijagnostici aneurizme abdominalne aorte ne zato što je invazivna, već zato što nije adekvatna za procenu dijametra aneurizme. Kada je u pitanju ruptura AAA ova metoda nije dovoljno senzitivna da isključi mogućnost ovog oboljenja. Sa druge strane ova metoda može dati uvid u stanje ilijačnih i još distalnijih arterija, odnosno ukazati na prisustvo vaskularnih anomalija zbog čega se nekad može koristiti u kombinaciji sa ultrasonografijom ukoliko nema tehničkih mogućnosti za MSCT angiografsko ispitivanje.

1.7.3 Multislajsna (MS) CT angiografija

MSCT angiografija je zlatni standard u dijagnostici AAA. Osim što je neinvazivna i može se izvoditi ambulantno, ova metoda procenjuje morfologiju, ekstenzivnost aneurizmatičke bolesti, kao i odnos AAA sa visceralnim arterijama a takođe može pokazati i prisustvo pridružene stenozantno okluzivne bolesti. Osim dijagnoze AAA, ova metoda omogućava preciznu dijagnozu konkomitantnih abdominalnih oboljenja a specifičnost i senzitivnost su visoki kada je u pitanju dijagnostika ruptur AAA.

Osim toga neke analize se ne mogu ni zamisliti bez MSCT pregleda. Planiranje endovaskularne procedure tokom koje se implantira stent graft se jednostavno ne može uraditi bez ovog pregleda¹¹⁰. Zbog svih navedenih razloga u razvijenim zemljama, MSCT dijagnostika se sve češće navodi kao glavni dijagnostički postupak pri planiranju operativnog lečenja svake AAA^{111, 112}. Mane ove metode mogu biti cena, izlaganje pacijenta radioaktivnom zračenju i nefrotoksičnost kontrastnog agensa, naročito ako se pregledi izvode često.

Inicijalna evaluacija oboljenja aorte se uobičajeno bazira na aksijalnim preseccima nakon čega se primenjuje takozvani postprocesing dobijenih podataka koji služi za preciznu i optimalnu karakterizaciju promena. Nove tehnologije omogućavaju sve bolju i precizniju

postprocesing tehniku koja podrazumeva multiplanarnu rekonstrukciju (MPR- *multiplanar reformation*), projekciju maksimalnih intenziteta (MIP - *maximal intensity projection*), (*curved planer reformation*), i prikazivanje trodimanzionalnog modela (3DVR -3D) *Volume rendering*. Spiralni a posebno multi detektorski CT uređaji pretvaraju kompjutersku tomografiju iz aksijalne u volumetrijsku (3D) tehniku¹¹³. Volumni CT podaci su omogućeni preklapanjem zbog spiralnog skeniranja, a sekcijski profil je zvonast, kupast, tako da klasični vokseli i ne postoje.

Ruptura aneurizme abdominalne aorte

Uloga MSCT dijagnostike u proceni postojanja suspektne rupture aortne aneurizme je značajna zbog brzine dobijanja podataka, široke pristupačnosti i veoma velike senzitivnosti i specifičnosti za ovu komplikaciju. Dijagnostički parametri za ovo stanje su aktivna ekstravazacija kontrasta ili visoke atenuacije hemoragije pleuralno, perikardijalno, medijastinalno ili retroperitonealno u zavisnosti od lokalizacije aneurizmatkog procesa. Znak “zasenčene aorte” (“*draped aorta*”) upozorava na mesto preteće rupture: lociran na zadnjem zidu, prikazuje se kao nejasan zaklonjen zadnji zid aorte, kao brisanje prostora između zadnjeg zida aorte i prednje konture pršljenkog tela. U infrarenalnom segmentu ruptura obično zahvata posterolateralni zid aorte sa hemoragijom u retroperitoneum. Preteća ruptura aneurizme torakalne ili abdominalne aorte može se prikazati kao polumesečasti znak (“*crescent sign*”), a posledica je visoke koncentracije kontrasta u muralnom trombu.

MSCT-om se mogu takođe definisati znatno ređi oblici rupture aneurizme kao što su ruptore u okolnu venu, ezofagus, bronh, duodenum (aorto-kavalna, aorto-ezofagealna, aortobrohijalna, aorto-duodenalna fistula)¹¹⁴. Komunikacija sa okolnim venama se najčešće uočava po istovremenom prebojavanju kontrastom aneurizme i okolne vene⁸.

Kada su u pitanju metode biomehaničke analize za njih se najčešće koriste snimci MSCT pregleda, i to sa napravljene sa malim razmakom (0,6mm) između preseka. Osim klasičnog MSCT pregleda, sve više su u upotrebi EKGom vođeni MSCT pregled koji omogućava vizuelizaciju promena, u morfologiji i obliku struktura aortnog zida odnosno parijetalnog tromba, tokom srčanog ciklusa^{115,116}.

1.7.4 Magnetna rezonantna angiografija

Magnetna rezonanca je multiplanarna dijagnostička metoda koja se zasniva na interakciji radiofrekventnih elektromagnetnih talasa i određene vrste atomskih jezgara u organizmu smeštenom u jako magnetno polje. MR sliku čine individualni pikseli, tj. intenziteti signala koji potiču iz elementarne jedinice zapremine (voksela) organizma, tj njegovog dela koji se vizualizuje. Intenzitet signala zavisi primarno od: gustine protona (atoma vodonika) u

tkivima, vremena relaksacije, okarakterisanih konstantama T1 i T2, kao i postojanja kretanja unutar ispitivane zapremine (npr. protok krvi kroz krvni sud).

Ograničenja metode uglavnom imaju veze sa mogućnošću pacijenta da saraduje i miruje u toku pregleda, da zadržava dah u određenim fazama pregleda (mogući artefakti izazvani pokretima ili disanjem, aorte)¹¹⁷. Takođe zone kalcifikacije se ovim pregledom teže prikazuju.

Ipak ova metoda je dodatno unapređena upotrebom ultramalih superparamagnetnih čestica gvožđe oksida (ultrasmall superparamagnetic particules of iron oxide – USPIO). Richards i saradnici su pokazali na 29 bolesnika da postoji pozitivna korelacija između preuzimanja USPIO i porasta aneurizme¹¹⁸.

1.7.5 Pozitronska emisiona tomografija

Nuklearne metode snimanja se razlikuju od ostalih jer su fokusirana na fiziološke procese a ne na anatomiju. Snimci dobijeni nuklearnim tehnikama se mogu kombinovati sa drugim tehnikama kao što je kompjuterizovana tomografija, na primer, kako bi se precizno odredila anatomsko lokalizacija fizioloških procesa koji se prate. Pozitronska emisiona tomografija (PET) nam omogućava ispitivanja bioloških procesa u AAA sa posebnim akcentom na inflamaciju. Ovi snimci se dobijaju na osnovu registrovanja gama zračenja usled emijske pozitrona¹¹⁹.

Prve studije koje su pokazale preuzimanje najčešće korišćenog reagensa fluorodeoxyglucoze (FDG) u inflamaciji odnosili su se na aterosklerotske plakove^{120,121}. U odnosu na asimptomatsku AAA, veću akumulaciju FDG-a autori su registrovali u torakalnoj aneurizmi, simptomatskoj AAA kao i u inflamatornoj AAA¹²²⁻⁴. Takođe nađena je korelacija između histoloških znakova inflamacije odnosno ekspresije MMP9¹¹⁹.

Sakalihan i saradnici su pokazali pozitivnu asocijaciju između preuzimanja FDG reagensa i ekspanzije odnosno rupture AAA. U njihovoj studiji 10 od 26 bolesnika sa AAA je imalo povećano preuzimanje FDG-a a 9 od njih je zahtevalo hitnu operaciju unutar mesec dana od snimanja zbog rupture ili simptoma^{125,126}.

Sa druge strane pozitron emisiona kompjuterizovana tomografija (PET CT) se koristi za vizuelizaciju inflamatornih procesa u zidu aneurizmatičke kese odnosno intraluminalnog tromba. ¹⁸F fluoro deoksi glukoza je biofarmak (FFDG) koji se nakuplja u ćelijama sa intenzivnom metaboličkom aktivnošću kao što su na primer makrofagi odnosno procesi inflamacije. Od šest studija koje su do sada ispitivale značaj ove metode u proceni rizika od rupture učinak je podjednak. Po dve studije su dokazale odnosno isključile povezanost i dve nisu našle značajnu korelaciju između porasta aneurizme odnosno rizika od rupture i stepena nakupljanja FFDG-a^{121,125, 126-130}. Postoje naravno i različita objašnjenja odakle ovakva

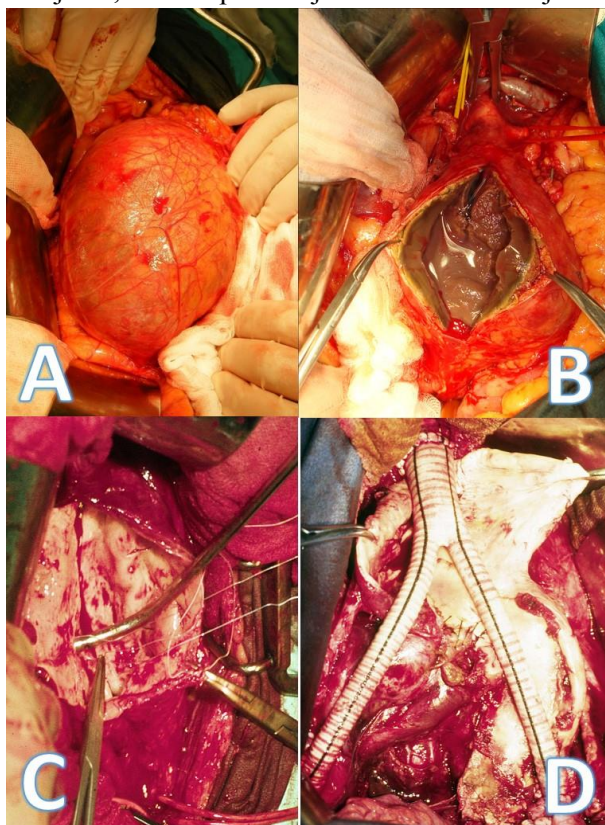
raznolikost koja u najvećoj meri potvrđuje da se i dalje malo zna o inflamatornom procesu u razvoju aneurizmatičke bolesti. Činjenica je da su ove studije uzimale različite aneurizme pa je tako u radu Kotze-a i Reepsa pokazano da se preuzimanje FFDG-a povećano kod simptomatskih i inflamatornih aneurizmi, dok su Morel i Kotze pokazali da proces porasta aneurizme počinje kada se inflamatorna aktivnost smanji.

1.8 LEČENJE ANEURIZME ABDOMINALNE AORTE

Trenutno je jedini način lečenja aneurizmske bolesti hirurško. Kada je u pitanju AAA najčešće se koriste dve metode: klasično otvoreno hirurško odnosno endovaskularno lečenje. Druge metode kao što je laparaskopsko, robotsko se ređe izvode u specijalizovanim centrima koji razvijaju ove metode te opisavanje ovih metoda prevazilazi obim ove disertacije.

1.8.1 Otvoreno hirurško lečenje AAA

OH AAA podrazumeva operaciju koja se izvodi u uslovima opšte endotrahealne anestezije i tokom koje se pristupa obolelom segmentu aorte trans- ili retroperitonealnim putem, uspostavlja proksimalna i distalna kontrola krvarenja da bi se izvela parcijalna resekcija aneurizme uz prešivanje ili ligiranje lumbalnih arterija koje polaze iz nje i načinila rekonstrukcija aorte sintetskim graftom. Ovaj graft se anastomozira proksimalno i distalno sa zdravim delom aorte, odnosno kada je to potrebno distalno sa ilijačnim ili femoralnim arterijama, uz reimplantaciju visceralnih arterija u slučajevima suprarenalnih aneurizmi čime



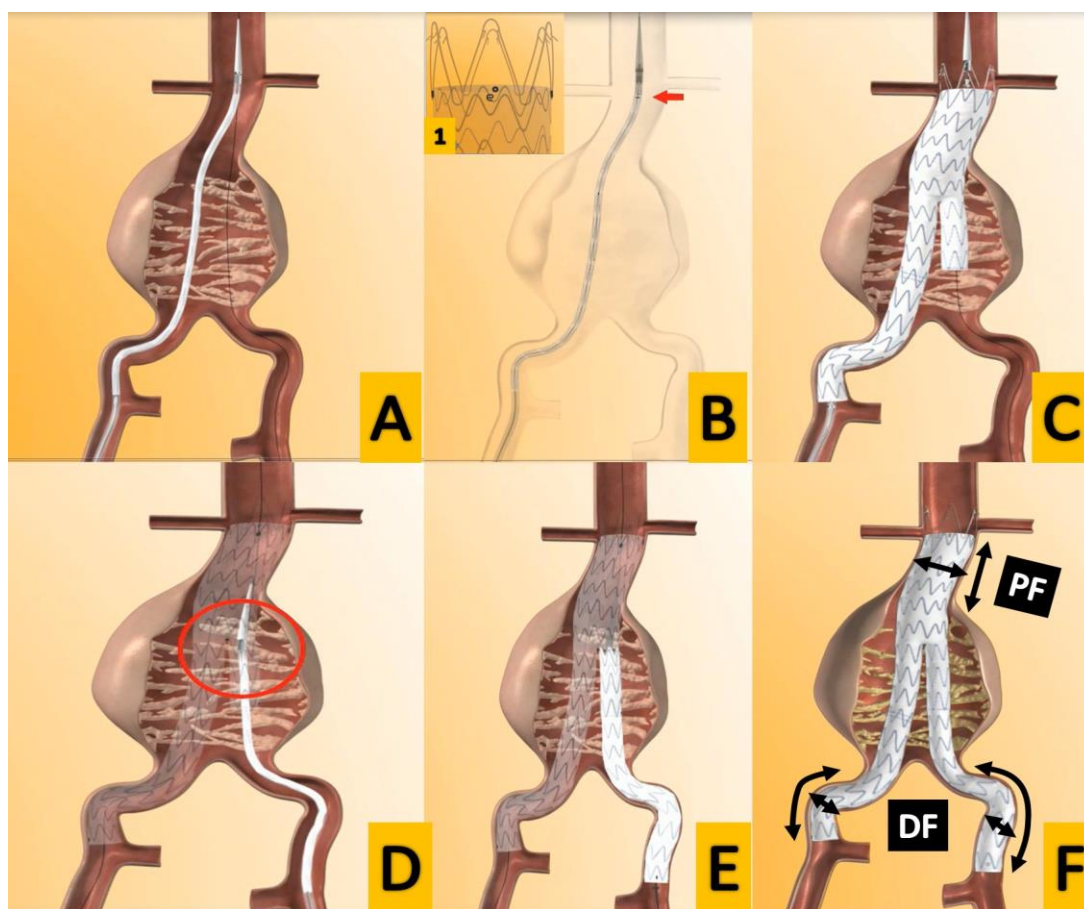
Slika 9. Prikaz rekonstrukcije abdominalne aortne aneurizme otvorenom metodom **A**. Ispreparisana AAA. **B**. Nakon klemovanja otvorena po prednjem zidu, evakuisan parijetni trom. **C**. Prešivena ishodišta lumbalnih arterija. **D**. Rekonstrukcija aortobiilijačnim bajpasem

se uspostavlja ponovo normalan arterijski protok kroz operisani segment krvotoka.

Ova procedura je trajna i jednom rekonstruisani segment više ne podleže novoj degeneraciji jer je aneurizma resecirana. Ipak ova procedura nije bez rizika, značajni gubitci krvi, zaustavljanje protoka kroz aortu za vreme rekonstrukcije, kompromitovanje protoka kroz visceralne krvne sudove kao i sama invazivnost medijane laparatomije nose sa sobom različite rizike. Kardiorespiratorne, bubrežne, vaskularne i visceralne komplikacije su među najčešćima. Njihova učestalost zavisi od opšteg stanja bolesnika pratećih oboljenja odnosno ekstenzivnosti aneurizmske bolesti, i može se predvideti. Ti podaci su od velikog značaja za procenu isplativosti same hirurške procedure.

1.8.2 Endovaskularni tretman aneurizme abdominalne aorte

Endovaskularni tretman aneurizme abdominalne aorte (AAA) se primenjuje duže od dvadeset godina³⁵⁻⁷. Endovaskularni tretman aneurizme abdominalne aorte ili skraćeno EVAR od engleskog naziva “*EndoVascular Aneurysm Repair*” je metoda koja podrazumeva implantaciju endovaskularnog stent grafta (SG) u unutrašnjost AAA čime se aneurizmataska kesa izoluje od sistemskog pritiska i na taj način smanji mogućnost njene najteže komplikacije – rupture. Na slici 10 je šematski prikazana implantacija SG.



Slika 10. **A.** Kroz desnu femoralnu arteriju do nivoa aneurizmataskog vrata se dovede sistem za implantaciju tela SG-a. **B.** Radiopakni marker na telu SG-a, koji označava njegov gornji kraj, se pozicionira u nivou donje renalne arterije. **B1.** Gornji kraj tela stent grafta na kome se vidi proksimalni stent i radiopakni marker. **C.** Preko sistema za implantaciju otvara se telo SG-a - od donje renalne arterije do desne ilijačne arterije. **D.** Kroz levu femoralnu arteriju se kateterizuje patrljak na SG-u i kroz njega plasira kontralateralni nastavak. **E.** Koji se po istom principu otvori i preklopi sa patrljkom na telu SG-a do leve ilijačne bifurkacije. **F.** SG ekskludira aneurizmu od sistemskog pritiska, fiksiran je u nivou vrata aneurizme i u nivou ilijačnih arterija - zone proksimalne (PF) i distalne fiksacije (DF) - preuzeto iz kataloge firme Medtronic

Od samog početka, od prvog izvođenja 1991 godine^{1,2}, pretrpela je dramatične promene i unapređenja, smanjujući ograničenja i povećavajući mogućnosti koje ni dan danas nisu konačne¹³¹. Zbog toga u današnje vreme upotreba isključivo ove metode u lečenju AAA

ne pruža svakom bolesniku optimalno lečenje. Uspešno korišćenje prednosti ovih metoda i izbegavanje njenih mana verovatno vodi ka optimalnom lečenju.

Kako se implantacija SG-a izvodi kroz femoralne arterije bez obavezne opšte anestezije, laparatomije, klemovanja aorte i obilnog krvarenja, prednosti ove metode su značajne u poređenju sa klasičnom otvorenom hirurškom rekonstrukcijom (OH), što ima za posledicu manju stopu mortaliteta i ranih komplikacija. Od 1999 godine u Evropi i SAD organizovano je nekoliko multicentričnih studija koje su imale za cilj da porede rezultate EVAR metode i OH u lečenju infrarenalne AAA¹³²⁻⁵. U studiju su uključivani svi bolesnici sa AAA kod kojih je bila moguća i otvorena i endovaskularna procedura. Poređeni su rani rezultati unutar prvih mesec dana, a zatim su bolesnici praćeni narednih 8 odnosno 15 godina³⁹. Osim značajno manjeg mortaliteta pokazan je i kraći boravak u intenzivnoj nezi, dužina hospitalizacije, manja stopa krvarenja, kardio-respiratornih komplikacija, manja potreba za transfuzionom terapijom, kao i bolji kvalitet života nakon prvih mesec dana ali se tendencijom izjednačavanja, da bi nakon 12 meseci kvalitet života bio nepromenjen.

Meta analizom svih randomiziranih studija i bolesnika nađenih u *Medicare* i *Svedvasc* bazama je pokazano da nema razlike u udaljenom preživljavanju između bolesnika operisanih EVAR metodom i OH, dok je učestalost reintervencija veća u EVAR grupi. Analiza je obuhvatila preko 25000 bolesnika u svakoj grupi¹³⁶.

Nakon dobrih ranih rezultata koji daju nesumnjivu prednost EVAR metodi u lečenju AAA, objavljeni su i udaljeni rezultati nakon 2,4,8 i 15 godina³⁹. Manja stopa smrtnosti koju inicijalno ima EVAR se polako gubi tokom perioda praćenja i nakon četiri godine stope preživljavanja se izjednačavaju. Od velikog je značaja da se ovaj fenomen javio u svim randomiziranim studijama. U EVAR¹³ i OVER⁵ studiji zabeležene su sekundarne ruptуре kao potencijalni uzrok povećanog mortaliteta. Faktori koji su uticali na pojavu ruptуре su kalcifikacije i angulacije vrata aneurizme i prisustvo trombnih masa i angulacija na ilijačnim arterijama¹³⁷. Osim pojave ruptуре čija je učestalost ipak mala, udaljeni rezultati nakon EVAR procedure odlikuju se i češćim reintervencijama. Međutim, trebalo bi imati u vidu da su reintervencije nekada i prevremeno izvođene (na primer za korekcije endolika tipa 2 čiji je značaj još neodređen), dok je jedan broj reintervencija posledica okluzije kraka SG koji su u ranijem periodu bili manje otporni na angulacije (u međuvremenu ova karakteristika SG-a je poboljšana). Takođe neke od studija nisu računale reintervencije nakon OH (na primer operacija ventralne hernije).

Prednosti i nedostaci su pokazani studijama koje su pratile bolesnike kod kojih je moguće uraditi i EVAR i OH, međutim kod značajnog broja bolesnika implantacija SG-a nije fizički moguća zbog limita koje ova metoda ima a koji su vezani za procese implantacije i

fiksacije SG-a a odnose se uglavnom na anatomske karakteristike aortoilijačnog segmenta, prisutne udružene anomalije u vaskularizaciji vitalnih organa (na primer bubrega) odnosno na prisutna udružena druga oboljenja kao što je stenozantno okluzivna bolest aortoilijačnog segmenta. Ipak od svog početka pa do danas ova metoda je značajno unapređena kako sa tehnološke strane tako i sa strane edukacije lekara koji je izvode.

1.8.3 Medikamentno lečenje AAA

Kako nekoliko randomizovanih studije nije pokazalo da hirurška (bilo koja od dve navedene) nema prednosti u odnosu na praćenje AAA manje od 55mm kod muškaraca i 50mm kod žena, a imajući u vidu i činjenicu da postoji jedan broj bolesnika kod kojih je hirurška intervencija prihvatljivo visoka, postavlja se pitanje može li medikamentozna terapija da smanji rizik od rupture AAA. Poznavajući patogenezu aneurizme abdominalne aorte stiče se utisak da na postoje lekovi koji deluju na procese koji dovode do aneurizmatičke degeneracije.

1.8.3.1 Antihipertenzivni lekovi

Ako se uzme u obzir činjenica da se zid aorte a kasnije i aneurizme širi pod uticajem pritiska u njegovom lumenu, onda bi antihipertenzivni lekovi bili među prvima koje bi smo prepisali bolesniku sa AAA. U studijama koje su ispitivale uticaj medikamentne terapija na aneurizmatičku bolest korišćen je parametar rasta aneurizme, što samo po sebi implicira na potencijalne greške. Ipak rezultati studija su dosta ujednačeni. Prvi ispitivani lekovi bili su beta blokatori. Iako je za ispitivanje njihovog uticaja na AAA organizovano čak i dve randomizirane kontrolisane studije nije pokazano da propranolol utiče na rast aneurizme^{138,139}. Osim beta blokatora, druge studije su ispitivale uticaj ACE inhibitora na rast AAA. Osim što niti jedna studija nije pokazala pozitivan uticaj na rast aneurizme¹⁴⁰⁻², prospektivno praćenje kohorte bolesnika unutar "UK small aneurysm trial" studije pokazalo je negativan uticaj ACE inhibitora na rast aneurizme¹⁴³. Isto tako ni diuretici odnosno kalcijumski blokatori nisu bili od koristi u dve do sada publikovane studije^{144,145}.

1.8.3.2 Statini

Kako je aterosklerotski process u osnovi mnogih AAA možda bi statinska terapija mogla biti od koristi? Studije koje su ovo ispitivale su dobile različite rezultate. Ipak one studije koje su skorije izvedene a koje su uključivale značajniji broj ispitivanih (više od 250) nisu pokazale vezu između statinske terapija i regresije ili stagnacije aneurizmatičke bolesti^{142,143}.

1.8.3.3 Antibiotici

Uloga Chlamidiae u patogenezi aneurizmatičke bolesti je takođe pokazana zbog čega je ispitivan uticaj makrolidnih antibiotika. I dok je prva studija pokazala uticaj roxitromicina na prevenciju ekspanzije aneurizme, kasnije studije to nisu potvrdile.

Iako bi uticaj tetraciklina na proteolitičke enzime mogao možda da uspori ekspanziju aneurizme, studije to nisu potvrdile. Baxter i saradnici su pokazali smanjenje aktivnosti MMP9 ali

bez uticaja na porast aneurizme, dok su Meijer i saradnici čak nasuprot primetili pojačan rast aneurizme nakon 18 meseci praćenja na terapiji doxiciclinom^{146,147}.

1.8.3.4 Antiagregantni i antiinflamatorni lekovi

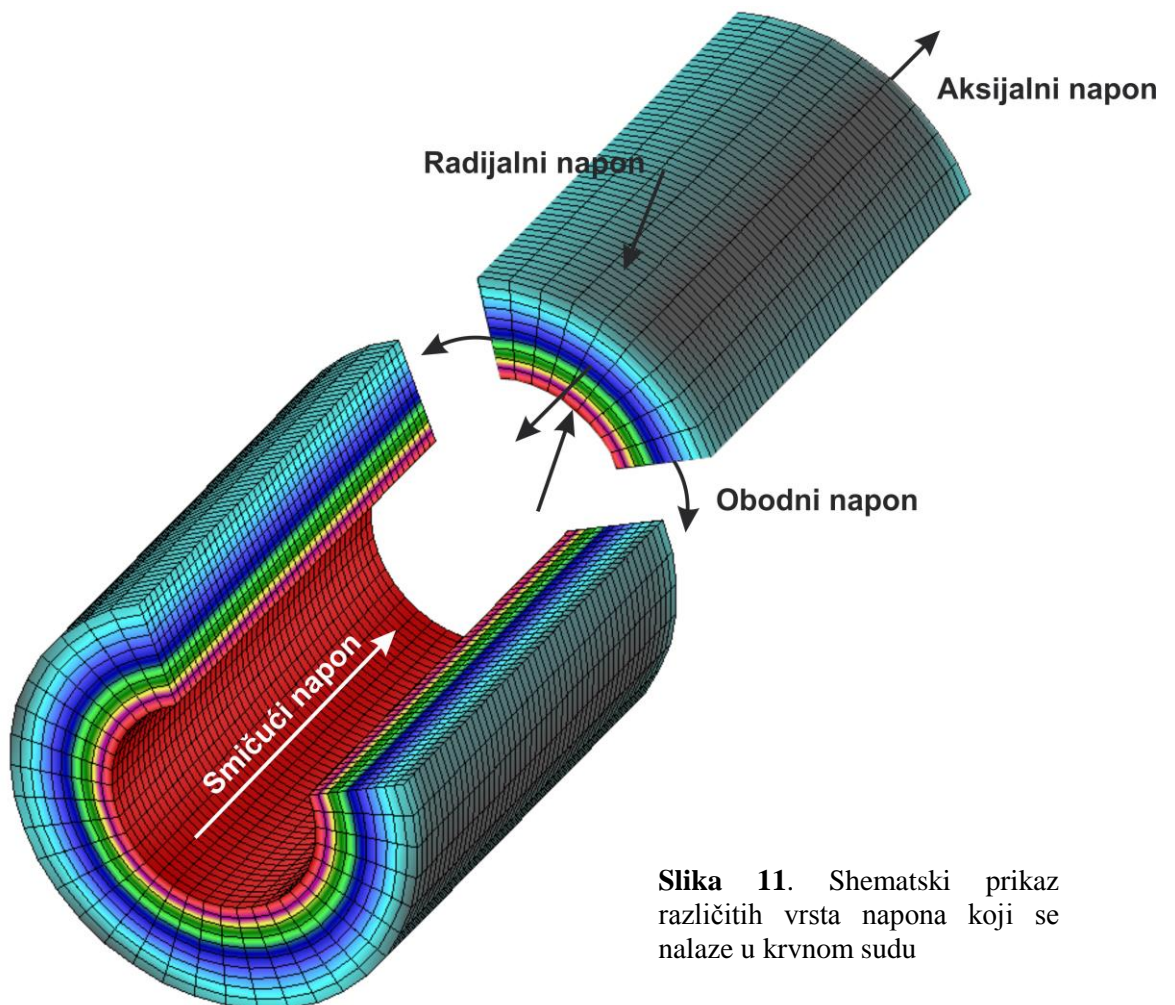
Aspirin je takođe ekstenzivno ispitivan kao potencijalni lek protiv ekspanzije aneurizmske bolesti. I dok su studije sa manjim brojem ispitanika pokazale tendenciju da Aspirin smanjuje rast aneurizme, studije unutar “UK small aneurysm trial”, ADAM i još jedne koja ispituje 363 bolesnika nisu pokazale značajnu korelaciju.

Kada su u pitanju nesteroidni antiinflamatorni lekovi, samo jedna studija na malom broju bolesnika je pokazala pozitivnu korelaciju, ali je to za sada nedovoljno.

1.9 UVOD U BIOMEHANIKU ANEURIZME ABDOMINALNE AORTE

1.9.1 Osnovni pojmovi

Vaskularna biomehanika se bavi ispitivanjem protoka i efekta protoka krvi kroz krvne sudove. U osnovi koristi zakone mehanike fluida, korigovane za biomehaničke karakteristike krvi odnosno osobine zida krvnog suda koji se ispituje. Takođe se bavi i hemodinamikom, osobinama protoka krvi kod različitih oboljenja krvnih sudova (aneurizmska dilatacija, stenozna, koarktacija, arteriovenska fistula/malformacija itd.), odnosno mehanikom čvrstih tela koja izučava kvalitet tkiva i njegov odnos sa krvnom strujom u ovom slučaju (takođe ova grana izučava i materijale implantata i njihov odnos sa krvnim sudovima u kojima se nalazi). Za ispitivanja u ovoj oblasti koristi se metod konačnih elemenata. Metod konačnih elemenata je numerički koncept kojim se rešavaju mnogi inženjerski problemi tako što se ispitivani sistem podeli na veliki broj strturnih elemenata (takozvanih konačnih elemenata)¹⁴⁸. Preciznost rešavanja problema na ovaj način zavisi od broja konačnih elementa a za svaki sistem postoji minimum neophodan za dovoljno precizno rešenje. Osnovne mere kojima se izražavaju sile koje deluju u krvnim sudovima odnosno karakteristike tkiva su ukratko opisane:

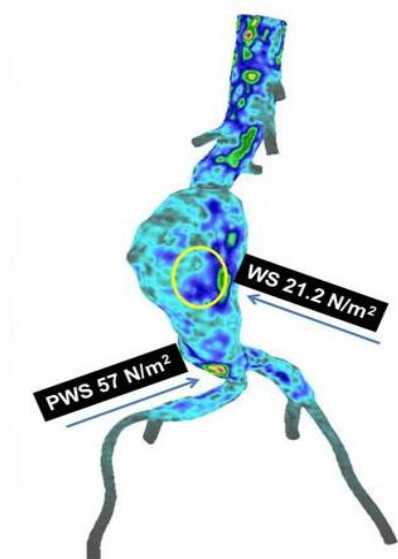


Slika 11. Shematski prikaz različitih vrsta napona koji se nalaze u krvnom sudu

Napon je mera koja pokazuje unutrašnje sile kojima krv deluje na zid krvnog suda usled pritiska odnosno protoka¹⁴⁹. Postoje različite komponente odnosno vrste napona:

- Radijalni napon (“hoop”) indukovano pritiskom koji deluje cirkumferencijalno i ima glavno dejstvo u nastanku aneurizme, njenom širenju i konačno njenoj rupturi
- Smicući napon (“shear stress”) koji nastaje kao posledica trenja između krvi i zida krvnog suda (uglavnom aktivira endotelne funkcije i utiče na razvoj ateroskleroze u intimi mada poslednje studije govore i o tome da bi mogao imati uticaj na sam momenat nastanka rupture)

Postoje i druge vrste napona kao što su aksijalni, radijalni i drugi, ali nisu od velike važnosti kada je u pitanju aneurizmska bolest i njen rizik od rupture¹⁴⁹. Poznavanje vrednosti samog napona je od velikog značaja jer tkiva kao biološki odnosno sintetski materijali imaju granice izdržljivosti a sa druge strane napon uzrokuje remodelovanje tkiva odnosno njegovu biohemijsku reakciju. Napon nije moguće izmeriti već samo izračunati uz pomoć kompjuterskih simulacija odnosno matematičkih formula. Za izračunavanje je potrebno poznavanje anatomije odnosno oblik tela u kome izračunavamo napon, njegove karakteristike i naravno sile koje na njega deluju i proizvode napon. Kada je telo jednostavne anatomije, na primer pravilni cilindar kao što je zdravi krvni sud, ili sfera/lopta, kao na primer sakularna aneurizma, onda se za izračunavanje napona može koristiti jednostavna formula. Međutim, kada je telo nepravilnog oblika, kao na primer fuziformna aneurizma, onda se za izračunavanje



Slika 12. Distribucija napona metodom konačnih elemenata “kućnim” softverom Mašinskog fakulteta u Kragujevcu

napona koriste matematičke metode kao što su metoda konačnih elemenata (“finite element analysis”), odnosno kompjuterska dinamika fluida (“computational fluid dynamics”).

Konkretno za izračunavanja napona u zidu aneurizme abdominalne aorte koristimo se metodom konačnih elemenata odnosno kompjuterskom dinamikom fluida. Vrednosti koje dobijamo su različite u svakom delu aneurizme te se zbog toga ovi rezultati mogu izražavati kroz vrednost najvećeg napona (“peak wall stress”), srednjeg napona (“mean wall stress”), 99ti percentile (“99th percentile”) koji opisuje vrednosti napona u okviru jednog procenta najvećih izračunatih vrednosti. Vrednosti napona se izražavaju u kilo-Paskalima: N/cm^2 , kPa (1 kilo-Pascal = 0.1 N/cm^2), dynes/cm^2 ($1 \text{ dynes/cm}^2 = 10^4 \text{ N/cm}^2$).

Pritisak je mera unutrašnje sile kompresije i krvni pritisak se odnosi na pritisak unutar krvnog suda a njegova raspodela je ravnomerna kada je tečnost odnosno krv konstantna. Kada se radi o čvrstom telu unutar krvnog suda, na primer intraluminalni tromb, koji je promenljive čvrstine onda je distribucija pritiska neravnomerna. Ovo je razlog zbog čega se za ispitivanja u vezi aneurizmatke bolesti ne mogu uzeti mnogi rezultati dobijeni merenjem na zdravom krvnom sudu. Pritisak unutar aneurizmatke kese je poseban termin koji se razlikuje od krvnog pritiska. On se primenjuje kako kod ispitivanja na samim aneurizmama tako i kod ispitivanja koja su u vezi endovaskularnog tretmana aneurizmatke bolesti. Pritisak se izražava u kilo-Paskalima: N/cm^2 ili kPa ($1 \text{ mm Hg} = 0.0133 \text{ N/cm}^2$)

Komplijansa je mera mogućnosti krvnog suda da se rastegne pod dejstvom određenog pritiska. Postoje različiti načini da se izmeri veličina krvnog suda (dijametar, površina poprečnog preseka) zbog čega postoje i različite definicije komplijanse. Izračunavanje ove karakteristike podrazumeva poznavanje vrednosti početnog pritiska, početne veličine (dijametar ili površina) kao i vrednost promene početne veličine. Sa druge strane komplijansa većeg krvnog suda će biti manja nego manjeg krvnog suda te se zato mora pažljivo koristiti i ima značajno mesto u biomehaničkim ispitivanjima prilikom poređenja krvnih sudova iste veličine. Izražava se u $1/\text{mm Hg}$.

Čvrstina odnosno modul elastičnosti ili Youngov modul elastičnosti predstavlja potencijal tkiva da se odupre rastezanju. Ovaj parameter bliže određuje karakter tkiva, za razliku od komplijanse. I dok se kvalitet materijala kao što je Dakron ili Nitinol najbolje iskazuje pomoću njegove čvrstine, kvalitet stent grafta koji je sastavljen iz ova dva će se najbolje izraziti kroz komplijansu. I ova mera se izražava u kilo-Paskalima: N/cm^2 , kPa .

Snaga je mera sposobnosti zida krvnog suda da se odupre "popuštanju". Termin "popuštanje" je realativan zbog čega ima više različitih definicija snage. Snaga radialne kompresije stent grafta bi bila ona sila koja je potrebna da kolabira stent graft. Definicija snage koja se koristi u ovom istraživanju podrazumeva da je snaga vrednost sile iznad koje nastaje prekid kontinuiteta tkiva zida, odnosno dolazi do njegovog pucanja. Snaga i čvrstina arterijskog zida su u izvesnoj korelaciji obzirom da zavise od odnosa elastina i kolagena. Ipak ove dve osobine ne bi trebalo mešati. Na primer, "bakin" kolač ima veću čvrstinu od gumice za brisanje, ali je snaga ova dva predmeta upravo obrnuta. Mnogo ćemo lakše polomiti kolač nego gumicu. Jedinica izražavanja zavisi od definicije. U ovoj disertaciji će snaga biti izražena u kilo-Paskalima: N/cm^2 .

Zamor je proces slabljenja materijala koji je izložen ponavljanim silama. "Nemembranske" strukture (armatura stenta) su mnogo sklonije zamaranju od "membranskih"

struktura (dakron ili zid aorte). Zamor, odnosno snaga materijala da se odupre zamoru se izražava kroz broj ciklusa potreban da izazove zamor.

Kompjuterska dinamika fluida (“computational fluid dynamics”- CFD) simulira protok krvi i računa parameter vezane za protok krvi u aneurizmskoj kesi:

- smičući napon u zidu (“wall shear stress“-WSS) odnosno srednji vremenski napon u zidu (“time average wall shear stress” – TAWSS) srednja vrednost WSS-a tokom srčanog ciklusa
- oscilatorni smičući indeks (“oscillatory sheaer index”- OSI) određuje promene u pravcu otpora (shear) odnosno recirkulaciju
- residence relative time (RRT) je indirektna mera vremena koje čestica krvi provodi u aneurizmi
- Tako su mesto rupture Boyde i saradnici korelirali sa vrednostima WSS napona kod sedam bolesnika¹⁵⁰. Zanimljivo je da su vrednosti WSS napona na mestu rupture bila značajno niže nakon na ostalim mestima te je ruptura bila na mestu gde krv recirkuliše, odnosno tamo gde je brzina krvi mala.

Chisci i saradnici su poredili parametre protoka krvi kod 73 asimptomatskih, 18 rupturiranih aneurizmi abdominalne aorte i kod 52 normalne aorte¹⁵¹Markeri koje su ispitivali su OSI i Time Averaged WSS (TAWSS). Autori su zaključili da su ovi markeri značajno različiti između ovih grupa.Mada ova razlika može biti zbog velikog broja normalnih aorti koje su autori poredili. Naime nisu upoređivali navedene paramtere između rupturiranih i asimptomatskih aneurizmi.

Odnos između fluida i krutih tela (“fluid structure interation” – FSI) je kompjuterski metod kojim se određuje interakcija između hemodinamskih sila i deformacije aortnog zida. Xenos i saradnici su koristili ovu metodu da porede PWS I RPI u 8 rupturiranih i nerupturiranih aneurizmi¹⁵². Rezultati su bili slični kao I kod onih koji su koristili metod konačnih elemenata odnosno i PWS i RPI su bili veći kod rupturiranih nego kod asimptomatskih aneurizmi, dok je mesto rupture odgovaralo mesto najvećeg napona.

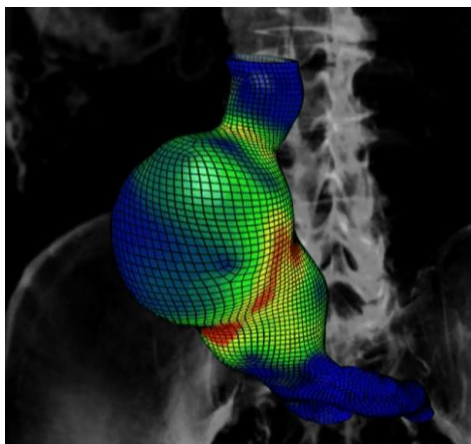
1.9.2 Određivanje biomehaničkih sila u abdominalnoj aneurizmi



Slika 13. David Vorp, (Pittsburg, SAD), pokretač ideje biomehaničke analize aneurizme abdominalne aorte

Metod konačnih elemenata je korišćen kako bi se odredio raspored sila u aneurizmi abdominalne aorte sa ciljem da se predvidi rizik njenog pucanja. Predhodno su sile u AAA analizirane La Place-ovim zakonom, odnosno ponašanja aksisimetrične membrane ili linearno elastičnog materijala¹⁵³⁻⁵. Nakon toga u ispitivanjima je računat i protektivni uticaj intraluminalnog tromba (koji je i dalje diskutabilan). Ovi modeli nisu bili adekvatni jer nisu simulirali nelinearnost aorte usled

deformacija. Kasnije sa uvođenjem metode konačnih elemenata AAA je posmatrana kao nelinearno, izotropsko, homogeno telo u čemu je prvi uspeo tim koji je predvodio D.Vorp¹⁴⁸. Kasniji radovi su unapredili ovu metodu uvrstivši u analizu i intraluminalni tromb i snagu zida čime su sve strukture aneurizme uračunate.



Slika 14. Analiza AAA metodom konačnih elemenata softverom Vascops

Metod konačnih elemenata služi da se čitav zid aorte (ili bilo kog krvnog suda) podeli na unapred određen broj kvadrata (5000 – 30000 – u zavisnosti od kapaciteta samog programa) koji svi zajedno grade jednu mrežu („mesh“) konačnih elemenata. Kompjuterski program zatim izračunava napon u svakom kvadratu posebno i daje podatke o regionalnoj raspodeli napona u zidu kao i tačno mesto najvećeg napona („peak wall stress“).

Da se radi o sasvim primenljivoj tehnici autori su pokazali svojim rezultatima, prema kojima je najveći napon u zdravoj aorti bio 5 puta manji nego u aneurizmatički izmenjenoj, a vrednosti koje su dobijene u naponu zida AAA čine 40-60% od vrednosti potrebne da dovede do rupture. Svakako najveća potvrda da se radi o efikasnoj metodi bila je korelacija mesta najvećeg napona, koje je prema ovim autorima bilo baš na zadnjem bočnom zidu, što je identično sa Darlingovom studijom na 118 kadavera gde je 82% ruptura bilo baš na zadnjem bočnom zidu. Nakon toga su mnogi autori ispitivali najveći napon kao mogući prediktor rupturiranja, i pronašli su da je bio značajno veći kod rupturiranih i simptomatskih aneurizmi nego kod asimptomatskih, kao i da je mesto same rupturiranja

sa mestom najvećeg napona^{158,159}. Iako ova dva istraživanja potvrđuju ranije pretpostavke, ona ne definišu šta sve utiče na najveći napon.

Ovom metodom konačnih elemenata može se precizno prikazati raspored i intenzitet sila u aneurizmatškoj kesi, pa se čak mogu simulirati ekstremne situacije sa različitim pritiscima, raspodela sila, napona, ne razmatra i raspodelu snage zida aorta. Potvrda za to je činjenica da u jednom broju bolesnika mestu rupture nije u korelaciji sa najvećim naponom¹⁵⁹. Pacijetkinja čija je aneurizma prikazana na slici 12 je imala rupturu na mesu slabog zida (sa leve strane gde je napon 21.2N/m^2) a ne jakog napona da desne strane gde je napon 57N/m^2 .

Još kompleksnije a možda i preciznije metode procene biomehaničkih sila u AAA jesu merenja odnosa između fluida, krvi, i strukture (zida aorte), FSI, kao i metoda merenja kompjuterske dinamike fluida CFD. Obe ove metode slične su metodi konačnih elemenata jer koriste trodimenzionalni model.

CFD simulira protok krvi i računa WSS i OSI. Tako su mesto rupture Boyde i saradnici korelirali sa vrednostima WSS napona kod sedam bolesnika¹⁵⁰. Zanimljivo je da su vrednosti WSS napona na mestu rupture bila značajno niže nakon na ostalim mestima te je ruptura bila na mestu gde krv recirkuliše, odnosno tamo gde je brzina krvi mala.

Chisci i saradnici su poredili parametre protoka krvi kod 73 asimptomatskih, 18 rupturiranih aneurizmi abdominalne aorte i kod 52 normalne aorte¹⁵¹. Marker koji su ispitali su OSI, TAWSS i RRT. Autori su zaključili da su ovi markeri značajno različiti između ovih grupa aneurizmi različitog ishoda. Mada ova razlika može biti zbog velikog broja normalnih aorti koje su autori poredili. Naime nisu upoređivali navedene parametre između rupturiranih i asimptomatskih aneurizmi¹⁶⁰.

Xenos i saradnici su koristili ovu metodu da poredi PWS i RPI u 8 rupturiranih i nerupturiranih aneurizmi¹⁵². Rezultati su bili slični kao i kod onih koji su koristili metod konačnih elemenata odnosno PWS i RPI su bili veći kod rupturiranih nego kod asimptomatskih aneurizmi, dok je mesto rupture odgovaralo mesto najvećeg napona.

1.9.3 Metode merenja karakteristika tkiva aorte

Obzirom na važnost mehaničkih karakteristika tkiva aorte u proceni evolucije aneurizmatškog oboljenja, vršena su brojna različita istraživanja i pokušaji određivanja karakteristika aneurizmatškog tkiva. Korišćene su dijagnostičke metode snimanja kao što su ultrasonografija i kompjuterizovana tomografija kojima je procenjivana komplijansa, krutost, kao i uticaj intraluminalnog tromba na karakteristike tkiva¹⁶¹⁻³. In vivo procenjivanje

mehaničkih karakteristika tkiva aneurizme savremenim eksperimentalnim metodama nije moguće, međutim sprovedene su i razvijene metode za ex vivo procenjivanje.

Prva testiranja su poredila karakteristike zdrave i aneurizmatiski proširene aorte a nakon toga i elektivne i hitno operisane aneurizme abdominalne aorte. Korišćena su takozvana uniaksijalna merenja te su poredene karakteristike između aksijalno i cirkumferentno orijentisanog tkivnog isečka a zatim i poredene karakteristike tkiva na različitim delovima aneurizmatiskog zida¹⁶⁴. Kako uniaksijalna testiranja nisu u potpunosti reprezentovala realne sile koje se šire u više pravaca tkiva su testirana biaksijalnim merenjima i pokazala značajne razlike u kvalitetu tkiva između normalne i aneurizmatiski proširene aorte¹⁶⁵. Testiranje karakteristika tkiva inflacijom, kako su predložili Marra i saradnici možda na najadekvatniji način simuliraju sile kojima je izloženo tkivo aorte¹⁶⁶. Ipak malo je postignuto na polju neinvazivnog procenjivanja kvaliteta zida aorte. Međutim navedena ispitivanja su došla do podataka koja su onda Van de Geest i saradnici upotreбили za multivarijantnu analizu pomoću koje su došli do metode kojom se uz pomoć podataka o dijametru, intraluminalnom trombu, životnoj dobi bolesnika i podacima o porodičnoj anamnezi odnosno konzumiranju duvana, može proceniti snaga zida.

1.9.4 Prevođenje biomehaničkih podataka u kliničke parametre

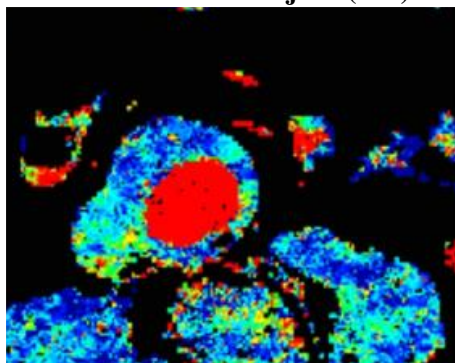
Predhodno pomenuta grupa autora Van de Geest i saradnici su podatke o kvalitetu tkiva koristili i uporedili sa naponom kojem je on izložen i na taj način došli do razlike između napona i snage tkiva. Dobijeni parameter, indeks, su nazvali indeks potencijalnog rizika od rupture (eng. Rupture potential index)¹⁶⁷. Rizik potencijalne rupture se razlikuje između različitih delova aneurizme i prikazuje se maksimalnim ili srednjim vrednostima. Druga grupa autora u Irskoj, Doyle i saradnici su napravili slučan indeks ali su ga nazvali FEARI¹⁶⁸. Konačno Gasser i saradnici predlažu indeks koji se zove dijametar ekvivalentan riziku od rupture (Rupture Risk Equivalent Diameter)^{169,170}. Autori su ujedno i programeri softvera koji se koristi za procenu napona u aneurizmi abdominalne anorte pomoću metode konačnih elemenata. Softver podatke o naponu u aneurizmi upoređuje sa snagom zida koju dobija na osnovu predhodno postavljene formule. Zatim upoređuje snagu sa naponom a količnik koji dobije poredi sa podacima o prosečnom riziku od rupture za određeni dijametar aneurizme. Na taj način se dobije odgovor na pitanje koliki je “dijametar” aneurizme ako se uzmu u obzir jačine napona i predpostavljena snaga zida. Tako se može na primer dogoditi da aneurizma najvećeg dijametra 6cm ima RRED 4.5cm ili da aneurizma najvećeg dijametra 5cm ima RRED 6cm. Ukoliko bi se ovi rezultati uzimali kao validni u oba slučaja bi odluka o operativnom lečenju bila promenjena, u prvom slučaju u korist konzervativnog lečenja a u drugom u korist operacije. Studija koja je poredila histološke nalaze zida aorte na mestu najvećeg rizika od rupture procenjenog pomenutom biohemaničkom analizom pokazala je značajnu korelaciju¹⁷¹.

1.10 DIJAGNOSTIČKE METODE U BIOMEHANIČKIM ISTRAŽIVANJIMA

1.10.1 Ultrasonografija

Ultrasonografija se može koristiti za ispitivanje krutosti aorte – merenjem dijametra u sistoli i diastoli uz pomoć jednačine koju je predložio Hayashi, može se odrediti koeficijent krutosti aorte. Osim toga snimci dobijeni ultrasonografijom se mogu koristiti za indirektno predviđanje anatomije i oblika aneurizme što utiče na vrednosti napona¹⁷².

1.10.2 Multislajsna (MS) CT angiografija



Slika 15. Prikaz perfuzione tomografije dobijen ljubaznošću N.Kontopodisa Krit, Grčka

Kada su u pitanju metode biomehaničke analize za njih se najčešće koriste snimci MSCT pregleda, i to sa napravljene sa malim razmakom (0,6mm) između preseka. Osim klasičnog MSCT pregleda, sve više su u upotrebi EKGom vođeni MSCT pregled koji omogućava vizuelizaciju promena, u morfologiji i obliku struktura aortnog zida odnosno parijetalnog tromba, tokom srčanog ciklusa¹¹⁶. Takođe *perfuziona kompjuterizovana tomografija* bi u perspektivi mogla dobiti svoje mesto u ispitivanju kvaliteta perfuzije zida aneurizme. Malperfundovane

zone bi mogle biti pod rizikom od rupture. Snimak perfuzione kompjuterizovane tomografije je prikazan na slici 15.

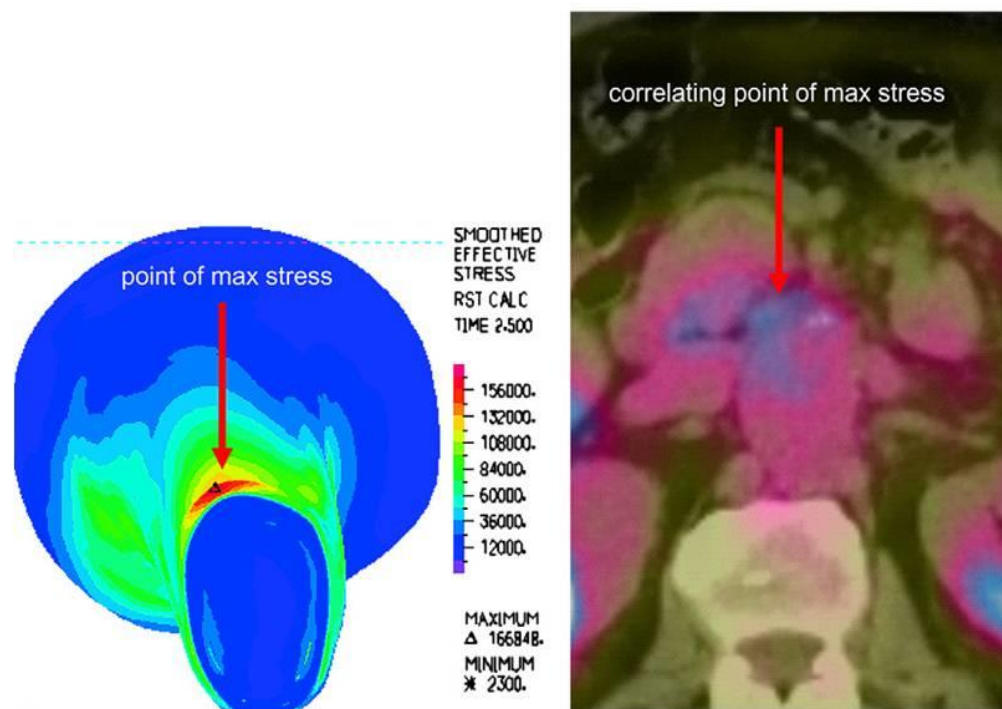
1.10.3 Magnetna rezonantna angiografija

NMR je metoda koja je dodatno unapređena upotrebom ultramalih superparamagnetnih čestica gvožđe oksida (ultrasmall superparamagnetic particules of iron oxide – USPIO). Richards i saradnici su pokazali na 29 bolesnika da postoji pozitivna korelacija između preuzimanja USPIO i porasta aneurizme¹⁷³.

1.10.4 Pozitronska emisiona tomografija

Ova metoda se može kombinovati i sa biomehaničkim ispitivanjima. Tako su Xu i saradnici pokazali kod pet bolesnika da je mesto najvećeg napona koincidiralo sa mestom

najvećeg preuzimanja FDG-a. Što ukazuje odnosno potvrđuje ulogu inflamacije u nastanku aneurizme odnosno njene rupture¹⁷⁴.



Slika 16. Prikaz korelacije lokacije najvećeg napona i preuzimanja FDG-a na PET CT pregledu. Preuzeto iz Xu i saradnici.

1.11 KADA JE OPTIMALNI MOMENAT ZA OPERATIVNO LEČENJE?

Kako za sada nema dokaza da medikamentna terapija može uticati na razvoj aneurizmske bolesti ostaje nam da se fokusiramo na unapređenje hirurških metoda odnosno na precizniju procenu rizika od rupture kako bi optimizovali kratkoročne i dugoročne rezultate lečenja. Optimalni momenat za lečenje bolesnika bio bi pred samu rupturu, međutim za sada moderna medicina ne može doći do takvog podatka. Svakako da su od značaja dva parametra: rizik od operativnog lečenja sa jedne i rizik od rupture sa druge strane.

1.11.1 Procena rizika od operativnog lečenja

Procena rizika od operativnog lečenja aneurizme abdominalne aorte je od velikog značaja kako za bolesnika i njegovu porodicu tako i za ustanovu odnosno zdravstveni sistem. Rizik od operativnog lečenja se u najvećoj meri zanemaruje kada se radi o životno ugrožavajućem stanju kao što je ruptura AAA. Međutim kada se radi o asimptomatskoj AAA rizik od operativnog lečenja je od velikog značaja. Kada se kaže rizik na šta se tačno misli? Definisanje rizika od operativnog lečenja je kompleksno i razlikuje se od toga ko određuje taj rizik, koje parametre uzima u obzir kao i na koji način kvalifikuje odnosno kvantifikuje rizik odnosno da li u obzir uzima samo rane rezultate ili razmatra i dugoročni potencijal učinjenje procedure ali i biološki kapacitet bolesnika. Postoje tri faktora koja određuju rizik od operacije. Prvi se odnosi na tip, vrstu operativnog zahvata, drugi na bolesnikovo stanje i prateća oboljenja a treće na okolnosti u kojima se bolesnik operiše.

Kada se porede dve metode lečenja AAA, endovaskularna procedura nudi minimalnu invazivnost i nisku stopu ranog mortaliteta. Razlika između ove dve metode je značajno manja ukoliko se radi o mlađim bolenicima dobrog opšteg stanja bez komorbidnih stanja sa adekvatnom anatomijom pogodnom za endovaskularni tretman. Klasično hirurško lečenje je kod ovakvih bolesnika takođe svedeno na nizak stepen rizika i na Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju (ali i na drugim mestima u svetu) se izvodi sa rizikom od mortaliteta manjim od 1%. Bez obzira na sva unapređenja iz ove oblasti razočaravaju podaci o udaljenom preživljavanju bolesnika sa AAA. Bez obzira na učinjen hirurški tretman, bilo kojom metodom, udaljeno preživljanje ovih bolesnika je narušeno verovatno osnovnom bolesti – aterosklerozom, te iznosi manje nego preživljanje nakon operacije karcinoma debelog creva kategorije Dukes B¹⁷⁵.

Rani rezultati otvorenog hirurškog lečenja su značajno lošiji ukoliko se radi o starijim bolesnicima sa povećanim brojem komorbidnih stanja. Iako je jedna od prvih studija pokazala visoku stopu komplikacija nakon endovaskularnog lečenja kod visoko rizičnih bolesnika (EVAR 2, 7.8% mortalitet) kasnije studije su pokazale znatno bolje rezultate (manje od 2%)¹⁷⁶. Razmatrani su brojni prediktivni modeli koji su pravljani kako bi precizno kvantifikovali rizik od operativnog

lečenja. Kompleksnost vaskularnih bolesnika koji imaju raznovrsna komorbidna stanja kao i munjeviti razvoj vaskularne i endovaskularne hirurgije otežavaju validaciju ovakvih modela na većem broju bolesnika. Zbog toga ti modeli nisu nikad u potpunosti zaživeli u praksi: Leiden Risk Score Model, Glasgow Aneurysm Score, Vascular Biochemistry and Haematology Outcome Model, Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality, Medicare sistem, Vascular Governance North West model, Customized Probability Index, British Aneurysm Repair, Abdominal Aortic Aneurysm Statistically Corrected Operative Risk Evaluation, EVAR risk Assessment mode. Sa druge strane veća stopa komplikacija nakon endovaskularnog lečenja se može očekivati kod pacijenata sa nepovoljnom anatomijom. Pod nepovoljnom anatomijom se podrazumevaju karakteristike kao što su dužina i morfologija vrata, angulacije i elongacije vrata i ilijačnih arterija kao i ekstenzivnost aneurizmatskog procesa na ilijačnim arterijama.

Na kraju okolnosti u kojima se radi operacija nisu bez značaja. Urgentno hirurško lečenje AAA je povezano sa većom stopom komplikacija, bez obzira da li se primenjuje zbog simptomatske ili rupturirane AAA odnosno da li se radi klasično ili endovaskularno. Sa druge strane iskustvo i volumen procedura koje izvodi tim ali i pojedinac su važni parametri.

Kada raspoložemo sa svim relevantnim podacima u vezi bolesnika, komorbidnih stanja, anatomije, iskustva hirurga i ustanove možemo proceniti rizik od hirurškog lečenja. Ako ne kvantitativno ond bar kvalitativno, možemo reći da li se radi o pacijentu niskog, srednjeg ili visokog rizika. Čak i kada bi smo mogli da se procentualno izrazimo o riziku od operativnog lečenja to je samo polovina jednačine kojom dolazimo do odgovora na pitanje kada tretirati AAA. Druga polovina se odnosi na rizik od rupture te iste aneurizme.

1.11.2 Procena rizika od rupture aaa?

1.11.2.1 Prirodni tok bolesti zavisi od dijametara

Do sredine 80-ih godina smatralo se da je glavni prediktor rupture AAA veličina njenog prečnika. O tome govore mnoge studije. Trogodišnja verovatnoća rupture AAA je 9.5% ako je prečnik aneurizme manji od 4.5cm; 23% ako je prečnik 4-5cm; 25% ako je prečnik 5-7 cm; 45% a ako je prečnik 7cm, i 60% ako je prečnik preko 10cm¹⁷⁷. U to vreme su objavljeni rezultati studije koja je u funkciji vremena ispitivala kako na verovatnoću rupture AAA pored njenog dijametara utiču dijastolni arterijski pritisak i hronična opstruktivna bolest pluća. Dokazano je da od incijalno izmerenog aneurizmatskog dijametara, veći prediktivni značaj ima postojanje svih faktora rizika zajedno. To znači da mogu rupturirati i manje aneurizme ukoliko bolesnik ima prisutnu hroničnu opstruktivnu bolest pluća i udruženu arterijsku hipertenziju¹⁷⁷. Posle desetak godina „*The United Kingdom Small Aneurysm Trial*“^{178,179}, studija je pokazala da je godišnji rizik od rupture kod AAA prečnika do 4 cm manji od 0.3%; kod AAA prečnika 4 do 5.5cm 1.0%;^{178,179}. Pored toga se pokazalo da iako je AAA ređa kod osoba ženskog pola, verovatnoća rupture kod njih je tri puta

veća, čak iako je prečnik aneurizme manji od 5 cm. Ruptura se takođe češće javlja, bez obzira na prečnik, kod pušača, hipertoničara i osoba sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća¹⁷⁷⁻⁹.

Sa druge strane malo je savremenih studija koje su pratile prirodni tok bolesti kod većih aneurizmi, preko 5.5cm. Većina tih aneurizmi bude tretirana nekom od metoda što ometa izvođenje ovakvih studija. Nekoliko studija su u poslednjih 20 godina pratile i ovu grupu bolesnika.

Prva je VA Cooperative study, koja je selektovala bolesnike sa većom aneurizmom koji nisu kandidati za hirurško lečenje iz različitih razloga. Ovi pacijenti su praćeni do pet godina¹⁸⁰, srednje 1.52. Drugi nedostatak studija koje ispituju prirodni tok bolesti jeste način potvrde da je do rupture došlo. Pomenuta studija Lederle i saradnika je registrovane rupture delila na definitivne (potvrđene autopsijom, kompjuterizovanom tomografijom ili intraoperativnim nalazom), verovatne (smrtni slučajevi sa kliničkom slikom koja odgovara rupturi ili kod bolesnika operisanih zbog simptomatske lezije) i možda rupture (u slučaju iznenadne smrti). Konačno ova studija je pokazala da je učestalost rupture aneurizmi abdominalne aorte veće od 5.5cm u prečniku značajno veća (9.9%) nego što je učestalost rupture u manjih aneurizmi kako je pokazano u studijama ADAM i UKSAT. Međutim autori su se ogradili da se ove studije ne mogu porediti jer je VA Cooperative studija uključila visoko rizične, odnosno bolesnije, pacijente, dok su UKSAT i ADAM pratili pacijente koji su se mogli podvrgnuti hirurškom lečenju. Da učestalost rupture nije ista između rizičnijih, bolesnijih, i onih manje rizičnih potvrđuje Kingston studija kao i sporedni podaci iz UKSAT studije gde je učestalost rupture bila veća kod pacijenata koji nisu randomizovani (jer nisu bili pogodni za hirurško lečenje zbog komorbiditeta)^{179, 181}. Zanimljivo je da je, u VA Cooperative studiji, učestalost rupture gledajući prema početnom dijametri bila slična između grupa 5.5-5.9cm i 6-6.9cm, dok je učestalost rupture bila značajno veća kod aneurizmi većih od 7cm. Međutim kada su autori računali učestalost rupture prema postignutom dijametri nije bilo razlike između grupa 5.5-5.9cm, 6.5-6.9cm i 7-7.9cm. Značajno veća stopa rupture je zabeležena u grupi sa dijametrom većim od 8cm, dok aneurizme postignutog dijametra 6-6.4 nisu rupturirale tokom praćenja.

Još jedna studija koja je pokazala učestalost rupture kod netretiranih bolesnika je EVAR 2 studija, kojom su poređeni rezultati EVAR metode sa konzervativnim merama kod visoko rizičnih bolesnika. Ovom studijom pokazana je učestalost rupture od 9% kod pacijenata sa srednjim dijametrom od 6.3cm. Što je slično predhodno pomenutoj studiji.

Poslednja studija koja je ispitivala učestalost rupture kod netretiranih bolesnika objavljena je krajem 2016 godine^{182,183}. Scott i saradnici su pratili bolesnike kojima je tretman AAA bio odložen ili koji nisu operisani uopšte zbog visokog rizika. Od 138 bolesnika koji su praćeni u proseku 27 meseci 52% je umrlo od rupture. Ovaj parameter u svom komentaru na ovaj rad A.L Lindahal komentariše kao mali procenat iako period praćenja nije tako dugačak. Ipak činjenica je da autori ove studije navode da je rizik od rupture aneurizmi manjih od 7cm oko 5%. Uzrok smrti

je bila ruptura kod 32% bolesnika sa AAA dijametra 5.5-5.9%, kod 46% onih sa AAA dijametra 6-6.9 I čak 71% kod onih dijametra preko 7cm. Autori na kraju zaključuju da pacijenti sa AAA manjom od 7cm imaju vremena da poprave svoje komorbiditet kada je to moguće¹⁸².

1.11.2.2 Porast dijametra kao faktor rizika za nastanak rupture

Porast dijametra aneurizme je klinički momenat koji uvek zabrine doktora ali još više pacijenta koji za porast proglasi i razliku između dva nezavisna pregleda učinjena u periodu manjem od mesec dana. To je donekle i ilustracija kako taj pojam promene dijametra može biti relativan. Međutim kako je proces nastanka aneurizme odnosno njene rupture dinamičan proces u kome mora doći do postepenog porasta (samo zavisi u kom period aneurizmu posmatramo) onda se ni parameter porasta ne sme zanemariti. Različite studije su pokazale sličnu stopu porasta aneurizme sličnog dijametra (4-5.5 cm 0.3-0.7cm/godišnje, za aneurizme manje od 4cm, 0.11cm/godišnje). Porast aneurizmskog dijametra je manji kod dijabetičara i pacijenata sa perifernom okluzivnom bolesti, dok je povećan kod pušača, i starijih osoba. Najvažniji faktor koji utiče na porast aneurizme navodi se da je sam početni dijametar. Na porast aneurizme utiči globalni parametri kao što su pušenje, pol, inflamacija, ali i lokalni kao što su debljina tromba, napon u zidu ili sam dijametar na određenom preseku¹¹⁸. Ono što još nije poznato odnosi se na sam odnos između ubzanog rasta i kvaliteta samo zida, odnosno da li ubrzan rast utiče na smanjenje snage zida.

1.11.2.3 Rizik od rupture kod malih aneurizmi

Meta analiza iz 2012 godine obradila je podatke na preko 15 000 bolesnika i analizirala rizik od rupture kao i rizik od povećanog rasta malih aneurizmi¹⁸⁴. Kada je u pitanju porast dijametra aneurizme ova meta analiza je pokazala da pol nema uticaja na ovaj parameter pogoršanja, dok su osobe ženskog pola znatno češće doživljavale rupturu male aneurizme od muškaraca, čak četiri puta. Pored pola značajan uticaj na razvoj aneurizmske bolesti, porast aneurizme, odnosno njene najteže komplikacije, rupturu, ima pušenje. Navedena meta analiza je to potvrdila kako kad je u pitanju porast tako i kad je u pitanju nastanak rupturu male aneurizme. Konzumiranje duvana povećava rizik od rupturu male aneurizme za dva puta. Postoje neslaganja kada su u pitanju bivši pušači jer je u različitim studijama ovaj parameter različito indentifikovan po pitanju godina pušenja, proteklog vremena bez duvana itd. Nasuprot pušenju šećerna bolest se pokazala kao protektivni faktor kako po pitanju porasta male aneurizme tako i po pitanju njene rupturu. Rezultate vezane za pušenje i šećernu bolest bi trebalo iskoristiti pri razmatranju učestalosti praćenja malih aneurizmi. Logično je i da hipertenzija bude povezana sa rizikom od ruture i to je ova meta analiza pokazala, dajući prednost srednjem pritisku a ne sistolnom. Moderna antihipertenzivna terapija i bolja kontrola pritiska mogle bi biti jedan od razloga smanjenja učestalosti rupturu. Sličan efekat ima i životna dob. Iako utiču na učestalost rupturu malih aneurizmi, hipertenzija, pol i životna dob nema uticaja na porast aneurizmi što je zanimljivo.

I pored dostupnih vodiča dobre kliničke prakse u kojima se ne savetuje tretman malih aneurizmi shodno rezultatima randomiziranih studija, klinička, hirurška praksa je drugačija. Značajnom broju bolesnika sa malom aneurizmom nudi se tretman ali sa druge strane se ne uzimaju u obzir podaci iz studija koje se bave rizikom rupture ili porasta malih aneurizmi već se indikacija prilagođavaju bolesniku, anatomiji, procedure itd¹⁸⁵.

1.11.2.4 Zašto nam trebaju precizne procene rizika od rupture?

Kriterijum najvećeg dijametra kao osnovnog parametra rizika od rupture AAA je postavljen pre više od dvadeset godina kada čak ni metode za procenu dijametra nisu bile toliko precizne. Ovako globalni parametar kao što je maksimalni dijametar, ne može precizno predstavljati jedan tako lokalni proces kao što je ruptura. Isto tako praćenje samo najvećeg dijametra propušta porast dijametra u nekoj drugoj zoni brzog rasta koja može dovesti do rupture. Primeri iz svakodnevne kliničke prakse nam pokazuju da ipak srećemo AAA sa znatno manjim dijametrom koje su rupturirale. Ovakva iskustva potvrđena su i nekim publikovanim autopsijskim studijama^{24,25}, te se nameće logično pitanje da li se onda nekim bolesnicima sa AAA manjom od 55 mm hirurško lečenje nudi isuviše kasno, dok se nekim bolesnicima sa AAA dijametra već od 55 mm hirurško lečenje nudi isuviše rano i da li se oni onda izlažu nepotrebnom riziku? U tom slučaju postojeći kriterijumi za procenu rupture nisu dovoljno precizni i ne možemo se na njih u potpunosti osloniti. Postoji potreba za novom metodom procene rizika od rupture AAA koja će se bazirati na individualnom pristupu bolesniku, što je u suprotnosti sa postojećim gde jedan kriterijum odgovara svim bolesnicima („one size fits all“).

Procena rizika od rupture je važna prilikom odluke o podvrgavanju bolesnika jednoj relativno rizičnoj ali i skupoj proceduri posebno imajući u vidu činjenicu da se karakteristike bolesnika sa AAA menjaju u smislu sve češćeg opterećenja raznim komorbidnim stanjima u uznapredovaloj životnoj dobi. Sve su to razlozi koji ukazuju da je potrebna preciznija procena rizika od rupture AAA.

Individualna procena rizika od rupture AAA bi zahtevala da se momenat rupture posmatra kao momenat kada pritisak sila koje deluju na zid aorte nadvlada snagu njenog zida da se ovim silama odupre. Zbog toga je potrebno detaljnije ispitati biomehaničke sile koje deluju na zid aorte sa jedne strane i faktore koji na njih utiču, a sa druge strane je potrebno detaljnije ispitati snagu zida aorte da se ovim silama odupre i faktore koji utiču na snagu zida uključujući same sile napona kao i degradabilne biohemijske procese koji imaju ulogu i u samom nastanku aneurizme i koji deluju na zid aorte umanjujući njegovu snagu. Uz to moramo imati direktne ili indirektne parametre koji nam u svakodnevnom radu mogu jednostavno ukazati na napon u zidu i na snagu zida svakog bolesnika posebno. Tek onda možemo rizik od rupture razmatrati individualno.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja su:

- da definiše anatomske i morfološke osobine aorte koji utiču na najveći napon u aneurizmi abdominalne aorte
- da odredi faktore koji utiču na jačinu zida aneurizme abdominalne aorte (životna dob, pol, demografske karakteristike, komorbiditet, debljina i konfiguracija intraluminalnog tromba, debljina aneurizmatškog zida, napon u zidu, anatomske i hemodinamske karakteristike)
- da odredi odnos između serumske koncentracije MMP – 9 i snage aneurizmatškog zida i njihovu ulogu u predikciji rupture
- da odredi nivo volumen intraluminalnog tromba kod rupturiranih (ili simptomatskih) i asimptomatskih bolesnika i odnos sa jačinom zida aneurizme
- da odredi mehaničku ulogu intraluminalnog tromba u prevenciji ili nastanku rupture aneurizme abdominalne aorte
- da odredi odnos između najvećeg napona, jačine zida i volumena intraluminalnog tromba kod asimptomatskih i rupturiranih (ili simptomatskih) aneurizmi abdominalne aorte
- da uporedi moć predikcije rupture između ovih parametara (napon u zidu, snaga zida i biohemijska aktivnost sa ranije već poznatim faktorima rizika za nastanak rupture (dijametar, životna dob, pol, hronična opstruktivna bolest pluća, hipertenzija, konzumiranje duvana)

3. MATERIJAL I METODE

Prospektivna studija je obuhvatila 288 bolesnika sa aneurizmom abdominalne aorte koji su ispitivani ili operisani na Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju KCS u periodu od januara 2012 do decembra 2015 godine. Veličina uzorka je određena na osnovu algoritma za veličinu uzorka^{39,40,41}. Etički komitet Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beograd je odobrio istraživanje a pacijenti su i zvanično uključeni u studiju po davanju pismenog pristanka za to.

3.1. UKLJUČUJUĆI I ISKLJUČUJUĆI KRITERIJUMI

Kriterijumi za uključivanje u studiju:

- Bolesnici sa aneurizmatском dilatacijom infrarenalnog dela abdominalne aorte većom od 40mm verifikovanom ultrasonografski i multislajsnom kompjuterizovanom tomografijom
- Pismeni pristanak pacijenta za učešće u studiji

Kriterijumi za isključivanje iz studije:

- Bolesnici mlađi od 50 godina, sa suspetknom slabosti vezivnog tkiva
- Bolesnici sa traumatskom ili infektivnom aneurizmom abdominalne aorte
- Bolesnici sa već operisanom aneurizmom abdominalne aorte
- Bolesnici na oralnoj antikoagulantnoj terapiji ili na terapiji tetraciklinima
- Bolesnici sa aktivnim malignim oboljenjem

Podaci o bolesnicima koji su ispunili uključujuće kriterijume i nisu imali isključujućih kriterijuma su prospektivno prikupljeni. Demografski podaci su prikupljeni lično od bolesnika ili iz medicinske dokumentacije, biomehanička analiza aneurizme abdominalne aorte je vršena na osnovu MSCT pregleda koji je učinjen u ustanovi u kojoj je izvođeno istraživanje ili na osnovu pregleda učinjenog u drugoj ustanovi a koji nije stariji od 6 meseci. Kod operisanih bolesnika tokom operacije je uziman segment tkiva aneurizme sa prednjeg zida, te čuvan na temperaturi od 4° C, i unutar 24h analiziran testom za procenu snage tkiva. Preoperativno bolesnicima je uzeto 4ml sveže krvi iz koje je određena vrednost nivoa MMP9.

3.2. POSMATRANI PARAMETRI

Pre operacije beleže se *demografske i kliničke karakteristike* bolesnika (godine, pol, telesne karakteristike kao što su visina, težina i indeks telesne mase (BMI), zatim prisustvo hipertenzije, srčanih oboljenja, hronične obstruktivne bolesti pluća, šećerne bolesti, bubrežne insuficijencije, prisustva aneurizme na drugim lokalizacijama, karotidne odnosno periferne okluzivne bolesti kao i životne navike konzumiranja duvana i alkohola).

Takođe se beleži ishod aneurizmske bolesti (asimptomatska, simptomtska, rupturirana). *Asimptomatskom aneurizmom* abdominalne aorte je smatrana ona koja nije davala nikakvih simptoma u poslednjih 6 meseci ili nije bila udružena sa simptomima koji bi se mogli povezati sa njom – odnosno dokazan je drugi razlog bolovima (oboljenja žučne kese, bubrega, uretera, lumbosakralne kičme). *Simptomatskom aneurizmom* smatrana je ona kod koje nije bilo znakova rupturiranja na MSCT pregledu a koja je bila udružena tipičnim bolovima (bol u trbuhu, leđima, preponi, slabinskom delu) koji su počeli u poslednjih mesec dana, koji su bili uzrok prijema u bolnicu i razlog za operativno lečenje a nisu se mogli objasniti drugim oboljenjima. *Rupturiranom aneurizmom* je smatrana ona koja je bila udružena sa MSCT nalazom rupturiranja (periaortni hematoma) uz odsustvo drugog oboljenja koje bi moglo uzrokovati ovakav nalaz dok su kliničkom slikom dominirali tipični bolovi (bol u trbuhu, leđima, preponi, slabinskom delu).

Iz uzetog uzorka aneurizmskog tkiva beleže se vrednosti *debljine intraluminalnog tromba, zida aorte i stepen njegove snage* merenjem pomoću „buble inflated testa“.

3.2.1. Analiza MSCT pregleda aneurizme abdominalne aorte

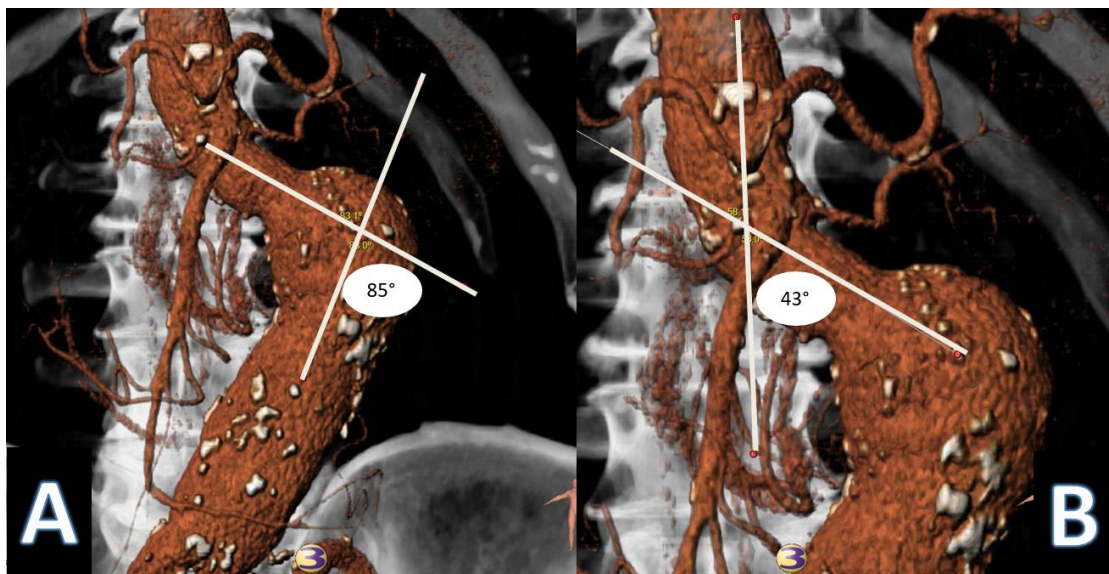
Snimci MSCT pregleda analizirani su prvo programom za analizu krvnih sudova, 3D Surgery, Triemnsio®, USA. Ova analiza obuhvatala je kreiranje centralne linije kroz aortu i ilijačne arterije a nakon toga mere osnovnih anatomskih karakteristika.

Anatomske karakteristike. Angulacije aorte i ilijačnih arterija su određivane shodno predlogu grčkih autora koji savetuju da se stepen angulacije odnosno asimetrije može iskazati kroz Indeks oblika („shape index“) – ¹⁸⁶. Ovaj parametar se određuje tako što se na aksijalnim preseccima meri odnos između anteroposteriornog i laterolateralnog prečnika: $SI = D_{AP} / D_{LL}$, kao što je prikazano na slici. Tokom ovog istraživanja meren je SI na vratu aneurizme, telu i na ilijačnim arterijama. Takođe računata je dužina vrata aneurizme (u mm), kao i najveći dijametar u nivou vrata odnosno aneurizmskog proširenja. Takođe merene su vrednosti prohodnog lumena ali i proširenja ilijačnih arterija.



Slika 17. Na slici je prikazan nivo vrata aneurizme i izmerena dva dijametra, poporečni i uzdužni. “Shape index”, SI je dobijen količnikom manjeg i većeg dijametra. U ovom slučaju $SI=23.5/40.1$; $SI=0.58$

Angulacija je takođe računata merenjem ugla između suprarenalne aorte i vrata aneurizme kao i između vrata aneurizme i njenog tela, kao što je prikazano na slici 18.



Slika 18. A. Merenje angulacije između vrata aneurizme i osovine same aneurizme. B. Merenje angulacije između suprarenalne aorte i osovine vrata aneurizme

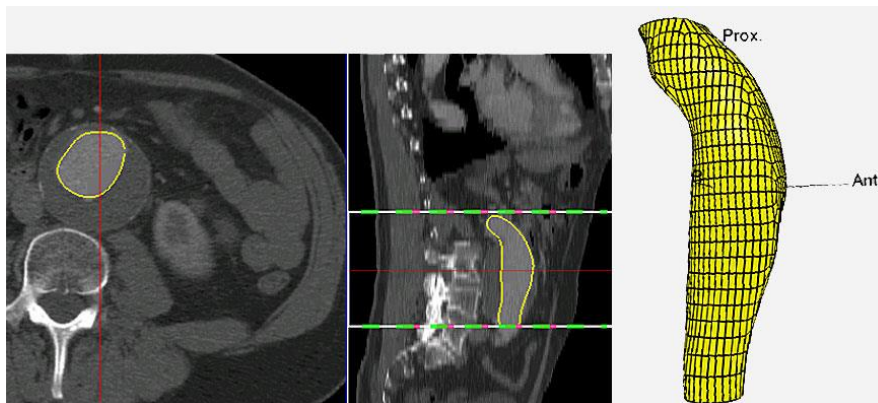
Odnos dotoka i odtoka („inflow/outflow“ ratio). Izračunavanjem količnika između dijametra dovodnog krvnog suda (suprarenalna aorta) i odvodnog krvnog suda (zbir prečnika lumena obe ilijačne arterije) dobijen je odnos između veličine lumena koji dovodi i koji odvodi krv iz aorte.

Morfološka analiza podrazumevala je merenje volumena čitavog segmenta aorte između renalnih arterija i ilijačnih arterija. Osim volumena čitavog suda, računat je još volumen

i dijametar lumena, odnosno intraluminalnog tromba. Kako bi se vrednosti ILT mogle uvrstiti u računanje ostalih parametara te je zapremina tromba relativno prikazana kao odnos između totalne zapremine i zapremine tromba. Ovakvim računanjem su izbegnuti nesporednosti u vezi sa različitim načinom merenja. Zapremina je računata automatski a izražena u kubnim milimetrima. Takođe merena je najveća debljina tromba odnosno debljina tromba na mestu rupture (u slučaju rupture), na mestu uzimanja tkiva (ukoliko je korišćeno tkivo za ispitivanje) kao i na mestu PWS.

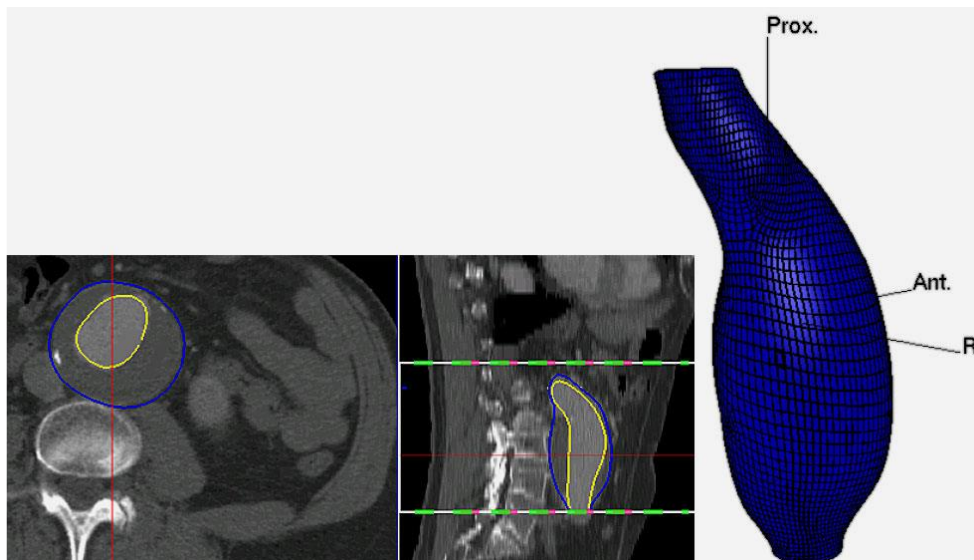
3.2.2. Biomehanička analiza.

Napon u zidu. Snimak MSCT pregleda je zatim analiziran uz pomoć kompjuterskog programa „A4Clinics“, kompanije Vascops®, Švedska koji koristi metod konačnih elementa. Kompjuterska analiza izračunavanja najvećeg napona u zidu aneurizme podrazumeva nekoliko polu-automatskih kompjuterskih koraka. Nakon učitavanja „DICOM“ slika učinjenog MSCT pregleda aorte u program „A4Clinics“, izabira se regija od interesa (infrarenalni deo aorte), a zatim program automatski određuje granicu lumena, kao što je prikazano na slici .



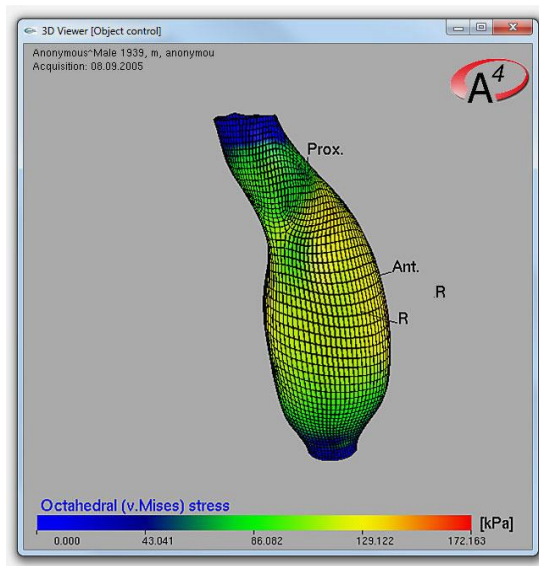
Slika 19. Poprečni i uzdužni presek infrarenalne aorte sa obeleženim prohodnim lumenom (levo i sredina). Trodimanzionalni prikaz izolovanog lumena (desno).

Zatim u sledećem koraku program određuje spoljnu granicu aortnog zida. Kako je ovaj korak automatski nije uvek dovoljno precizan te je ostavljena mogućnost da se ova granica manuelno koriguje. Nakon toga sledeći korak je kreiranje mreže konačnih elemenata („*finite element mesh*“), kao što je prikazano na slici .



Slika 20. Definisane spoljašnje konture zida aorte (levo i sredina) i kreiranje mreže konačnih elemenata („*finite element mesh*“)

Sledeći korak je strukturna analiza kreirane mreže i određivanje veličine napona u svakom delu kreirane mreže. Na taj način omogućava se definisanje lokalizacije najvećeg napona i dijamer aorte te parijetalnog tromba u nivou najvećeg napona. Strukturnom analizom završava se kompjuterska analiza napona u zidu aorte. Slika .



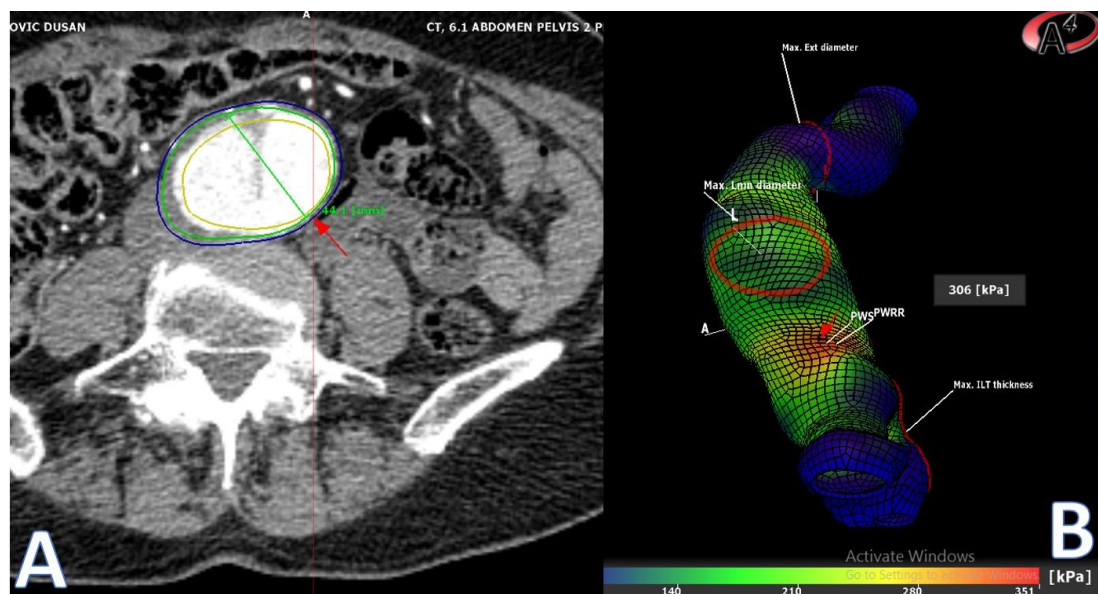
Slika 21. Strukturna analiza mreže konačnih elemenata i određivanje lokalizacije najvećeg napona

najvećeg napona te izražena u vrednostima ugla (računajući da pun krug aneurizme ima 360° a da je nulti stepen na sredini prednjeg zida). Takođe je beležena lokalizacija PWS-a u odnosu na vrat odnosno telo aneurizme, uz dodatno diferenciranje segmenta aorte nazvanog „rame“ („*shoulder*“ u anglosaksonskoj literaturi) segment između vrata i aneurizme koji je

Nakon strukturne analize dobijaju se raspodele vrednosti napona u zidu aneurizme. Ove vrednosti su izražene kao najveći napon („*peak wall stress*“ - PWS), kao srednji napon („*mean wall stress*“ - MWS), odnosno kao najveći indeks rizika od rupture („*peak wall rupture risk index*“ - PWRR) i kao dijamer ekvivalentan riziku od rupture („*Rupture Risk Equivallent Diameter*“ - RRED).

PWS je vrednost najvećeg napona. Njegovu vrednost automatski daje softver. Uz nominalne vrednosti softver ilustruje i lokalizaciju najvećeg napona. Osim vrednosti ovim istraživanjem je beležena i lokalizacija

obično anguliran. Na mestu gde je određen PWS meren je i dijametar aorte odnosno parijetalnog tromba. Kao što je prikazano na slici.



Slika 22. A. Prikazan je poprečni presek u nivou lokalizacije PWS-a. Uočeva se izmeren dijametar aorte a crvenom strelicom je tačno obeleženo mesto najvećeg napona PWS-a. **B.** Prikazana je raspodela napona u zidu aneurizme abdominalne aorte a lokalizacija obeležena crvenom bojom kao i crvenom strelicom je mesto najvećeg napona. Pritiskom na mesto najvećeg napona na slici B dobijen je presek prikazan na slici A, tako da crvena strelica na slici A odgovara onoj na slici B.

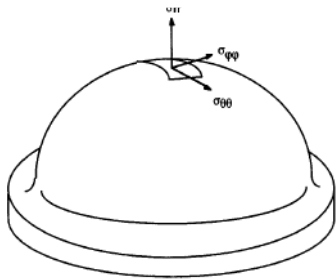
RRED je vrednost koju automatski izračunava softver poredeći vrednosti PWS i PWRR indeksa sa istim vrednostima i rizikom od rupture prosečne aneurizme. Na taj način se rizik od rupture određene aneurizme prikazuje kroz vrednost njenog RRED. Na primer, AAA ima dijametar 58mm ali je njen RRED 43mm, te joj je rizik od pucanja znatno manji. Da bi relativizovao ovaj rezultat računat je odnos između RRED i dijametra dobijenog merenjem kroz centralnu liniju. Razliku između ova dva dijametra prikazana je u smislu da li je pozitivna ili negativna, odnosno osim nominalne razlike računata je i procentualna razlika između ova dva dijametra.

Snaga zida. Intraoperativno su uzeti uzorci zida aneurizmatičke kese u cilju ispitivanja snage zida. Uzorak zida veličine 3x3cm je uzet sa prednjeg zida aneurizmatičke kese nakon njenog otvaranja tokom hirurškog lečenja. Ovaj uzorak je zatim čuvan na 4° C te u roku od 24h analiziran pomoću sistema softvera i hardvera za eksperimentalno određivanje karakteristika krvnih sudova, što podrazumeva upotrebu „Bubble inflation“ testa koji je razvijen na projektu III41007 „Primena biomedicinskog inženjeringa u prekliničkoj i kliničkoj praksi“ a shodno ranijoj publikaciji Marra i saradnika.¹⁸⁷

3.2.3. "Bubble Inflation" test

Postoji sve veće interesovanje za određivanje biomehaničkih karakteristika tkiva krvnih sudova. Naduvavanje kružne membrane nekog uzorka u cilju određivanja njegovih mehaničkih parametara je tehnika koja se u inženjerskoj i naučnoj praksi koristi praktično još od 1944 godine kada je korišćena za određivanje karakteristika kaučuka za izradu elastičnih guma, a kao radni fluid se koristio vazduh pod pritiskom³⁸. Ova metoda je godinama usavršavana kako u pogledu same tehnike tako i po pitanju teorije i matematičkog formalizma koji ju je pratio tako da je ona i danas popularna a veliki značaj na njenoj većoj primeni je imao razvoj i unapređenje metoda digitalne obrade slike.

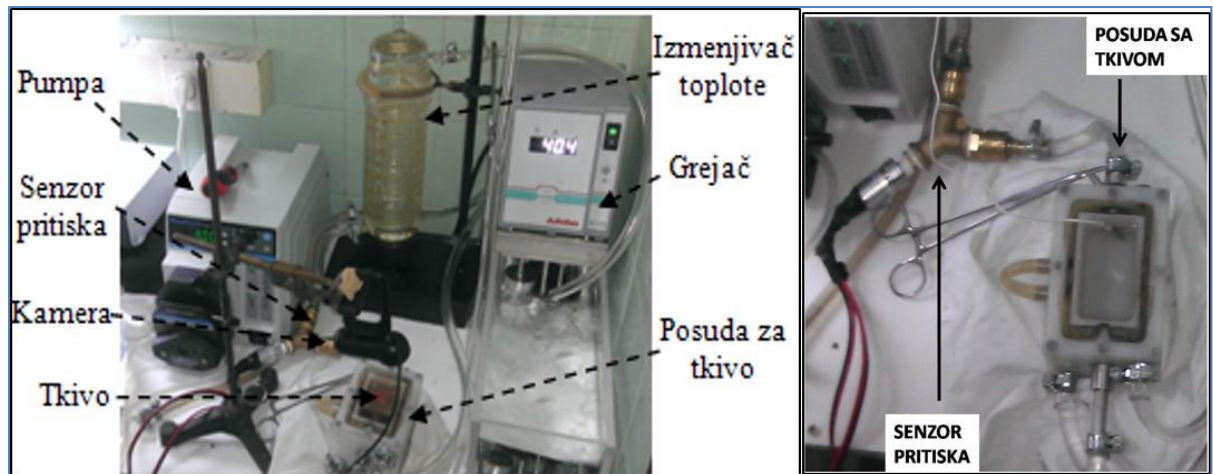
Komad materijala kružnog poprečnog preseka je na krajevima pričvršćen dok se pod uticajem pritiska fluida i elastičnosti materijala formira sferna struktura kao na slici.



Slika 23. Shematski prikaz „bubble inflation“ metode naprežanja.. Preuzeto iz A:Marra i saradnici

Opis sistema projektovanog za potrebe eksperimenta. U cilju određivanja biomehaničkih parametara tkiva krvnog suda „Bubble Inflation“ metodom, projektovan je sistem sačinjen od pumpe, grejača, izmenjivača toplote, senzora pritiska, posude sa tkivom, kamere i upravljačke jedinice. Na slici je prikazan izgled čitavog sistema projektovanog za potrebe eksperimenta¹⁸⁸.

Posuda sa tkivom se sastoji iz plastične konstrukcije kroz koju prolazi završni deo sistema sudova kojim se Krebs Ringerov rastvor pumpa iz menzure do tkiva. Nakon što izađe iz posude sa tkivom ovaj sistem sudova ima izlazni ventil koje se može zatvoriti i na taj način pravljenjem otpora povećati pritisak u sistemu koji se prenosi na tkivo. U posudi sa tkivom se nalazi metalna „sandwich“ konstrukcija u koju se stavlja obrađeno tkivo između dve pločice. Donja pločica je spojena sa sistemom sudova i kroz nju prolazi završni deo ovog sistema. Ova pločica ima ulazni i izlazni otvor kroz koji prolazi rastvor, ali ima i jedan manji otvor na gornjoj površini kroz koji rastvor izlazi kada se ventilom zatvori izlaz iz pločice. Iznad tog trećeg otvora nalazi se fiksirano tkivo koje se tom prilikom izlaže pritisku.

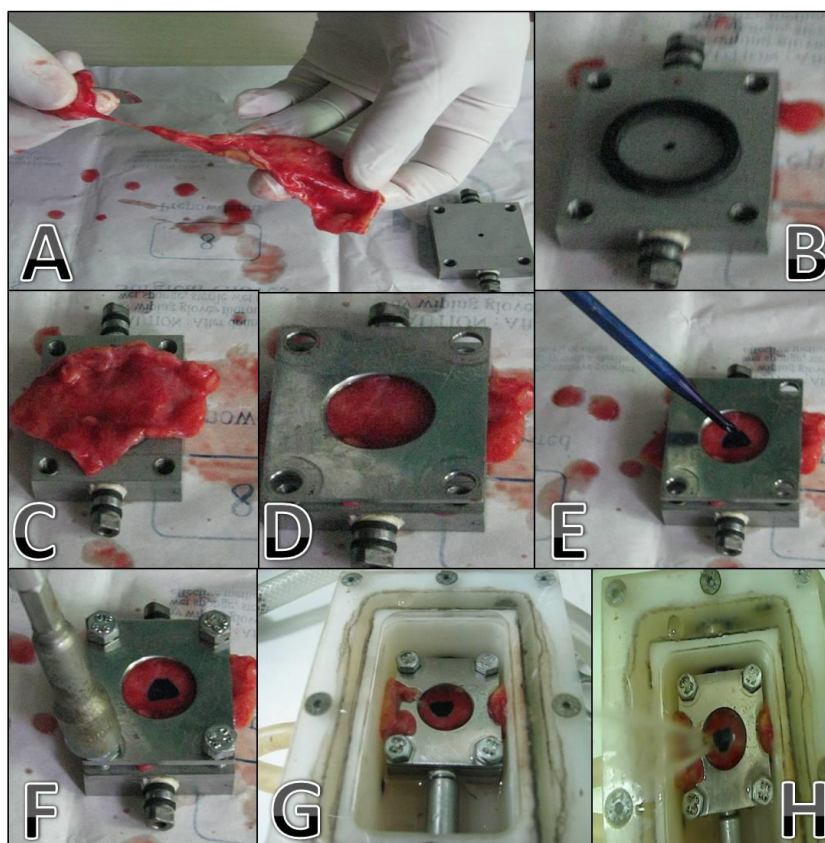


Slika 24. Slika. Izgled sistema projektovanog za potrebe eksperimenta: **Levo.** Čitav sistem sa pumpom, izmenjivačem toplote, grejačem i kamerom. **Desno.** Uvećano prikazana posuda u kojoj se nalazi tkivo i kanal do senzora pritiska.



Slika 25. Prikaz pločice koja se stavlja u posudu sa tkivom i u kojoj se nalazi tkivo

Iznad ove pločice se nalazi kamera koja kontinuirano snima tkivo sa gornje strane. Kako je gornja površina tkiva obeležena bojom, deformacija tkiva će se manifestovati kao deformacija plavog kruga na gornjoj površini tkiva. Pomeranje tačaka ovog kruga znači ujedno i deformaciju tkiva.



Slika 26. Proces pripreme tkiva koje se uzima sa prednjeg zida aneurizme abdominalne aorte tako što se intraoperativno iseče, nakon odvojanja masnog tkiva sa spoljne strane i parijetalnog tromba sa unutrašnje (A) tkivo se iseče tako da po svom prečniku bude veće od gumice koja se stavi na donju pločicu (B), tako da kada se tkivo stavi preko gumice (C), preko tkiva se stavi gornja pločica (D), centralni deo tkiva se obeleži mastilom (E), a gornja pločica pričvrsti zavrtnjima (F). Tkivo se zaim stavi u posudu za tkivo (G) i izlaže visokom pritisku do samog pucanja i postizanja maksimalne vrednosti od 2.5 bara.

Pumpa, grejač, izmenjivač toplote i senzor pritiska predstavljaju deo sistema koji omogućava podešavanje i određivanje trenutne vrednosti pritiska Krebs Ringerovog rastvora kojim se deluje na tkivo krvnog suda i obezbeđuje odgovarajuća temperaturu u rastvoru. Naime, pomoću pumpe se iz menzure ispumpava Krebs-Ringerov rastvor (25 mM NaCl, 2.5 mM KCl, 1.25 mM NaH₂PO₄, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 25 mM NaHCO₃, 25 mM glucose), koji prolazi kroz izmenjivač toplote gde se ugrije do 37 a zatim deluje na tkivo. Grejač služi za zagrevanje destilovane vode u cilju podešavanja temperature Krebs Rignerovog rastvora na vrednost od 37°C, bez njihovog fizičkog mešanja, pošto zagrevanje samog rastvora u grejaču nije dozvoljeno da ne bi došlo do hemijskih reakcija koje bi izmenile sastav rastvora. Iz izmenjivača toplote rastvor se dalje kreće ka posudi za tkivo gde se ovaj sistem slepo završava što izaziva pritisak rastvora na samo tkivo, a pritisak se povećava sa povećanjem rada pumpe. Senzor pritiska koji se nalazi odmah ispred posude sa tkivom registruje vrednost pritiska koju automatski pokazuje na ekranu priključenog računara. Na taj način se tokom izvođenja

eksperimenta vrši kontinuirano podešavanje pritiska rastvora. Ovaj senzor se napaja sa naponom 12-36 VDC, a na izlazu daje struju 4-20 mA, koja odražava promenu pritiska fiziološkog rastvora.

Kamera, koja ima za zadatak praćenje deformacije tkiva krvnog suda pri povišavanju pritiska fiziološkog rastvora kojim se deluje na tkivo, ima frekvenciju odabiranja od 1fps (frames per second), i daje slike rezolucije 1000x1000 piksela i 96 dpi (dots per inch).

Upravljačka jedinica ima ulogu sinhronizacije rada čitavog sistema, kao i omogućavanje komunikacije sa računarem putem USB interfejsa u cilju iscrtavanja grafika promene pritiska rastvora u realnom vremenu i prikaza slika sa izlaza kamere. Uzimajući u obzir opisane funkcionalnosti u svrhu izvođenja ovog eksperimenta projektovan je hardverski deo upravljačke jedinice.

Znači, računar komunicira sa sistemom putem USB interfejsa. Na računaru se nalazi aplikacija koja prikuplja podatke o promeni pritiska u sistemu i na osnovu njih iscrtava grafik u realnom vremenu i prikazuje slike koje preuzima od kamere. Ona, takođe, pravi i tekstualni fajl u koji upisuje podatke o izmerenom pritisku, kao i folder u kome čuva sve slike, tako da se kasnije rezultati detaljno mogu analizirati, a tok eksperimenta reprizirati i više puta ako je potrebno.

3.2.4 Eksperimentalni deo

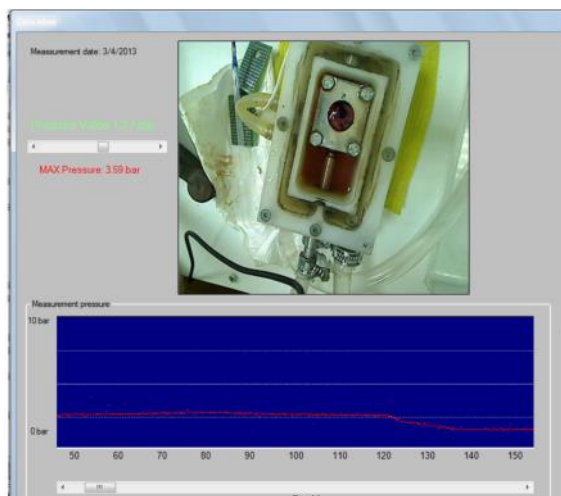
Pre nego što se počne sa izvođenjem eksperimenta potrebno je čitav sistem dovesti u početno stanje. To znači da je potrebno postaviti tkivo krvnog suda u posudu predviđenu za to, tako da ne dođe do curenja fiziološkog rastvora prilikom povišavanja pritiska. Nakon toga je potrebno izbaciti vazduh iz sistema i podesiti temperaturu Krebs-Ringerovog rastvora na 37°C.

Po zagrevanju čitavog sistema na temperaturu od 37°C pripremljeno aneurizmatičko tkivo koje se ispituje se i ubaci u posudu predviđenu za ispitivanje i sistem poveže sa računarem pomoću USB kablova uključuje se pumpa i otpočinje sa izbacivanjem vazduha iz sistema.

Kada se ispune početni uslovi, može se početi sa eksperimentom. Prvo se pokreće aplikacija na računaru, nakon čega se pomoću pumpe postepeno povećava pritisak rastvora kojim se deluje na tkivo i dolazi do njegove deformacije. Za sve to vreme upravljačka jedinica, pomoću senzora pritiska, prati promenu, odnosno porast pritiska u fiziološkom rastvoru, koji deluje na tkivo, iscrtava grafik u realnom vremenu, dok kamera prati postepenu deformaciju tkiva. Na slici 27 možemo videti prozor programa za akviziciju slike i pritiska.

Prikaz promene pritiska u toku eksperimenta prikazan je na grafikonu 1. Pritisak najpre sporo linearno raste dok se ne dostigne maksimalna vrednost a zatim usled pucanja tkiva dolazi

do naglog pada pritiska kada se pumpa zaustavi, a vrednosti pritiska pri kojoj je došlo do pucanja tkiva se bežeži i predstavlja meru snage tkiva koja se zatim analizira.

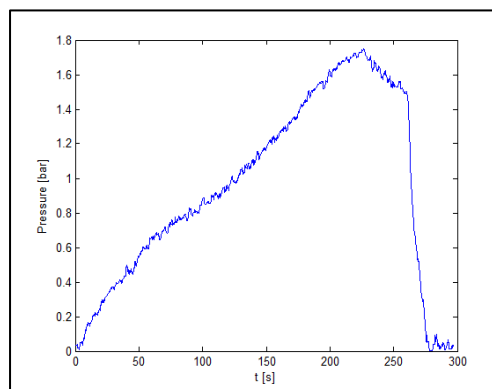


Slika 27. Izgled prozora sa simultanim prikazom slike tkiva i pritiska u realnom vremenu.

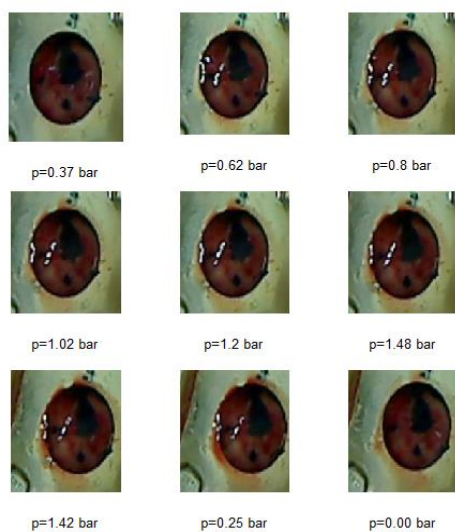
upoređujemo sa vrednostima pritiska pri pucanju drugih uzoraka. Kod onih uzoraka kod kojih nije došlo do pucanja radi se analiza slike da bi se dobila tražena deformacija tkiva tj. poluprečnici krivina tkiva u odnosu na početni položaj. U tom cilju su u programskim paketima SolidWorks i MATLAB generisani geometrijski oblici koji po dimenzijama i obliku odgovaraju uzorku tkiva. Svaki ovakav uzorak ima odgovarajući poluprečnik krivine ispučenog dela a ugao pod kojim se posmatra je jednak uglu kojim kamera u eksperimentu vrši snimanje tkiva. Poluprečnik krivine je variran i vršena je 2D korelacija modela i slike realnog uzorka.

Ukoliko se dostigne pritisak od 2,5 bara i ne dođe do prekida kontinuiteta tkiva, pumpa se zaustavlja a deformacija tkiva se zatim kompjuterski analizira te promena dijametra iscrtanog kruga predstavlja deformaciju tkiva (mm/bar) koja se zatim preko Youngovog modula elastičnosti izražava u N/m^2 kao što je prikazano na slici 28.

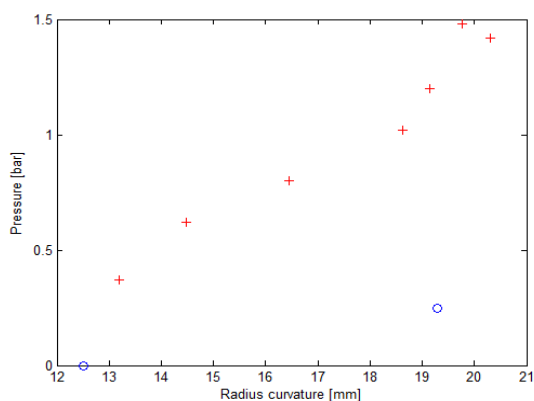
Sledeći korak je obrada dobijenih podataka. Kod uzoraka tkiva kod kojih je tokom izlaganja pritisku došlo do pucanja beležimo vrednost pritiska pri pucanju i



Grafikon 1. Vrednosti pritiska u toku naduvavanja tkiva



Slika 28. Stepen deformacije uzorka tkiva za različite pritiske koji odgovara krivi sa slike



Grafikon 2. Stepen deformacije uzorka u zavisnosti od primenjenog pritiska u slučaju kada se pritisak povećava i smanjuje

Biohemijska analiza. Svakom pacijentu je pre-operativno uzet uzorak periferne krvi iz antekubitalne vene radi određivanja aktivnosti *matriksne metaloproteinaze 9* (MMP 9) u serumu. Za venepunkciju su korišćene plastične vakuum epruvete bez aditiva (*BD Vacutainer® Plastic serum tube*, Becton Dickinson, BD-Plymouth, UK). Uzorci su centrifugirani 30 minuta nakon venepunkcije, po kompletnoj koagulaciji, 15 minuta na 1000g. Izdvojeni serum je alikvotiran i čuvan na -20 °C do analize. Koncentracija MMP9 u serumu je određivana fluorescentnim testom *Fluorokine® E (Human Active MMP-9 Fluorescent Assay*, R&D Systems, MN, USA).

Vrednost poluprečnika za koju je ostvarena najveća korelacija je zapravo tražena vrednost poluprečnika deformacije.

Na grafikonu 2 je prikazana zavisnost primenjenog pritiska i vrednosti deformacije u ovom slučaju poluprečnika krivine tkiva za nekoliko eksperimentalnih tačaka.

3.3 STATISTIČKA ANALIZA

Rezultati su analizirani savremenim statističkim metodama deksriktivne i analitičke statistike uz računarsku podršku i softverski paket SPSS 18.0. Od deksriptivnih metoda korišćeni su: tabeliranje, grafičko prikazivanje, izračunavanje mera centralne tendencije, mera varijabiliteta i relativnih brojeva. Od analitičkih metoda korišćeni su Chi²- test, Studentov t - test, Spirmanov koeficijent korelacije ranga, jednofaktorska parametarska ANOVA, i Vilkoksonov test za vezane uzorke (test ekvivalentnih parova). Svi faktori čiji je uticaj dostigao statističku značajnost na nivou verovatnoće $p < 0.01$ unošeni su u multivarijatnu, regresionu analizu koje će dati ocenu njihove nezavisne prediktivne vrednosti. Nezavisna prediktivna vrednost navedenih faktora biće procenjena kako na celokupnom uzorku tako i u pojedinačnim grupama, a zatim su faktori unošeni u Forwardov model. Statistički značajne su smatrane vrednosti $p < 0.05$.

4. REZULTATI

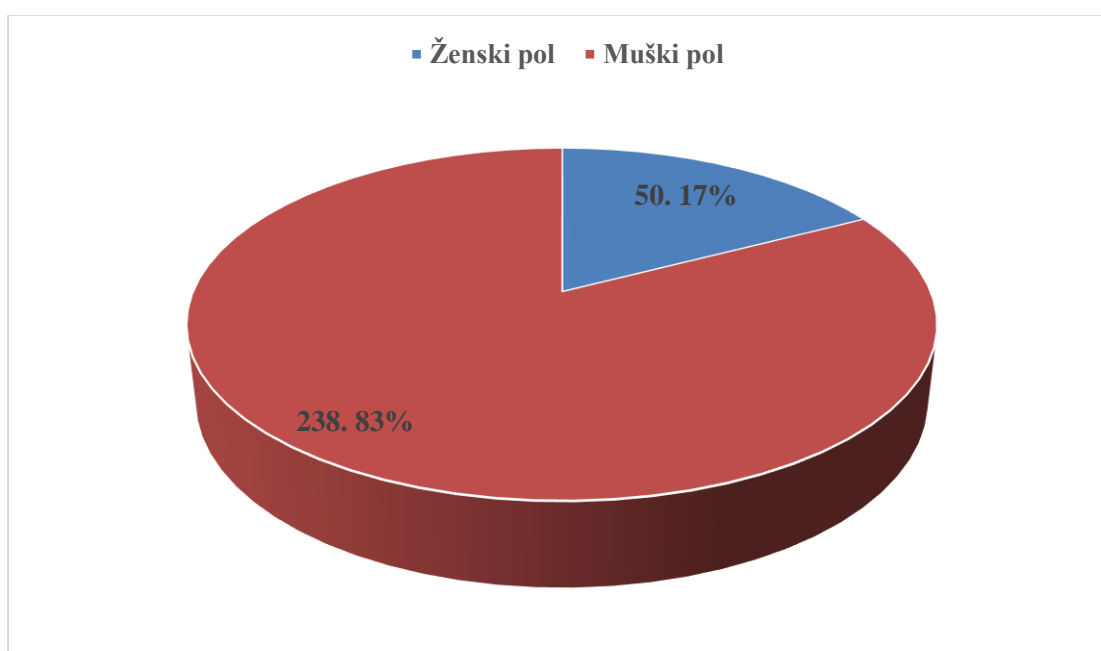
4.1. OPŠTI REZULTATI

4.1.1 Starosna i polna distribucija bolesnika

U ispitivanje je uključeno ukupno 288 bolesnika koji su, u periodu od januara 2013 do decembra 2015 godine, primljeni i operisani na Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije.

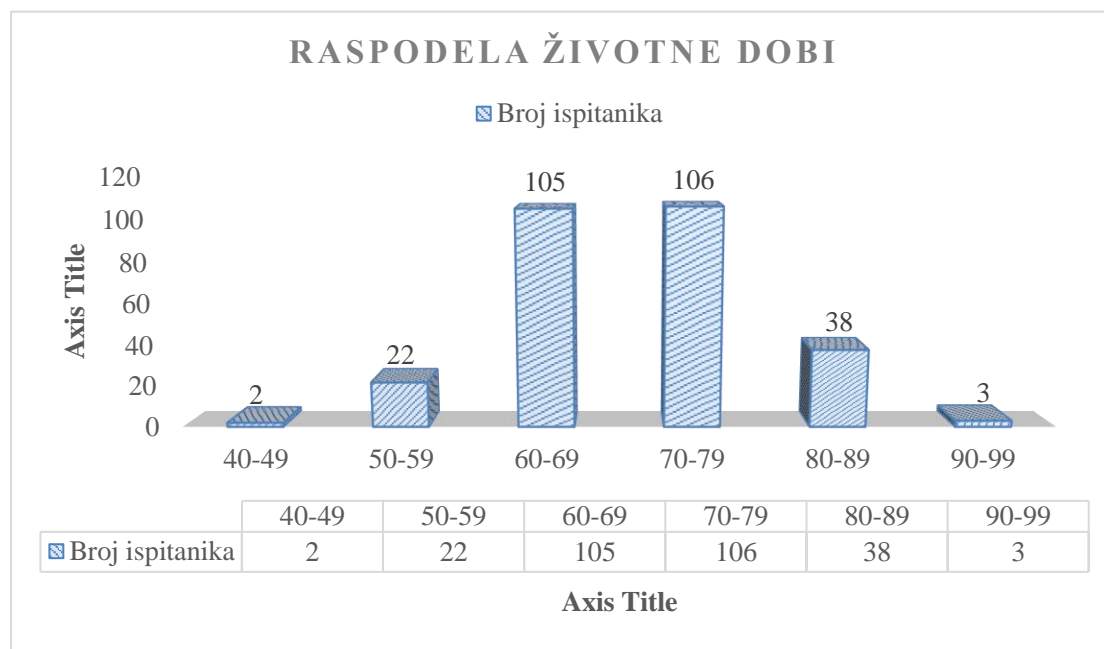
Među ispitanicima je bilo 238 (83%) osoba muškog i 50 (17%) osoba ženskog pola. Raspodela polova među ispitanicima je prikazana na grafikonu 3.

Grafikon 3. Prikaz raspodele svih ispitanika po polovima



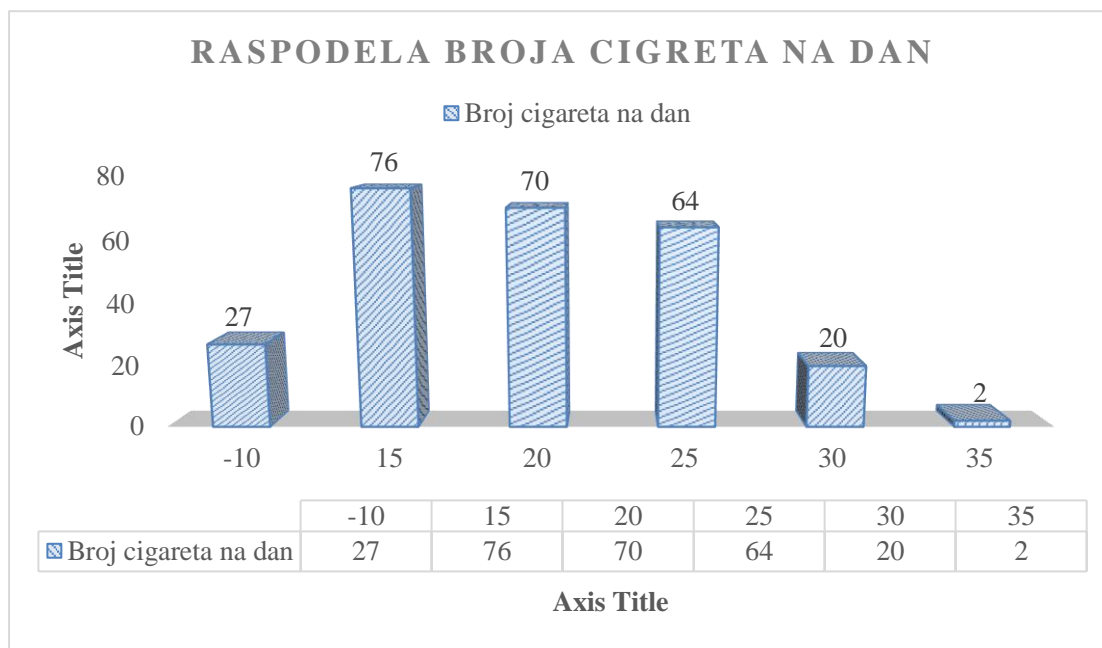
Prosečna starost ispitanika iznosila je 70.59 godina (45-91 godina, SD 8.217). Najveći broj ispitanika je bio u rasponu od 60-80 godina starosti, čak 211 (73.2%). Raspodela životne dobi prikazana je na grafikonu 4.

Grafikon 4. Raspodela ispitanika po životnoj dobi



Među ispitanicima je bilo 23 (7.98%) nepušača, 31 (10.76%) bivši pušač i 234 (81.25%) aktivnih pušača. Najveći broj pušača konzumira duvan u količini između 15 i 25 cigareta dnevno, čak 210 (72.91%). Distribucija broja cigareta na dan prikazana je na grafikonu 5.

Grafikon 5. Prikaz raspodele po broju popušenih cigara među ispitanicima



4.1.2. Raspodela faktora rizika među ispitanicima

Ispitanici su imali faktore rizika i komorbidna stanja koja uglavnom prate kardiovaskularna oboljenja. Najčešće su uočeni arterijska hipertenzija i koronarna bolest kod 217 (75%) i 188 (64.82%) bolesnika. Učestalost faktora rizika i komorbidnih stanja prikazana je na tabeli 1

Tabela 1. Kardiovaskularni faktori rizika i komorbidna stanja među ispitanicima

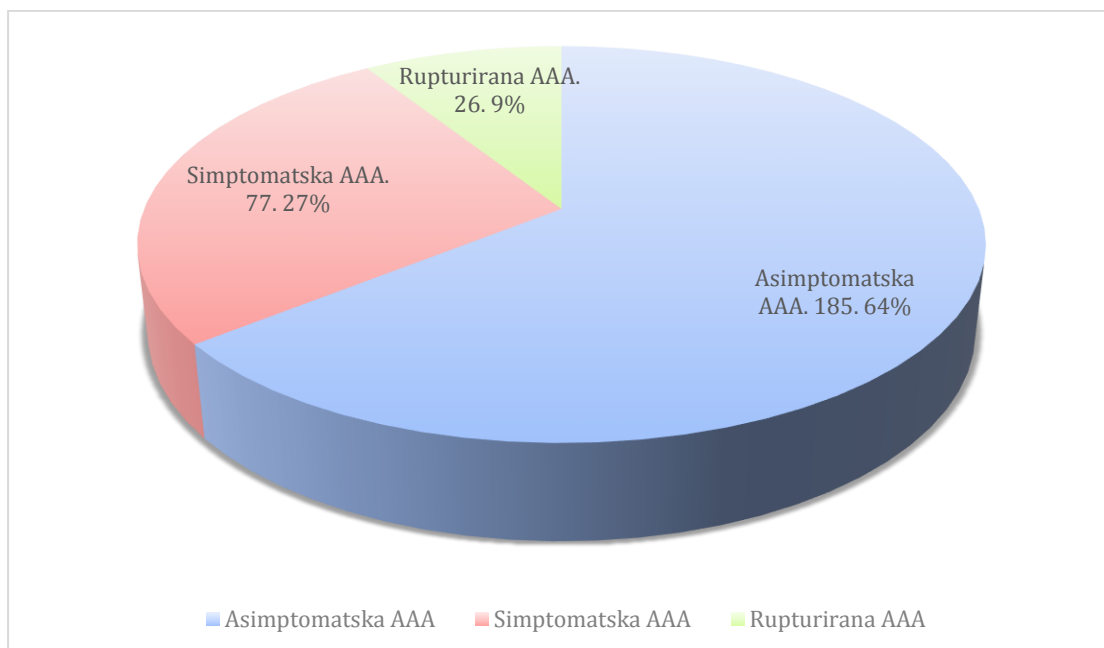
Varijabla	n (%)
Hipertenzija	217 (75.34)
Hiperlipoproteinemija	53 (18.4)
Statinska terapija	31 (10.76)
Šećerna bolest	23 (7.98)
Koronarna bolest	120 (41.66)
Predhodna revaskularizacija miokarda	68 (23.16)
Atrijalna fibrilacija	29 (10.06)
Respiratorna insuficijencija	59 (20.48)

Bubrežna insuficijencija	29 (10.06)
Periferna arterijska okluzivna bolest	27 (9.37)
Predhodna vaskularna operacija	8 (2.77)
Karotidna bolest	35 (12.15)
Aneurizma na drugoj lokalizaciji	9 (3.13)

4.2 KLINIČKA SLIKA

Shodno zadatim ciljevima i uključujućim kriterijumima u ispitivanje su uključeni ispitanici sa asimptomatskom, simptomatskom i rupturiranom aneurizmom abdominalne aorte. Najviše je bilo onih sa asimptomatskom aneurizmom čak 185 (64.23%), zatim sa simptomatskom 77 (26.73%) i najzad sa rupturiranom aneurizmom abdominalne aorte 26 (9.02%). Raspodela simptomatologije aneurizme abdominalne aorte među ispitanicima je prikazana na grafikonu 6.

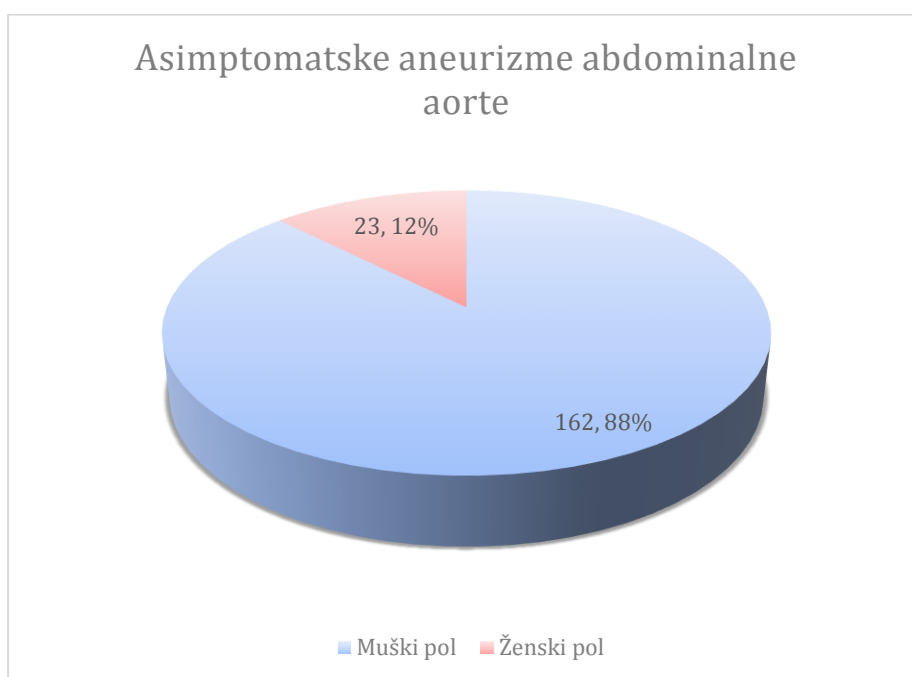
Grafikon 6. Broj asimptomatskih, simptomatskih i rupturiranih aneurizmi abdominalne aorte među ispitanicima



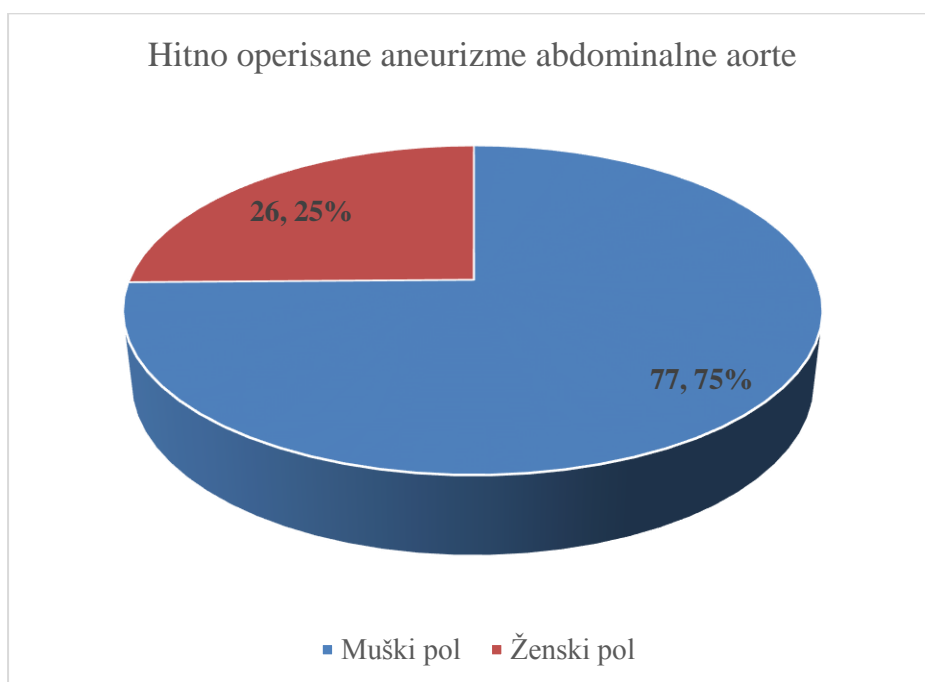
4.2.1. Polna i starosna raspodela između ispitivanih grupa

Među ispitanicima u grupi od 185 asimptomatskih bolesnika bilo je 162 (87.56%) osoba muškog i 23 (12.43%) osobe ženskog pola, dok je među 103 hitno operisana bolesnika čak 26 (25.2%) bilo ženskog pola odnosno 77 (74.75%) muškog. Ova razlika je bila statistički značajna, $p=0.005$ (Chi square test). Razlika među polovima je još veća ako se posmatraju odvojeno grupe bolesnika sa asimptomatskom (23/188, 12.23%), simptomatskom (21/76, 27.63%) i rupturiranom (5/25, 20%) aneurizmom, $p=0.014$. Raspodela polova prema simptomatologiji među ispitanicima je prikazana na grafikonu 7.

Grafikon 7. Prikaz raspodele polova kod ispitanika sa asimptomatskom aneurizmom abdominalne aorte



Grafikon 8. Prikaz raspodele polova kod ispitanika sa hitno operisanom aneurizmom abdominalne aorte



4.2.2. Razlika u učestalosti komorbidnih stanja između ispitivanih grupa

Na tabeli 2 prikazana je učestalost faktora rizika kod bolesnika sa asimptomatskom aneurizmom abdominalne aorte i onih operisanih u hitnom postupku zbog simptomatske odnosno rutpurirane aneurizme abdominalne aorte. Koronarna bolesti je statistički značajno ređe evidentirana kod ispitanika koji su operisani hitno ($p=0.053$).

Tabela 2. Kardiovaskularni faktori rizika kod pacijenata sa asimptomatskom i hitno operisanom aneurizmom abdominalne aorte

Varijabla	Asimptomatske AAA 185 (%)	Hitno operisane AAA 103 (%)	P
Hipertenzija	149 (80.54)	68 (66.01)	0.564
Hiperlipoproteinemija	38 (20.54)	15 (14.56)	0.424
Statinska terapija	24 (12.97)	7 (6.79)	0.217
Šećerna bolest	14 (7.56)	9 (8.73)	0.230
Koronarna bolest	92 (49.72)	28 (27.18)	0.053

Predhodna revaskularizacija miokarda	52 (28.1)	16 (15.53)	0.111
Atrijalna fibrilacija	22 (11.89)	7 (6.79)	0.176
Respiratorna insuficijencija	38 (20.54)	21 (20.38)	0.229
Bubrežna insuficijencija	21 (11.35)	8 (7.76)	0.775
Periferna arterijska okluzivna bolešt	20 (10.81)	7 (6.79)	0.855
Predhodna vaskularna operacija	7 (3.78)	2 (1.94)	0.472
Karotidna bolešt	36 (19.45)	6 (5.82)	0.153
Aneurizma na drugoj lokalizaciji	8 (4.32)	1 (0.97)	0.198

4.2.3. Univarijantna logistička regresija za komorbidna stanja i demografske karakteristike

Urađena je logistička regresija (univarijantna) i procenjivano je kako ispitivani demografski parametri predviđaju pojavu rupturu aneurizme abdominalne aorte. Rizik za rupturu aneurizme abdominalne aorte je povišen kod osoba ženskog pola (**p=0.006**) dok je manji kod osoba sa koronarnom bolesti (**p=0.017**). Ostali parametri nisu uticali značajno na pojavu rupturu aneurizme abdominalne aorte. Na tebli 3 prikazani su rezultati ispitivanja logističkom regresijom uticaja demografskih karakteristika i komorbidnih stanja na pojavu rupturu aneurizme abdominalne aorte.

Tabela 3. Uticaj demografskih karakteristika i komorbidnih stanja na pojavu rupturu aneurizme abdominalne aorte

PARAMETRI	OR (95% CI)	p
Životna dob	1.020 (0.989 - 1.052)	0.207
Pol	0.420 (0.225 - 0.784)	0.006
BMI	1.030 (0.931 - 1.140)	0.567
Pušenje	0.771 (0.388 - 1.531)	0.457
Hipertenzija	0.997 (0.487 - 2.043)	0.994
Dislipidemija	0.885 (0.460 - 1.700)	0.713
Statinska terapija	0.638 (0.262 - 1.550)	0.320
Diabetes mellitus	1.541 (0.637 - 3.730)	0.338
Koronarna bolest	0.514 (0.299 - 0.886)	0.017
Revaskularizacija miokarda	0.641 (0.338 - 1.215)	0.173
Atrijalna fibrilacija	0.571 (0.219 - 1.492)	0.253
Respiratorna insuficijencija	1.324 (0.716 - 2.449)	0.370
Bubrežna insuficijencija	0.817 (0.356 - 1.817)	0.633
Periferna arterijska okluzivna bolest	0.836 (0.365 - 1.912)	0.671
Predhodna vaskularna operacija	0.671 (0.136 - 3.307)	0.624
Aneurizma na drugoj lokalizaciji	0.288 (0.035 - 2.342)	0.244

Životna dob i BMI su kontinuirane varijable, ostalo su kategoričke. Žene su kodirane 0 a muškarci sa 1; BMI – indeks gojaznosti (Body Mass Index);

4.2.4. Multipla logistička regresija za komorbidna stanja i demografske karakteristike

Daljom analizom kreiran je model u koji su kombinovano uvrštena dva jedina demografska značajna parametre (pol i koronarna bolest) zajedno sa MAD kao značajan anatomski odnosno morfološki parametar. U tu svrhu je korišćena multipla logistička regresiona analiza a kao jedini nezavisan prediktor u ovom slučaju pokazao se MAD. Na tabeli 4 prikazani su rezultati multiple logističke regresione analize za parameter pol, koronarnu bolest i MAD.

Tabela 4. Rezultati multiple logističke regresione analize za parameter pol, koronarnu bolest i MAD

Varijabla	OR (95% IP)	p
Pol	2.174 (0.228 – 20.748)	0.5
Koronarna bolest	0.357 (0.111 – 1.143)	0.083
MAD	1.049 (1.014 – 1.085)	0.006

4.3. ANALIZA PREMA POLU

4.3.1 Analiza životne dobi i komorbidnih stanja upoređivanjem između polova

Kako je univarijantna analiza pokazala značajan uticaj pola na nastanak rupture učinjeno je poređenje svih ostalih parametara po polovima. Životna dob i BMI su testirane studentovim t-testom, dok su ostali parametri ispitivani Chi kvadrat odnosno Fisherovim exact testom. Nije bilo značajne razlike između demografskih karakteristika ispitanika različitog pola. Jedina statistički značajna razlika bila je znatno veća učestalost hitne operacije u grupi ispitanica (**p=0.014**). Demografske karakteristike, komorbiditeti i indikacija za hirurško lečenje među ispitanicima različitog pola su prikazane na tabeli 5.

Tabela 5. Demografske karakteristike, komorbiditeti i indikacija za hirurško lečenje među ispitanicima različitog pola

Varijabla	Muški pol 238 (%)	Ženski pol 50 (%)	p
Hitno operativno lečenje	75 (32)	26 (53.1)	0.014
Životna dob	70.09 (SD 7.97)	71.42 (SD 8.74)	0.208
BMI	26.25 (SD 2.63)	26.43 (2.11)	0.568
Pušenje	205 (86.3)	44 (87.2)	0.514
Hipertenzija	204 (85.7)	38 (76.2)	0.122
Hiperlipoproteinemija	78 (23.3)	4 (9.5)	0.061
Statinska terapija	32 (13.6)	2 (4.9)	0.189
Šećerna bolest	23 (9.8)	2 (4.9)	0.550
Koronarna bolest	133 (49.8)	16 (32.6)	0.101
Predhodna revaskularizacija miokarda	67 (28.3)	9 (19.0)	0.216
Atrijalna fibrilacija	36 (15.2)	7 (13.8)	1.000
Respiratorna insuficijencija	54 (22.8)	21 (23.8)	0.886
Bubrežna insuficijencija	27 (11.7)	3 (7.1)	0.620
Periferna arterijska okluzivna bolest	28 (11.9)	3 (7.1)	0.832
Predhodna vaskularna operacija	10 (4.3)	0 (0)	0.363
Karotidna bolest	28 (11.9)	6 (10.7)	0.855
Aneurizma na drugoj lokalizaciji	7 (2.9)	3 (7)	0.186

4.3.2 Analiza anatomskih, morfoloških i biomehanički parametara upoređivanjem između polova

Ostali anatomski, morfološki i biomehanički parametri su testirani Mann-Whitney testom a samo oni najvažniji ili statistički značajni su prikazani na tabeli 6.

Tabela 6. Anatomске, morfološke i biomehaničke karakteristike među ispitanicima različitog pola

Varijabla	Muški pol 238 (%)	Ženski pol 50 (%)	p
RRED	51	48.5	0.004
MAD	64.7	59.0	< 0.001
PWS	26.25 (SD 2.63)	160	0.001
Srednji napon u zidu	205 (86.3)	88.7	0.049
PWRR	204 (85.7)	0.407	< 0.001
Ukupna zapremina aneurizme	204.25	136	< 0.001
Ukupna zapremina lumena	99.7	52.1	0.002
Relativna zapremina ILT	39.18	43.78	0.832
Serumska koncentracija MMP 9	266.55	299.8	0.105
Karakteristike tkiva – Jungov modul elastičnosti	0.275	0.3	0.922

4.3.3. Logistička regresija biomehaničkih parametara kod osoba ženskog pola

Daljom logističkom regresijom testirani su uticaji MAD, PWS, RRED, ukupne zapremine aneurizme, lumena, ILT kao i relativne zapremina ILT na predikciju rupture aneurizme abdominalne aorte od strane ženskog pola.

Pokazano je da je ženski pol nezavistan prediktor rupture u odnosu na MAD a rezultati logističke regresije su prikazani na tabeli 7.

Tabela 7. Uticaj ženskog pola i MAD na nastanak rupture ispitan logističkom regresijom

PARAMETRI	OR (95% CI)	<i>p</i>
Pol	0.312 (0.137 – 0.709)	0.005
MAD	1.064 (1.043 – 1.085)	< 0.001

Pokazano je da ženski pol nije nezavistan prediktor rupture u odnosu na ukupnu zapreminu aneurizme, a rezultati logističke regresije su prikazani na tabeli 8.

Tabela 8. Uticaj ženskog pola i ukupne zapremine aneurizme na nastanak rupture ispitan logističkom regresijom

PARAMETRI	OR (95% CI)	<i>p</i>
Pol	1.983 (0.227 – 17.709)	0.536
Ukupna zapremina aneurizme	1.006 (1.002 – 1.685)	0.001

Pokazano je da ženski pol nije nezavistan prediktor rupture u odnosu na relativni volumen ILT, a rezultati logističke regresije su prikazani na tabeli 9.

Tabela 9. Uticaj ženskog pola i relativne zapremine ILT na nastanak rupture ispitan logističkom regresijom

PARAMETRI	OR (95% CI)	<i>p</i>
Pol	3.886 (0.461 – 32.709)	0.212
Relativna zapremina ILT	1.042 (1.004 – 1.685)	0.028

Pokazano je da ženski pol nije nezavistan prediktor rupture u odnosu na PWS, a rezultati logističke regresije su prikazani na tabeli 10.

Tabela 10. Uticaj ženskog pola i PWS-a na nastanak rupture ispitan logističkom regresijom

PARAMETRI	OR (95% CI)	<i>p</i>
Pol	2.306 (0.259 – 20.709)	0.454
PWS	1.011 (1.003 – 1.685)	0.005

Pokazano je da ženski pol nije nezavistan prediktor rupture u odnosu na RRED, a rezultati logističke regresije su prikazani na tabeli 11.

Tabela 11. Uticaj pola i RRED na nastanak rupture ispitan logističkom regresijom

PARAMETRI	OR (95% CI)	<i>p</i>
Pol	3.088 (0.328 – 29.709)	0.324
RRED	1.031 (1.008 – 1.685)	0.007

4.4. EKSPERIMENTALNI REZULTATI

Ispitanici su pregledani MSCT pregledom te je ovaj nalaz korišćen za analizu anatomskih, morfoloških i biomehaničkih parametara, zatim im je uzorak seruma uzet za određivanje koncentracije serumske matriksne metaloproteinaze 9 i na kraju je tokom hirurške procedure uzet prednji zid aneurizmatске kese za analizu snage aneurizmatškog zida (kao što je detaljno objašnjeno u poglavlju metodologija). Ovako kompleksne analize su bile otežane zbog samog limita metode koja je korišćena.

Kada je u pitanju biomehanička analiza MSCT pregledi učinjeni na razmaku većem od 2mm ili kod kojih koncentracija kontrasta u abdominalnom delu aorte nije bila adekvatna nisu tehnički mogli da se obrade u softversku za biomehaničku analizu. Ovaj problem zabeležen je kod 95 (33%) bolesnika. Ova analiza je bila otežana i kod bolesnika sa kompleksnom anatomijom u smislu opsežnih angulacija aneurizme ili ilijačnih arterija ali je analiza uspešno urađena od strane programera i inženjera koji su program napravili. Kod 95 bolesnika MSCT pregled nije urađen ili zbog opšteg stanja i životne ugroženosti (već je učinjena hitna neodložna operacija) ili zbog komorbiditeta i opasnosti od pogoršanja bubrežne funkcije.

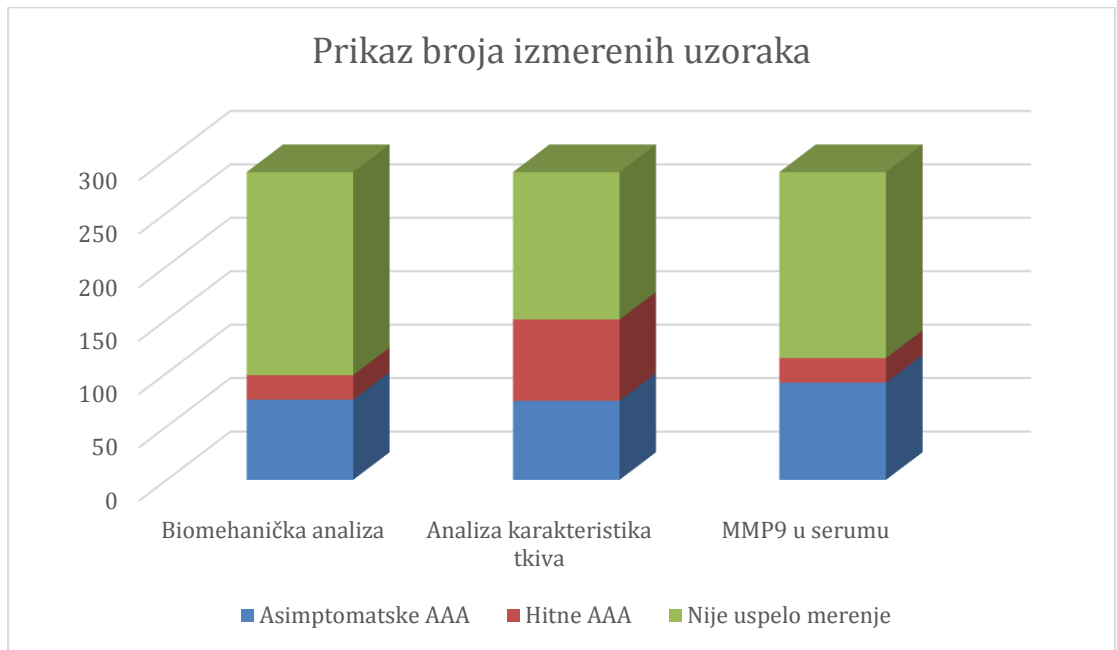
Uzimanje uzorka prednjeg zida aneurizmatске kese je bilo otežano kod manjih aneurizmi (ispod 60mm u dijametri) odnosno kod kalcifikovanih i inflamatornih aneurizmi. Takođe analiza već uzetog uzorka je bila otežana ili nemoguća ukoliko je uzorak bio granične veličine ili bogat kalcifikatima i inflamacijom, odnosno veće debljine.

Kod bolesnika primljenih u teškom stanju hemoragičnog šoka uzimanje uzorka seruma za analizu koncentracije MMP 9 nije bilo moguće. Takođe uzorci za analizu su bili tehnički neispravni kod 38 bolesnika te nisu mogli biti analizirani.

Imajući u vidu sve poteškoće prilikom uzimanja ili analize uzoraka atomske, morfološke i biomehaničke analize su uspele kod 98 (34%) ispitanika (75 elektivnih i 23 hitno operisanih), karakteristike tkiva prednjeg zida aneurizme su izmerene kod 150 (52%) ispitanika (74 elektivnih i 76 hitno operisanih), dok je serumska koncentracija MMP9 adekvatno izmerena kod 114 bolesnika (39.6%) i to kod 91 elektivnog i 23 hitno operisanog bolesnika.

Na grafikonu 9 je prikazan broj bolesnika i uspeh odnosno neuspeh merenja kod sve tri grupe parametara.

Grafikon 9. Prikaz broja uspeh i neuspeh merenja za tri grupe parametara



4.4.1 Rezultati analize anatomskih, morfoloških i biomehaničkih parametara

Anatomske, morfološke i biomehaničke analize su učinjene kod 98 ispitanika i to kod 75 (76.53%) elektivnih i 23 (23.46%) hitno operisanih.

4.4.1.1 Dijametar aneurizme

Najveći dijametar aneurizmske kese meren je automatski tokom biomehaničke analize i iznosio je 67.06mm (mediana 65mm, kvartili 53.1mm, 65mm, 75.7mm) ali je i kontrolisan manuelnim merenjem uz korišćenje centralne linije u programu Trimensio gde je iznosio prosečno 66.59mm (mediana 64.5mm, kvartali 52mm,64mm,75mm). Razlika između ova dva načina merenja je bila statistički značajna, $p<0.001$.

Prilikom poređenja vrednosti MAD između asimptomatskih i hitno operisanih aneurizmi dobijena je statistički značajna razlika. MAD kod asimptomatskih AAA je iznosio 60.82mm (SD 15.49), dok je kod hitno operisanih aneurizmi iznosio 79.35mm (SD 19.31), $p<0.001$.

4.4.1.2 Analiza volumena

Prosečan ukupni volumen aneurizme je iznosio 245.71cm³ (SD 163.39, mediana 201, kvartili 146.1, 201, 299.4) dok je volumen intraluminalnog tromba 104.18 cm³ (SD 91.56, medijana 77, kvartili 39.65, 77, 138.3), a lumena 113.45 cm³ (SD 82.41, medijana 91.75, kvartili 66.72, 91.75, 128). Prosečan odnos između intraluminalnog tromba i volumena cele aneurizme iznosio je 3.46 (SD 3.88, medijana 2.52, kvartili 1.98, 2.52, 3.1) dok je relativni volumen intraluminalnog tromba iznosio 38.93% (SD 14.88, medijana 39.68, kvartili 29.38, 39.68, 50.37).

Totalni volumen asimptomatskih aneurizmi je prosečno iznosio 207.71 (SD 111.75, medijana 87.4) dok je kod hitno operisanih aneurizmi bio 380.86 (SD 236.55, medijana 337.35), $p<0.001$.

Volumen lumena asimptomatskih aneurizmi je prosečno iznosio 98.07 (SD 59.68, medijana 87.4) dok je kod hitno operisanih aneurizmi bio 170.92 (SD 123.74, medijana 130.74), $p<0.001$.

Volumen intraluminalnog tromba asimptomatskih aneurizmi je prosečno iznosio 82.6 (SD 65.5, medijana 67.4), dok je kod hitno operisanih aneurizmi bio 184.84 (SD 127.24, medijana 149.2), $p<0.001$.

Odnos između volumena aneurizme i volumena tromba je kod asimptomatskih aneurizmi iznosio 3.7 (SD 4.39, medijana 2.65), dok je kod hitno operisanih aneurizmi iznosio 2.47 (SD 10.7, medijana 2.2). Ova razlika je bila statistički značajna, Mann-Whitney testom, $p=0.035$.

Relativni volumen intraluminalnog tromba (rILT) koji je izražen kroz procenat volumena tromba u odnosu na ukupni volumen aneurizme je bio 37.12% kod asimptomatskih a 45.31% kod hitno operisanih aneurizmi. Ova razlika je bila statistički značajna, $p=0.027$.

4.4.1.3 Analiza ILT

Učinjena je zatim korelacija vrednosti rILT sa ostalim parametrima, a vrednosti onih koji su od kliničkog značaja ili koji su se pokazali kao statistički značajni su navedeni u tabeli 12.

Tabela 12. Korelacija relativne zapremine ILT sa ispitavanim parametrima kod asimptomatske i hitno operisane aneurizme – prikazani su parametric koji su od kliničkog značaja ili koji su se pokazali kao statistički značajni

Varijabla	Asimptomatske aneurizme		Rupturirane aneurizme	
	R	p	R	p
MAD	0.245	0.041	0.462	0.035
RRED	-0.27	0.822	0.104	0.670
Ukupna zapremina aneurizme	0.296	0.011	0.390	0.081
Ukupna zapremina lumena	-0.275	0.018	-0.123	0.594
Ukupna zapremina ILT	0.782	<0.001	0.668	0.001
Odnos zapremaina aneurizme i ILT	-0.994	<0.001	-0.997	<0.001
PWS	-0.171	0.146	-0.242	0.291
Srednji napon	-0.429	<0.001	-0.319	0.267
Prečnik vrata	0.309	0.009	-0.168	0.493
Najveći prečnik ILT	0.866	<0.001	0.773	<0.001
Dužina vrata	0.294	0.012	-0.071	0.771

4.4.1.4 Najveći napon (PWS)

Prosečna vrednost najvećeg napona iznosila je 224.10kPa (SD 69.6), vrednost srednjeg napona („mean wall stress“) je iznosila 110.9 (SD 24.06). Vrednost najvećeg napona je kod asimptomatskih aneurizmi iznosila 212.89 (SD 64.5) dok je kod hitno operisanih aneurizmi bila 269.72 (SD 72.27). Ova razlika u vrednosti najvećeg napona između asimptomatskih i hitno operisanih aneurizmi je bila statistički značajna, $p=0.001$.

Lokalizacija najvećeg napona je bila na zadnjem zidu (61.84%), zatim na desnoj strani (21.05%), napred (13.15%) i levo (3.94%). Nije bilo statistički značajne razlike u distribuciji najvećeg napona između asimptomatskih i hitno operisanih aneurizmi, $p=0.626$.

Najčešće najveći napon je konstatovan na telu same aneurizme (79%), zatim na prelazu iz vrata u telo, na takozvanom ramenu „*shoulder*“, (12.98%) a najređe u regionu vrata aneurizme (7.79%). Nije bilo statistički značajne razlike u raspodeli najvećeg napona između asimptomatskih i hitno operisanih aneurizmi, $p=0.333$.

4.4.1.5. Rezultati u vezi sa aneurizmatiskim vratom

Dijametar vrata aneurizmi ispitanika je iznosio 24.72mm (SD 5.79). Srednja vrednost dijametra vrata kod asimptomatskih bolesnika je iznosila 24.42mm (SD 5.86) dok je kod hitno operisanih aneurizmi srednja vrednost dijametra vrata iznosila 25.14mm (SD 5.79). Nije bilo statistički značajne razlike u vrednosti dužine vrata između asimptomatskih i hitno operisanih aneurizmi, $p =0.622$.

Srednja vrednost dužine vrata aneurizmi ispitanika iznosila je 15.80mm (SD 12.34, medijana 15, kvartili 5, 15, 20.5). Dužina vrata kod asimptomatskih aneurizmi je iznosila 16.82mm (SD 13.04) dok je u grupi hitno operisanih aneurizmi srednja vrednost dužine vrata iznosila 13.61mm (SD 9.45). Nije bilo statistički značajne razlike u dužini vrata između asimptomatskih i hitno operisanih aneurizmi, $p=0.297$.

Među ispitivanim aneurizmama bilo je 37 (37.75%) sa kratkim vratom, kraćim od 15mm, i 61 (62.24%) sa dugim vratom. Nije bilo statistički značajne razlike u raspodeli dužine vrata između asimptomatskih i hitno operisanih aneurizmi, $p=0.387$.

4.4.1.6 PWRR – rizik od rupture baziran na odnosu napona i snage zida aneurizme

Vrednost najvećeg indeksa rupture (PWRR – „*peak wall rupture risk*“) je prosečno iznosila 0.49 (SD 0.26, medijana 0.4215, kvartili 0.334, 0.4215, 0.5300). U grupi asimptomatskih aneurizmi vrednost PWRR indeksa je iznosila 0.43 (SD 0.21) dok je u grupi hitno operisanih aneurizmi iznosila 0.66 (SD 0.35). Ova razlika je bila statistički značajna, $p=0.001$.

4.4.1.7 Ekvivalent dijametru rizika od rupture (RRED)

Dijametar ekvivalentan riziku od rupture (RRED) iznosio je 56.99mm (SD 22.23). Najveća vrednost iznosila je 26.70mm a najveća 150mm. RRED kod asimptomatskih aneurizmi je iznosio 53.52 (SD 18.9), dok je kod hitno operisanih aneurizmi iznosio 71.41 (SD 29.6). Razlika između RRED kod asimptomatskih i hitno operisanih aneurizmi abdominalne aorte je bila statistički značajna, $p=0.002$.

4.4.1.8 Razlika između RRED i MAD

Razlika između RRED i MAD iznosila je prosečno -4.41mm (SD 16.58, od -69 do +49mm), gde negativni predznak govori u prilog tome da je vrednost RRED manja od vrednosti MAD.

Prilikom poređenja vrednosti razlike RRED i MAD između asimptomatskih i hitno operisanih aneurizmi nije pokazana statistički značajna razlika. Razlika RRED-MAD je iznosila -3.51 kod asimptomatskih a -7.42 kod hitno operisanih aneurizmi, $p=0.357$.

Relativna razlika između RRED i MAD iznosila je prosečno -6.05% (SD 22.27, od -51.31% do +62.67%), gde negativni predznak govori u prilog tome da je vrednost RRED manja od vrednosti MAD.

Prilikom poređenja vrednosti relativne razlike RRED i MAD između asimptomatskih i hitno operisanih aneurizmi nije pokazana statistički značajna razlika. Relativna razlika RRED-MAD je iznosila -6.04% (SD 20.84) kod asimptomatskih a -5.74% (SD 27.95) kod hitno operisanih aneurizmi, $p=0.957$.

Ostali rezultati merenja anatomskih, morfoloških i biomehaničkih karakteristika dati su u tabeli 13.

Tabela 13. Anatomski, morfološki i biomehanički ispitaivani parametri – deskriptivna statistika

Varijabla	Vrednost (SD)
Srednji napon	110.90 (24.06)
Srednji rizik od rupture	0.26 (0.21)
Najveći napon u ILT (kPa)	30.73 (18.92)
Srednji napon u ILT (kPa)	7.15 (1.25)
Dijametar tromba na mestu najvećeg napona (mm)	6.75 (9.28)
Proksimalni dijametar aorte (mm)	25.58 (5.31)
Dijametar leve ilijačne arterije (mm)	14.38 (5.26)
Dijametar desne ilijačne arterije (mm)	14.59 (5.82)
Odnos proksimalnog i distalnog dijametra	0.94 (0.37)
Indeks angulacije na vratu	0.75 (0.17)
Indeks angulacije na telu aneurizme	0.87 (0.09)

Indeks angulacije na ilijačnim arterijama	0.53 (0.22)
Angulacija između aorte i vrata	33.22 (19.5)
Angulacija između vrata i aneurizme	44.39 (20.4)
Rastojanje od bubrežnih arterija do aortne bifurkacije (mm)	116.38 (21.65)
Rastojanja od bubrežnih arterija do leve ilijačne bifurkacije (mm)	184.43 (25.48)
Rastojanja od bubrežnih arterija do desne ilijačne bifurkacije (mm)	176.07 (22.16)
Najveća debljina intraluminalnog tromba (mm)	20.58 (11.04)
Napon na prednjem zidu aneurizme (uzet uzorak tkiva) (kPa)	107.7 (41.49)
Dijametar aorte na mestu uzimanja uzorka tkiva (mm)	57.7 (14.71)
Dijametar tromba na mestu uzimanja uzorka tkiva (mm)	12.86 (10.31)
Relativni dijametar tromba na mestu uzimanja uzorka (%)	23 (18.53)

Razlika predhodno prikazanih parametara između asimptomatskih i hitno operisanih aneurizmi je takođe predstavljena na tabeli 14.

Tabela 14. Razlika između anatomske, morfološke i biomehaničke parametara kod asimptomatskih i hitno operisanih aneurizmi abdominalne aorte

Varijabla	Asimptomatska AAA (SD)	Hitno operisana AAA (SD)	p
Srednji napon	108.44 (22.34)	124.78 (29.18)	0.020
Srednji rizik od rupture	0.26 (0.23)	0.27 (0.11)	0.883
Najveći napon u ILT (kPa)	29.81 (19.83)	36.68 (14.85)	0.197
Srednji napon u ILT (kPa)	7 (1.28)	7.86 (0.96)	0.016
Dijametar tromba na mestu najvećeg napona (mm)	6.1 (9.1)	8.3 (10.1)	0.391
Proksimalni dijametar aorte (mm)	25.27 (4.46)	26.04 (7.51)	0.551
Dijametar leve ilijačne arterije	14.43 (4.77)	14.36 (6.7)	0.955
Dijametar desne ilijačne arterije	14.54 (6.21)	15.19 (4.51)	0.658
Odnos proksimalnog i distalnog dijametara	0.93 (0.34)	0.94 (0.44)	0.008
Indeks angulacije na vratu	0.77 (0.16)	0.68 (0.21)	0.040

Indeks angulacije na telu aneurizme	0.88 (0.09)	0.85 (0.1)	0.163
Indeks angulacije na ilijačnim arterijama	0.54 (0.24)	0.49 (0.18)	0.400
Angulacija između aorte i vrata	31.85 (18.2)	38.05 (23.4)	0.216
Angulacija između vrata i tela	42.34 (19.2)	51.35 (23.4)	0.084
Rastojanje od bubrežnih arterija do aortne bifurkacije (mm)	113.62 (19.19)	126.2 (27.18)	0.022
Rastojanja od bubrežnih arterija do leve ilijačne bifurkacije (mm)	183.41 (21.04)	188.84 (38.12)	0.417
Rastojanja od bubrežnih arterija do desne ilijačne bifurkacije (mm)	175.04 (19.46)	179 (30.37)	0.425
Najveća debljina intraluminalnog tromba (mm)	18.61 (9.69)	28.1 (13.07)	<0.001
Napon na prednjem zidu aneurizme (uzet uzorak tkiva)	102.91 (38.7)	126.4 (48.8)	0.052
Dijametar aorte na mestu uzimanja uzorka tkiva (mm)	54 (10.8)	69.58 (18.8)	<0.001
Dijametar tromba na mestu uzimanja uzorka tkiva (mm)	11.3 (9.5)	17.89 (11.4)	0.015
Relativni dijametar tromba na mestu uzimanja uzorka (%)	22.11 (19.2)	26.16 (16.8)	0.416

4.4.1.9 Logistička univarijantna regresija za anatomske, morfološke i biomehaničke parametre

Urađena je logistička regresija (univarijantna) i procenjivano je kako ispitivani anatomske, morfološke i biomehaničke parametri predviđaju pojavu simptomatske ili rupturirane aneurizme abdominalne aorte. Rezultat OR govori o tome koliko se puta povećava verovatnoća za rupturu aneurizme ukoliko se vrednost praćenog parametra poveća za jednu jedinicu. Znači ukoliko se na primer RRED poveća za jednu jedinicu verovatnoća da osoba ima simptomatsku aneurizmu je veća 1.031 puta ili 3.1%, OR=1,031 (95% CI = 1,009-1,054); i ona je statistički značajna (**p=0.007**). Rezultati ove logističke univarijantne regresije su prikazani na tabeli 15.

Tabela 15. Uticaj anatomske, morfološke i biomehaničke parametara na nastanak rupturirane aneurizme abdominalne aorte

PARAMETRI	OR (95% IP)	<i>p</i>
RRED	1,031 (1,009-1,054)	0.007

MAD	1.062 (1.041-1.082)	<0.001
PWS	1.011 (1.004 – 1.018)	0.003
Srednji napon u zidu	1.027 (1.003 – 1.051)	0.028
PWRR	18.683 (2.382 – 146.573)	0.005
Srednji rizik od rupture	1.202 (0.108 – 13.389)	0.881
Absolutna razlika između RRED i MAD	0.986 (0.957-1.016)	0.354
Relativna razlika između RRED i MAD	1.001 (0.979-1.023)	0.956
Razlika između RRED i stvarnog dijametra (pozitivna ili negativna)	0.791 (0.272-2.304)	0.668
Ukupna zapremina aneurizme	1.006 (1.003 – 1.010)	<0.001
Ukupna zapremina lumena	1.010 (1.003-1.016)	0.004
Ukupna zapremina ILT	1.011 (1.005 – 1.018)	<0.001
Odnost zapremine aneurizme i ILT	0.656 (0.398 – 1.082)	0.098
Relativna zapremina ILT	1.041 (1.003 – 1.079)	0.032
PWS lokalizacija	0.877 (0.403 – 1.911)	0.742
PWS lokalizacija u stepenima	1.002 (0.994 – 1.011)	0.591
PWS lokalizacija (telo/vrat/”rame”)	1.990 (0.624 – 6.344)	0.245
Duži i kraći vrat aneurizme	1.306 (0.487-3.497)	0.596
Dužina vrata	0.976 (0.932 – 1.021)	0.293
Dijametar vrata	1.020 (0.944 – 1.102)	0.620
Dijametar proksimalne aorte	1.026 (0.944 – 1.115)	0.551
Dijametar leve ilijačne arterije	0.997 (0.910 – 1.093)	0.954
Dijametar desne ilijačne arterije	1.018 (0.941 – 1.101)	0.655
Zbir dijametara leve i desne ilijačne arterije	1.019 (0.951 – 1.092)	0.590
Odnos proksimalnog i distalnih dijametara	1.053 (0.300 – 3.688)	0.963
Kalcifikacije	1.021 (0.990-1.053)	1.021
Shape index u zoni vrata aneurizme	0.56 (0.003 – 0.950)	0.046

Shape indeks u zoni tela aneurizme	0.031 (0.01-4.416).	0.170
Shape index u zoni ilijačnih arterija	0.380 (0.041 – 3.552)	0.396
Ugao - proksimalna aorta i vrata aneurizme	1.015 (0.991 – 1.040)	0.219
Ugao - vrat i telo aneurizme	1.021 (0.997 – 1.046)	0.088
Rastojanje od renalnih arterija do aortne bifurkacije	1.030 (1.003 – 1.059)	0.032
Rastojanje od renalnih arterija do desne ilijačne bifurkacije	1.009 (0.987 – 1.030)	0.424
Rastojanje od renalnih arterija do leve ilijačne bifurkacije	1.008 (0.989 – 1.027)	0.416
Najveća debljina ILT	1.084 (1.029 – 1.141)	0.002
Napon na prednjem zidu	1.015 (1 – 1.031)	0.058
Snaga tkiva	0.676 (0.281 – 1.630)	0.384
Serumska koncentracija MMP 9	1.001 (1 – 1.002)	0.142
Karakteristike tkiva – Jungov modul elastičnosti	0.976 (0.864 – 1.101)	0.690

4.4.2. Logistički modeli za anatomske, biomehaničke, morfološke i demografske parametre

Daljom analizom kreiran je model od svih značajnih anatomskih, biomehaničkih i morfoloških prediktora rupture aneurizme kao i jednačina iz koje bi moglo da se izračuna verovatnoća za predviđanje rupture aneurizme. U tu svrhu je korišćena multipla logistička regresiona analiza u koju su uvršteni samo značajni prediktori iz univarijantne analize a koji su imali adekvatan interval poverenja. Zbog toga „shape indeks“ kao pokazatelj angulacije nije uvršten u model iako je u univarijantnoj analizi pokazao značajnost.

Korišćen je Forward metod. Od 12 varijabli, selektovanih na osnovu rezultata univarijantne analize, za pravljenje modela program je postepeno uvodio jednu po jednu i to prvo onu sa najvećom verovatnoćom za predviđanje a koja je nezavisna od ostalih u modelu. Prva varijabla koja je uključena u model je ukupni volumen aneurizme dok je od preostalih 11 varijabli program selektovao RRED kao sledeću koja je najbolji prediktor i čije je predviđanje nezavisno od ostalih varijabli. Ostale varijable nisu uključene u model tj nisu nezavisni prediktori rupture aneurizme.

Primenom multivarijantne logističke regresione analize – po Forward principu selekcije dobijen je model sa nezavisnim značajnim prediktorima simptomske odnosno rupturirane aneurizme. Od 12 značajnih prediktora testirano je nekoliko različitih modela koji su kreirani postepenim uvođenjem različitih prediktora u model. Od predloženih modela sedam sadrži univerzalne parametre koji se mogu dobiti bilo kojim programima za izračunavanje dijametra, zapremine i napona (ukoliko je i napon potreban), dok su u poslednja tri predložena modela uvršteni parametri koji se mogu izračunati isključivo Vascops programom koji je korišćen u ovom ispitivanju. Poredeći ove modele odnosno njihove verovatnoće da predvide nastanak rupture aneurizme abdominalne aorte, uočava se da je prediktivna moć samo MAD parametra značajno manja i iznosi 73%, dok se verovatnoće ostalih predloženih modela kreću od 79-83.9%. Svi kreirani modeli su sumirani u tabeli 16 koja se nalazi na kraju ovog poglavlja.

4.4.2.1. Logistički model za MAD

Početni parametar je bio MAD kao aktuelni indikator rizika od rupture. Jednačina za računanje verovatnoće samo na osnovu najvećeg prečnika glasi: $\log(p/1-p) = a + \text{beta} \times (\text{MAD})$, gde je konstanta a koeficijent (-4,876) a beta za MAD iznosi 0,060. Ako je verovatnoća 0,5 i veća onda je osoba svrstana u grupu rupturirana a testiranjem ove jednačine dobili smo da je klasifikacija pacijenata u povišen rizik od rupture **73%** (jednačina izračunava verovatnoću da osoba ima rupturiranu aneurizmu).

4.4.2.2. Logistički model za MAD i pol

Najvećem prečniku je dodat parametar pol kao aktuelni indikator rizika od rupture. Jednačina za računanje verovatnoće na osnovu MAD i pola, glasi: $\log(p/1-p) = a + \beta x (\text{MAD}) + \beta x (\text{pol})$, gde je konstant a koeficijent (-4.064) dok beta za MAD iznosi 0,062 a za pol -1.166. Ako je verovatnoća 0,5 i veća onda je osoba svrstana u grupu rupturirana a testiranjem ove jednačine dobili smo da je klasifikacija pacijenata u povišen rizik od rupture **77.2%** (jednačina izračunava verovatnoću da osoba ima rupturiranu aneurizmu). AUC:0.802; 95% IP (0.741 – 0.863).

4.4.2.3. Logistički model za MAD i UZA

Najvećem prečniku je dodat parametar ukupne zapremine aneurizme (UZA) kao aktuelni indikator rizika od rupture. Jednačina za računanje verovatnoće na osnovu MAD i UZA glasi: $\log(p/1-p) = a + \beta x (\text{MAD}) + \beta x (\text{UZA})$, gde je konstant a koeficijent (-4.493) dok beta za MAD iznosi 0,038 a za UZA 0.003. Ako je verovatnoća 0,5 i veća onda je osoba svrstana u grupu rupturirana a testiranjem ove jednačine dobili smo da je klasifikacija pacijenata u povišen rizik od rupture **79.2%** (jednačina izračunava verovatnoću da osoba ima rupturiranu aneurizmu). AUC = 0.784; 95% IP 0.000 (0.671-0.897)

4.4.2.4 Logistički model za MAD i rILT

Zatim je najvećem prečniku dodat prediktor relativna zapremina ILT (rILT). Dobijena je jednačina za izračunavanje verovatnoće nastanka rupture koja glasi: $\log(p/1-p) = a + \beta x (\text{dijametar}) + \beta x (\text{rILT})$, gde je konstant koeficijent a (-5.775), a beta iznosi 0.054 za MAD i 0.025 za rILT. Ovaj model ima sposobnost da korektno klasifikuje **81.1%** osoba. AUC = 0.784; 95% IP 0.000 (0.671-0.897).

4.4.2.5 Logistički model za MAD, UZA i rILT

Zatim je najvećem prečniku dodat prediktor relativna zapremina ILT (rILT) i kao i UZA. Dobijena je jednačina za izračunavanje verovatnoće nastanka rupture koja glasi: $\log(p/1-p) = a + \beta x (\text{dijametar}) + \beta x (\text{rILT}) + \beta x (\text{UZA})$, gde je konstant koeficijent a (-3.984), a beta iznosi 0.004 za MAD, 0.006 za UZA i 0.019 za rILT. Ovaj model ima sposobnost da korektno klasifikuje **82.1%** osoba. AUC = 0.797; 95% IP 0.000 (0.687-0.907).

4.4.2.6 Logistički model za MAD i PWS

Zatim je najvećem prečniku dodat prediktor najveći napon, PWS. Dobijena je jednačina za izračunavanje verovatnoće nastanka rupture koja glasi: $\log(p/1-p) = a + \beta x (\text{MAD}) + \beta x (\text{PWS})$, gde je konstant koeficijent a (-5.320), a beta iznosi 0.051 za najveći prečnik i 0.004 za najveći napon. Ovaj model ima sposobnost da korektno klasifikuje **80.1%** osoba. AUC = 0.801; 95%IP (0.701-0.900).

4.4.2.7 Logistički model za MAD, PWS i rILT

Nakon toga u model je dodata i relativna zapremina ILT (rILT). Ovaj model u kome učestvuju prečnik, napon i relativna premina dijametra, prikazan je pomoću jednačine koja glasi: $\log(p/1-p) = a + \beta x (\text{dijametar}) + \beta x (\text{PWS}) + \beta x (\text{rILT})$, gde je konstanta a (-5.141), koeficijent β iznosi 0.049 za najveći prečnik 0.003 a za najveći napon 0.001. Model u koji je uključen najveći prečnik, najveći napon kao i relativna zapremina ILT, ima sposobnost da korektno klasifikuje **82%** bolesnika sa rupturiranom odnosno simptomatskom aneurizmom abdominalne aorte. AUC 0.820;95%IP (0.727-0.912).

Predhodni modeli su kreirani od parametara koji se mogu dobiti bilo kojim programom. Zatim su napravljena tri modela koja su koristila parametre koji se mogu izračunati isključivo u Vascops programu.

4.4.2.8. Logistički model za MAD i RRED

Prvi model uključuje MAD i RRED a predstavljen je jednačinom: $\log(p/1-p) = a + \beta x (\text{MAD}) + \beta x (\text{RRED})$, gde je konstanta a (-5.648), koeficijent β iznosi 0.002 za RRED, a 0.069 za MAD. Model u koji je uključen RRED i dijametar, ima sposobnost da korektno klasifikuje **82.8%** bolesnika sa rupturiranom odnosno simptomatskom aneurizmom abdominalne aorte. AUC 0.818;95%IP (0.712-0.924).

4.4.2.9. Logistički model za MAD, RRED i UZA

Drugi model uključuje MAD, RRED i (UZA) a predstavljen je jednačinom: $\log(p/1-p) = a + \beta x (\text{MAD}) + \beta x (\text{RRED}) + \beta x (\text{UZA})$, gde je konstanta a (-5.173), koeficijent β iznosi 0.012 za RRED, 0.061 za MAD i 0.004 za UZA. Model u koji je uključen RRED, MAD i UZA, ima sposobnost da korektno klasifikuje **81.7%** bolesnika sa rupturiranom odnosno simptomatskom aneurizmom abdominalne aorte. AUC 0.823;95%IP (0.725-0.921).

4.4.2.10. Logistički model za MAD, RRED i rILT

Treći model uključuje MAD, RRED i relativnu zapreminu ILT (rILT) a predstavljen je jednačinom: $\log(p/1-p) = a + \beta x (\text{MAD}) + \beta x (\text{RRED}) + \beta x (\text{rILT})$, gde je konstanta a (-6.373), koeficijent β iznosi 0.003 za RRED, 0.058 za MAD i 0.024 za rILT. Model u koji je uključen RRED, MAD i rILT, ima sposobnost da korektno klasifikuje **83.9%** bolesnika sa rupturiranom odnosno simptomatskom aneurizmom abdominalne aorte. AUC 0.819;95%IP (0.715-0.924).

4.4.2.11. Logistički model za aneurizme manje od 55mm

Posebnom analizom samo ispitanika čiji je MAD manji od 55mm većina parametara gubi na značajnosti jer je uzorak mali. Od 80 ispitanika sa MAD manjim od 55mm njih 8 (10%) je imalo simptomatsku odnosno rupturiranu aneurizmu. Jedini test koji je pokazao

značajnost i na ovako malom uzorku je najveći napon, PWS, koji je bolji kod potvrde rupture jer se senzitivnost mala-67%, dok je specifičnost odlična - 95%. To znači da ako se dobije pozitivan rezultat (PWS veći od 249,8) velika je verovatnoća da će pac imati rupturu, odnosno rizik da je dobije je veliki. AUC 0.846;95%IP (0.000-1.000), **p=0.048**.

Rezultati testiranja predloženih modela su sumirani u tabeli 16. Tačnost predloženih modela se kreatala od 0.79 – 0.82. Dijagnostička tačnost ispitivanih parametara je određena pomoću analize ROC krive (Receiver operating characteristic curve). Swets je predložio sledeći vodič za interpretaciju površine ispod ROC krivih (AUC). 0.5-0.7 niska tačnost; 0.7-0.9 tačnost koja je zadovoljavajuća za neke potrebe; >0.9 visoka tačnost¹⁸⁹.

Tabela 16. Komparacija različitih logističkih modela za predikciju nastanka rupture aneurizme abdominalna aorte

Model	Osetljivost	Specifičnost	Korektna klasifikacija	AUC 95% IP
MAD	0,21	0,95	73	0.790 (0.726 – 0.854)
MAD + pol	0,20	0,95	77.2	0.802 (0.741 – 0.863)
MAD+UZA	0,19	0,95	79.2	0.784 (0.699 – 0.914)
MAD + rILT	0.22	0,95	81.1	0.784 (0.671-0.897)
MAD + UZA + rILT	0.21	0.95	82.1	0.797 (0.687 – 0.908)
MAD + PWS	0.19	0,95	80.1	0.801 (0.701-0.900)
MAD+PWS+rILT	0.18	0,95	82	0.820 (0.727-0.912)
MAD + RRED	0.17	0,95	82.8	0.818 (0.712-0.924)
MAD + RRED + UZA	0.16	0,95	81.7	0.823 (0.725-0.921)
MAD + RRED + rILT	0.18	0,95	83.9	0.819 (0.715-0.924)
PWS kod AAA<55mm	0.67	0.95	87%	0.846 (0.000 – 1.000)

Ukoliko je izračunata verovatnoća veća od 0.5, osoba odnosno aneurizma se klasifikuje u grupu sa velikom verovatnoćom za rupturu. Na osnovu dobijenih vrednosti za osetljivost i specifičnost vidi se da su modeli pouzdaniji za potvrdu odsustva rizika od rupture nego za

njegovo prisustvo. Ukoliko se dobiju verovatnoće manje od 0,5, osoba najverovatnije nema rupturiranu aneurizmu, odnosno ima nizak rizik da je dobije, ali ako su vrednosti veće od 0,5, rezultat nije pouzdan i potrebne su dodatne analize za potvrdu ishoda.

4.4.3. Rezultati analize karakteristika aneurizmatkog tkiva

Karakteristike tkiva prednjeg zida aneurizme su izmerene kod 150 ispitanika, 74 (49.33%) elektivnih i 76 (50.66%) hitno operisanih. Kod 67 (44.66%) uzoraka tkivo nije popustilo i pod najvećim pritiskom koji je laboratorijski sistem uspevao da napravi (3bar-a). Kod 83 (55.34%) uzoraka tkivo je popustilo pod pritiskom. Zabeležena je vrednost pritiska kao i vreme u sekundama kada se to dogodilo. Youngov modul elastičnosti je izračunat kod svih 150 uzoraka. Analiza tkiva je urađena kod 120 (80%) osoba muškog i 30 (20%) osoba ženskog pola.

4.4.3.1. Analiza karakteristika tkiva prema polu

Analiza karakteristika tkiva aneurizmatkog zida prema polu ispitanika je pokazala da je kod osoba muškog pola ispitivano tkivo popustilo pod pritiskom u 67/120 (55.83%) uzoraka dok kod osoba ženskog pola ovaj efekat zabeležen kod 16/30 (53.33%) tkiva ispitanika. Nije bilo statistički značajne razlike u učestalost popuštanja tkiva pod pritiskom među ispitanicima različitog pola, $p=0.570$.

Takođe vrednost pritiska pod kojim je tkivo popuštalo je kod osoba muškog pola iznosila 1.90 bara (SD 0.526), dok je kod osoba ženskog pola iznosila 1.82 (SD 0.494). Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima pritiska pod kojim je tkivo muških i ženskih ispitanika popuštalo, $p=0.569$.

Tkivo muških ispitanika je popuštalo nakon 89.45 sekundi (SD 34.02), dok je tkivo ženskih ispitanika popuštalo nakon 89.13 sekundi (SD 31.54). Nije bilo statistički značajne razlike u vremenu proteklo od početka inflacije do popuštanja tkiva između uzoraka koji pripadaju osobama muškog odnosno ženskog pola, $p=0.973$.

Vrednost Youngovog modula elastičnosti kod osoba muškog pola je iznosila 1.25 dok je kod osoba ženskog pola ova osobina iznosila 1.12 (SD 1.48). Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima Youngovog modula elastičnosti između osoba muškog i ženskog pola, $p=0.840$.

4.4.3.2. Analiza karakteristika tkiva prema komorbidnim stanjima

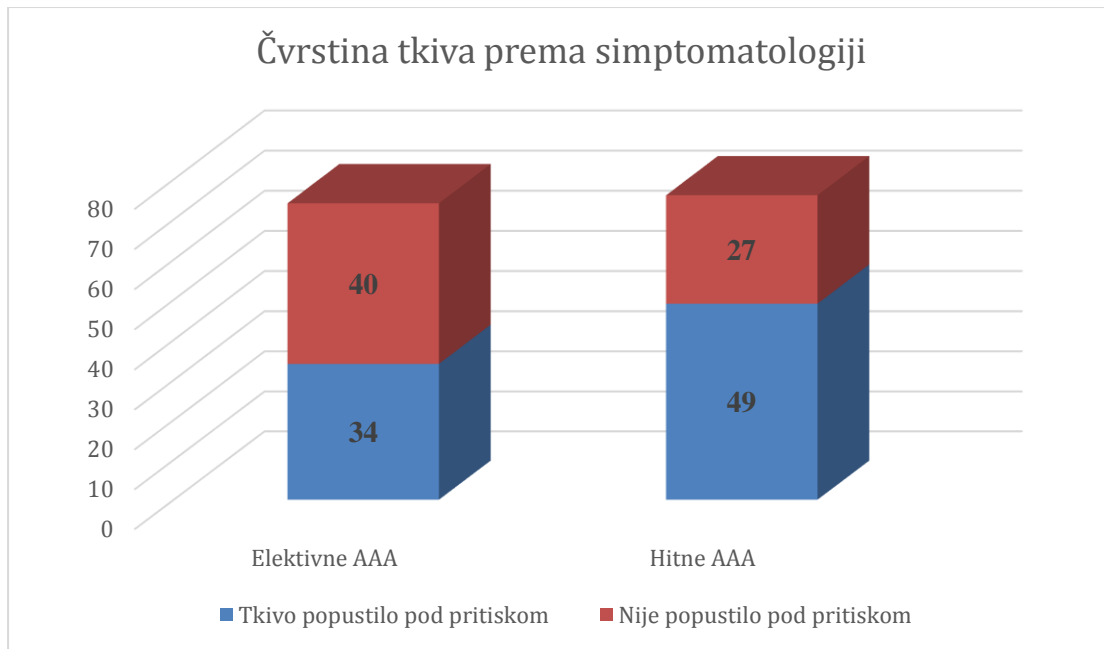
Tabela 17. Učestalost komorbidnih stanja u grupi ispitanika kod kojih su ispitivane karakteristike uzorka tkiva aneurizmatске kese kao i učestalost onih kod kojih je nađeno tkivo manje snage

Varijabla	Učestalost u grupi ispitanika 150 (%)	Uzorak tkiva popustio pod pritiskom n (%)	p
Hipertenzija	96 (64)	54 (56.25)	0.512
Hiperlipoproteinemija	39 (26)	22 (56.41)	0.548
Statinska terapija	15 (10)	8 (53.33)	0.557
Šećerna bolest	11 (7.33)	7 (63.33)	0.387
Koronarna bolest	41 (27.33)	24 (58.53)	0.419
Predhodna revaskularizacija miokarda	27 (18)	16 (44.44)	0.111
Atrijalna fibrilacija	5 (3.33)	3(6)	0.593
Respiratorna insuficijencija	21 (14)	9 (42.85)	0.149
Bubrežna insuficijencija	11 (7.33)	6 (54.54)	0.581
Periferna arterijska okluzivna bolest	15 (10)	10 (66.6)	0.589
Predhodna vaskularna operacija	4 (2.66)	2 (50)	0.611
Karotidna bolest	11 (7.33)	8 (72.72)	0.527
Aneurizma na drugoj lokalizaciji	7 (4.66)	2 (50)	0.136

4.4.3.3 Analiza karakteristika tkiva prema kliničkoj slici

Analizom čvrstine tkiva prema simptomatologiji konstatovano je da je među 83 uzorka tkiva koja su popustila pod izazvanim pritiskom nalazila 49/74 (66.21%) tkiva od aneurizmi koje su tretirane u hitnom postupku dok je ovakav nalaz dobijen kod 34/76 (44.73%). Ova razlika u čvrstini tkiva aneurizmi tretiranih u hitnom odnosno elektivnom postupku je statistički značajna, $p=0.017$. Raspodela čvrstine tkiva u grupi bolesnika operisanih elektivno prema grupi operisanoj u hitnom postupku je prikazana na grafikonu.

Grafikon 10. Raspodela jačine ispitivanog tkivnog uzorka prema simptomatologiji



4.4.3.4. Analiza karakteristika tkiva prema anatomskim, morfološkim, biomehaničkim i biohemijskim karakteristikama

Čvrstina tkiva aneurizmatkog zida je zatim upoređivana sa anatomskim, morfološkim i biomehaničkim karakteristikama.

Srednja vrednost dijametra aneurizme čije je tkivo popustilo pod pritiskom testiranja iznosio je 73.15mm (SD 18.77) dok je dijametar aneurizme čije tkivo nije popustilo pod izazvanim pritiskom iznosio 74.21mm (SD 21.45). Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima dijametra aneurizmi čija su se tkiva različito ponašala po pritiskom, $p=0.775$.

Vrednost najvećeg napona aneurizme čije je tkivo popustilo pod izazvanim pritiskom iznosila je 233.65 (SD 61.90), dok je vrednost najvećeg napona aneurizmatkog tkiva koje nije popustilo pod pritiskom 288.62 (SD 76.35). Vrednost najvećeg napona aneurizmi nisu bile statistički značajno različite između grupa aneurizmi kod kojih je tkivo popustilo pod izazvanim pritiskom ili nije, $p=0.086$.

Vrednost srednjeg napona aneurizme čije je tkivo popustilo pod izazvanim pritiskom iznosila je 117.09 (SD 18.68), dok je vrednost srednjeg napona aneurizmatkog tkiva koje nije popustilo pod pritiskom 138.35 (SD 33.12). Vrednost srednjeg napona aneurizmi nisu bile statistički značajno različite između grupa aneurizmi kod kojih je tkivo popustilo pod izazvanim pritiskom ili nije, $p=0.089$.

Vrednost najvećeg indeksa rizika od rupture aneurizme čije je tkivo popustilo pod izazvanim pritiskom iznosila je 0.46 (SD 0.15), dok je vrednost najvećeg indeksa rizika od rupture aneurizmatkog tkiva koje nije popustilo pod pritiskom 0.8 (SD 0.43). Vrednost

najvećeg indeksa rizika od rutpure aneurizme je bila statistički značajno manja kod aneurizmi kod kojih tkivo nije popustilo pod izazvanim pritiskom, **p=0.016**.

Vrednost srednjeg indeksa rizika od rupture aneurizme čije je tkivo popustilo pod izazvanim pritiskom iznosila je 0.25 (SD 0.06), dok je vrednost srednjeg indeksa rizika od rupture aneurizme čiji uzorak tkiva koje nije popustio pod pritiskom 0.34 (SD 0.12). Vrednost srednjeg indeksa rizika od rutpure aneurizme je bila statistički značajno manja kod aneurizmi kod kojih tkivo nije popustilo pod izazvanim pritiskom, **p=0.051**.

Vrednost najvećeg napona u intraluminalnom trombu aneurizme čije je tkivo popustilo pod izazvanim pritiskom iznosila je 29.55 (SD 12.02), dok je vrednost najvećeg napona u intraluminalnom trombu aneurizme čije tkivo nije popustilo pod pritiskom 48.24 (SD 19.23). Vrednost najvećeg napona u intraluminalnom trombu aneurizme je bila statistički značajno manja kod aneurizmi kod kojih tkivo nije popustilo pod izazvanim pritiskom, **p=0.015**.

Vrednost najvećeg rizika od rupture u intraluminalnom trombu aneurizme čije je tkivo popustilo pod izazvanim pritiskom iznosila je 0.44 (SD 0.19), dok je vrednost najvećeg rizika od rupture u intraluminalnom trombu aneurizme čije tkivo koje nije popustilo pod pritiskom 0.78 (SD 0.31). Vrednost najvećeg rizika od rupture u intraluminalnom trombu aneurizme je bila statistički značajno manja kod aneurizmi kod kojih tkivo nije popustilo pod izazvanim pritiskom, **p=0.007**.

Vrednost debljine, prečnika, intraluminalnog tromba na mestu uzimanja tkivnog uzorka koje je popustilo pod izazvanim pritiskom iznosila je 19.25 (SD 11.94), dok je vrednost debljine intraluminalnog tromba na mestu uzimanja aneurizmatkog tkiva koje nije popustilo pod pritiskom 9.33 (SD 9.9). Vrednost debljine intraluminalnog tromba na mestu uzimanja uzorka tkiva aneurizme je bila statistički značajno manja kod tkiva koja nisu popustila pod izazvanim pritiskom, **p=0.046**.

Vrednost relativne debljine intraluminalnog tromba (izraženog kroz procenat od maksimalnog dijametra aorte) na mestu uzimanja tkivnog uzorka koje je popustilo pod izazvanim pritiskom iznosila je 29.81 (SD 17.22), dok je vrednost relativne debljine intraluminalnog tromba na mestu uzimanja aneurizmatkog tkiva koje nije popustilo pod pritiskom 10.67 (SD 10.12). Vrednost relativne debljine intraluminalnog tromba na mestu uzimanja uzorka tkiva aneurizme je bila statistički značajno manja kod tkiva koja nisu popustila pod izazvanim pritiskom, **p=0.006**.

Tabela 18. Uticaj anatomskih, morfoloških i demografskih parametara na snagu uzorka tkiva aneurizme abdominalne aorte

PARAMETRI	OR (95% IP)	<i>p</i>
Životna dob	0.995 (0.955-1.037)	0.819
Pol	1.012 (0.447-2.289)	0.978
BMI	0.998 (0.886 – 1.123)	0.970
Pušenje	0.352 (0.111 – 1.116)	0.076
Hipertenzija	1.071 (0.484 – 2.373)	0.765
Dislipidemija	1.030 (0.482– 2.202)	0.939
Statinska terapija	0.939 (0.316-2.755)	0.901
Šećerna bolest	1.492 (0.414 – 5.381)	0.541
Koronarna bolest	1.166 (0.548 – 2.482)	0.690
Predhodna revaskularizacija miokarda	0.571 (0.242 – 1.3510)	0.203
Atrijalna fibrilacija	1.258 (0.195 – 8.110)	0.809
Respiratorna insuficijencija	0.541 (0.201 – 1.395)	0.204
Bubrežna insuficijencija	0.938 (0.270 – 3.250)	0.919
Periferna arterijska okluzivna bolest	1.375 (0.422 – 4.480)	0.597
Predhodne vaskularne operacije	0.813 (0.111 – 5.967)	0.838
Karotidna stenoza	1.900 (0.415 – 8.700)	0.408
Aneurizma na drugoj lokalizaciji	0.295 (0.055 – 1.588)	0.155
Elektivna / Hitna		
RRED	0.936 (0.872 – 1.006)	0.071
MAD	0.997 (0.979 – 1.016)	0.773
Absolutna razlika između RRED i stvarnog dijametra	0.904 (0.812-1.005)	0.062
Relativna razlika između RRED i stvarnog dijametra	0.930 (0.864 – 1.001)	0.054
Razlika između RRED i stvarnog dijametra (pozitivna ili negativna)	0.333 (0.050-2.239)	0.668
Ukupna zapremina aneurizme	0.998 (0.993 – 1.002)	0.263

Ukupna zapremina lumena	0.991 (0.981-1.016)	0.109
Ukupna zapremina ILT	1.000 (0.992 – 1.007)	0.951
Odnos zapremine aneurizme i ILT	0.585 (0.260 – 1.315)	0.195
Relativna zapremina ILT	1.062 (0.992 – 1.136)	0.083
PWS	0.988 (0.974 – 1.002)	0.100
Srednji napon	0.963 (0.919 – 1.000)	0.112
PWRR	0.006 (0.00 – 2.050)	0.085
Srednja vrednost PWRR	0.000 (0.000 – 12.173)	0.102
PWS lokalizacija	0.402 (0.066 – 2.448)	0.323
PWS lokalizacija u stepenima	1.007 (0.989 – 1.011)	0.442
PWS lokalizacija (telo/vrat/”rame”)	0.385 (0.031 – 4.818)	0.459
Duži i kraći vrat aneurizme	3.500 (0.505 - 24.270)	0.205
Dužina vrata	0.922 (0.819 – 1.038)	0.181
Dijametar vrata	0.908 (0.678 – 1.210)	0.517
Dijametar proksimalne aorte	1.360 (0.909 – 2.034)	0.134
Dijametar leve ilijačne arterije	0.992 (0.834 – 1.180)	0.930
Dijametar desne ilijačne arterije	1.026 (0.824 – 1.278)	0.817
Zbir dijametara leve i desne ilijačne arterije	1.018 (0.910 – 1.140)	0.752
Odnos proksimalnog i distalnih dijametara	1.356 (0.214 – 8.596)	0.747
Kalcifikacije	0.70 (0.910-1.034)	0.354
Shape index u zoni vrata aneurizme	5.988 (0.083 – 434.267)	0.412
Shape indeks u zoni tela aneurizme	0.758 (0.00-4256.969)	0.950
Shape index u zoni ilijačnih arterija	6.170 (0.115 – 331.085)	0.371
Ugao - proksimalna aorta i vrata aneurizme	0.982 (0.939 – 1.026)	0.406
Ugao - vrat i telo aneurizme	0.977 (0.939 – 1.016)	0.249
Rastojanje od renalnih arterija do aortne bifurkacije	1.003 (0.978 – 1.028)	0.882

Rastojanje od renalnih arterija do desne ilijačne bifurkacije	0.998 (0.970 – 1.026)	0.871
Rastojanje od renalnih arterija do leve ilijačne bifurkacije	0.996 (0.973 – 1.027)	0.416
Najveća debljina ILT	1.027 (0.943 – 1.119)	0.544
Napon na prednjem zidu	0.989 (0.967 – 1.011)	0.326
Dijametar aorte na mestu uzimanja uzorka	0.981 (0.936 – 1.028)	0.414
Dijametar ILT na mestu uzimanja uzorka	1.085 (0.997 – 1.180)	0.058
Relativni dijametar ILT na mestu uzimanja uzorka	1.089 (1.015 – 1.168)	0.018
Serumska koncentracija MMP 9	1.000(0.995 – 1.005)	0.949
Karakteristike tkiva – Jungov modul elastičnosti	1.023 (0.903 – 1.158)	0.724

4.4.4. Rezultati u vezi sa serumskom koncentracijom matriksne metaloproteinaze 9

Serumska koncentracija MMP9 je adekvatno izmerena kod 114 bolesnika i to kod 91 (79.82%) elektivnog i 23 (20.17%) hitno operisanih bolesnika. Međe ispitivanim bolesnicima je bilo 18 (15.78%) osoba ženskog i 96 (84.21%) osoba muškog pola.

Serumska koncentracija kod bolesnika sa različitim komorbidnim stanjima je prikazan na tabeli 19.

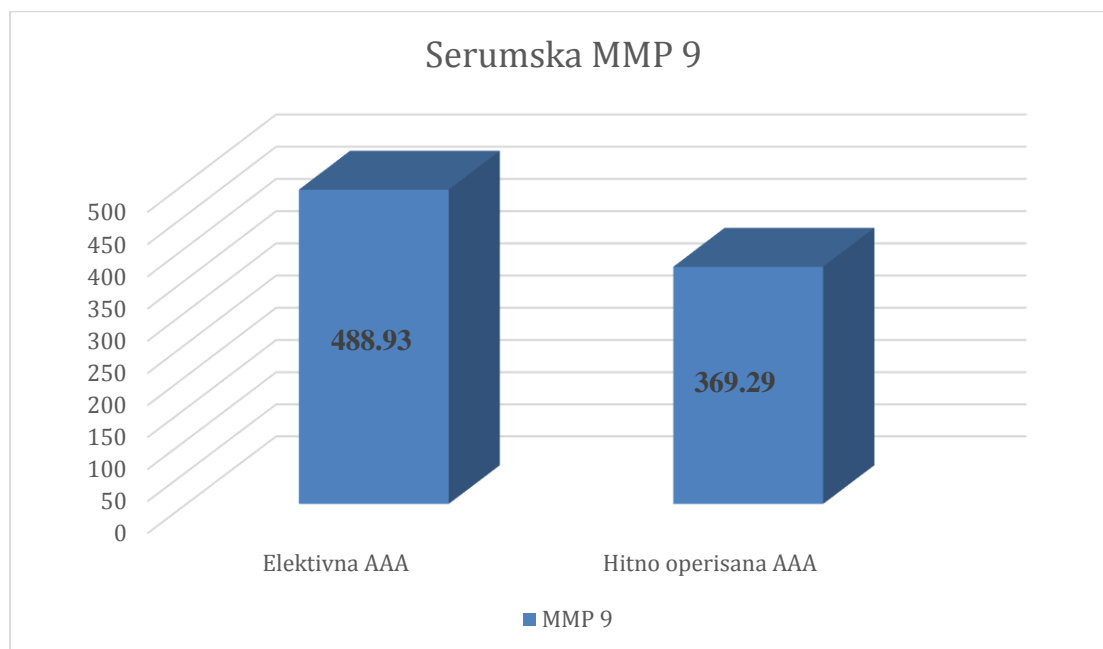
Tabela 19. Odnos vrednosti serumske koncentracije MMP9 u odnosu na komorbidna stanja ispitanika

Varijabla		Koncentracija MMP9	p
Hipertenzija	DA	513.41 (341.49)	0.700
	NE	467.75 (327.32)	
Hiperlipoproteinemija	DA	474.69 (329.94)	0.657
	NE	515.54 (342.02)	
Statinska terapija	DA	612.22 (503.49)	0.217
	NE	505.11 (332.44)	
Šećerna bolest	DA	747.5 (584.35)	0.078
	NE	496.6 (319.72)	
Koronarna bolest	DA	473.95 (49.72)	0.360
	NE	555.01 (346.47)	
Predhodna revaskularizacija miokarda	DA	477.75 (335.82)	0.487
	NE	525.21 (341.94)	
Respiratorna insuficijencija	DA	520.21 (364.66)	0.832
	NE	505.38 (330.12)	
Bubrežna insuficijencija	DA	513.5 (250.05)	0.693
	NE	454.98 (348.86)	
Periferna arterijska okluzivna bolest	DA	393.96 (198.38)	0.670
	NE	513.6 (347.87)	
Predhodna vaskularna operacija	DA	342.3 (98.57)	0.489
	NE	511.14 (342.48)	
Karotidna bolest	DA	435.79 (396.77)	0.498
	NE	516.15 (335.26)	
Aneurizma na drugoj lokalizaciji	DA	273.9 (18.3)	0.323
	NE	514.02 (340.76)	

Serumska koncentracija MMP 9 je iznosila 488.93 (SD 330.28) kod elektivnih i 609.03 (SD 369.29) kod hitno operisanih bolesnika. Nije bilo statistički značajne razlike u serumskoj

koncentraciji MMP 9 između dve ispitivane grupe, $p=0.137$. Odnos vrednosti serumske koncentracije MMP 9 prema simptomatologiji aneurizme je prikazan na grafikonu 11.

Grafikon 11. Raspodela serumske koncentracije MMP9 u odnosu na simptomatologiju



Nakon korelacije anatomskih, morfoloških i biomehaničkih parametara sa vrednostima serumske MMP 9, konstatovana je statistički značajna povezanost između serumske koncentracije MMP 9 i srednjeg napona u intraluminalnom trombu (test korelacije - 0.371, $p=0.016$), najveći rizik od rupture ($p=0.04$) i volumen intraluminalnog tromba (test korelacije 0.324, $p=0.03$), dok su dijametar ekvivalentan riziku od rupture (RRED) i debljina intraluminalnog tromba bile granično značajno povezane sa karakteristikama tkiva, test korelacije 0.289, $p=0.054$ i test korelacije $p=0.059$.

Kod pacijenata čije je tkivo pokazalo slabost prilikom testiranja i puklo, serumska koncentracija MMP 9 je iznosila 354.69 (SD 177.9), dok je kod pacijenata čije tkivo nije pokazalo slabost i nije puklo koncentracija MMP 9 u serumu iznosila 360.13 (SD 205.06). Nije bilo statistički značajne razlike u koncentraciji serumske MMP 9 između pacijenata čije je tkivo pokazalo slabost pri testiranju i onih kod kojih nije, $p=0.950$.

Takođe učinjena je korelacija između vrednosti serumske MMP 9 i snage zida izražene kroz pritisak neophodan za pucanje testiranog tkiva. Nije dobijena statistički značajna razlika, test korelacije je iznosio 0.174, $p=0.135$.

5. DISKUSIJA

Polazeći od hipoteze da je dijametar kao kriterijum za procenu rizika od rupture manje precizan od biomehaničkih sila koje su u interakciji u samoj aneurizmi postavljeni su ciljevi ispitivanja. Ovim istraživanjem ispitivani su bolesnici sa asimptomatskom odnosno simptomatskom i rupturiranom aneurizmom abdominalne aorte. Ispitivanjem su obuhvaćene sve tri komponente procesa koji učestvuju u procesu nastanka rupture: napon kojim krvna struja deluje na zid aneurizme, snaga zida aneurizme i biohemijska, proteolitička, aktivnost izražena kroz koncentraciju enzima matriksne metaloproteinaze 9 u serumu. Određivani su parametri koji utiču na snagu zida ali i njihov uticaj na nastanak rupture.

Kroz ispitivanje napona u zidu zabeležene su i morfološke odnosno anatomske karakteristike koje bi mogle imati udeo u procesu nastanka rupture, odnosno uticati na povećanje napona i na veću sklonost aneurizme ka komplikaciji. Ispitivane morfološke i anatomske karakteristike su se odnosile na angulacije kao znak asimetrične geometrije, na suprarenalnom i infrarenalnom delu aorte i ilijačnim arterijama, odnos dijametra aorte iznad aneurizmatkog proširenja sa dijametrom ilijačnih krvnih sudova obe strane zajedno. Takođe su određivane karakteristike intraluminalnog tromba kao što je zapremina (apsolutna i relativna), orijentacija i odnos sa mestom najvećeg napona.

Karakteristike zida aneurizmatke kese su ispitivane „buble inflation“ testom koji podrazumeva inflaciju tkivnog uzorka pritiskom vode u fiziološkim uslovima (37°C u Kreps-Ringerovom rastvoru). Povećavanjem i kontinuiranim praćenjem pritiska u sistemu tkivo je izlagano maksimalnom pritisku nakon čega je dolazilo do njegove trajne deformacije što je zabaleženo kamerom te je vrednost pritiska u momentu trajne deformacije smatrana snagom tkiva. Ovaj parametar snage tkiva je analiziran prema demografskim karakteristikama bolesnika najvećem dijametru aneurizme odnosno prema njenom ishodu (asimptomatska ili ne).

Biohemijska, proteolitička, aktivnost u serumu je merena koncentracijom enzima MMP9 u uzorku krvi uzimanom pre operacije i pre uzimanja tkiva a nakon učinjenog MSCT pregleda. Ova aktivnost je poređena sa demografskim karakteristikama odnosno anatomskim i morfološkim osobinama aneurizme uključujući i vrednosti najvećeg napona.

Rezultati ovog ispitivanja ukazuju na značaj pola u lečenju aneurizme abdominalne aorte. Ovo nije izolovan slučaj razlike među polovima kada su u pitanju vaskularna oboljenja. Objašnjenje bi moglo da se nađe u protektivnom uticaju ženskih polnih hormona na nastanak ateroskleroze kao i još dramatičniji uticaj na nedostatak hormona u menopauzi. Svakako da povećan udeo osoba ženskog pola u populaciji kardiovaskularnih bolesnika je posledica i savremenog životnog stila koji prate i nezdrave navike među kojima dominira pušenje. Sa jedne strane osobe ženskog pola su sklonije komplikacijama operativnog lečenja, ne samo aneurizmatskog oboljenja. Primećene su, na primer, razlike u rezultatima operativnog lečenja karotidne stenozе posebno kod gojaznih osoba ženskog pola¹⁹⁰. Sa druge strane osobe ženskog pola su sklonije komplikacijama vaskularnih oboljenja. Na primer osobe ženskog pola su sklonije moždanom udaru, a ne zaostaju ni kada je u pitanju ruptura aneurizme abdominalne aorte. Ova razlika u riziku od rupture bila je i razlog da u vodiču dobre kliničke prakse indikacija za intervenciju bude manji dijametar aorte nego kod muškaraca. Kohnert i saradnici su ovu polnu razliku objasnili različitim mehaničkim karakteristikama aneurizmatskog tkiva odnosno ILT osoba ženskog pola¹⁹¹.

Međutim konkretno u ovom ispitivanju pokazano je da je učestalost ženskog pola veća među pacijentima operisanim u hitnom aranžmanu zbog simptomatske ili rupturirane aneurizme, nego među asimptomatskim pacijentima. Moglo bi se reći da je ženski pol povezan sa većim rizikom za rupturu ali je činjenica da je MAD kod ispitanica bio veći nego kod ispitanika. Takođe broj ispitanica je značajno manji što otežava statističku analizu ali i podrazumeva opreznost kod analize rezultata. Osim po veličini MAD, i drugih parametara koji su zavisni od dijametra, nije bilo druge razlike između osoba muškog i ženskog pola. Logističkom regresionom analizom za predviđanje uticaja pola na nastanak rupture aneurizme eliminisani su uticaji dijametra, RRED i sličnih parametara koji se razlikuju po polu kako bi se utvrdilo da li ženski pol ima nezavisan uticaj od ostalih parametara na nastanak rupture. Pol gubi prediktivnu sposobnost kada se uključi RRED a REED je značajan nezavisno od pola. Kako objasniti da žene imaju veći rizik za nastanak rupture a manji dijametar od muškaraca? Verovatno jer je kod žena aneurizma rupturira na manjoj vrednosti dijametra u odnosu na muškarce. Najpreciznije određivanje dijametra za procenu rizika od rupture je kod žena na 65.5mm (izračunata iz Youdenovog indeksa) dok je kod muškaraca tačnost dijametra najbolja na 68,45 mm. Ipak obzirom da i druge publikacije govore u prilog tome da je rizik od rupture kod ženskog pola veći, možemo reći indirektno da je i ova studija to potvrdila.

Iako je pušenje pokazano povezano sa nastankom aneurizme a po nekim radovima i sa nastankom njene rupture na ovom materijalu pušenje kao navika, ali i broj godina pušenja odnosno broj cigareta konzumiranih na dan nisu bili značajan prediktor nastanka rupture. Nisu imali uticaj ni na učestalost rupture, niti na kvalitet ispitivanog tkiva. Jedan od mogućih obrazloženja je da u Srbiji zaista veliki broj osoba puši, što se vidi i iz ovih rezultata gde je preko 80% ispitanika bilo u grupi aktivnih pušača. Jasno je i da je ovako veliki broj pušača u stvari i razlog velikom broju aneurizmi u našj zemlji.

Od ostalih komorbidnih stanja zabeleženih na ispitanicima jedino je koronarna bolest značajno ređe zabeležena u grupi hitno operisanih bolesnika. Upravo ovakav rezultat u grupi hitno operisanih AAA je možda posledica nedostatka mogućnosti da se lepo sakupe svi podaci o komorbiditetu obzirom da je kod umirućeg bolesnika teže doći do podataka. U korist tome je i podatak da nije bilo razlike u učestalosti predhodne revaskularizacije miokarda (bilo hirurške ili transluminalne) između dve grupe bolesnika – jednostavno ovi podaci su već bili u pratećoj dokumentaciji.

Prečnik AAA je još od prvih istraživanja iz sedamdesetih godina prošlog veka definisan kao prediktor rupture - korelacija objašnjena pomoću La Place-ovog zakona koji govori o naponu u cilindričnim telima i definiše ga kao zavisnog od prečnika⁵⁰. Ovaj parametar je široko prihvaćen u medicinskom ali i tehničkom odnosno industrijskom svetu. Izračunavanje je jednostavno kao i interpretacija. Međutim da li je uvek tačno?

U ovom istraživanju MAD se pokazao kao značajan predictor nastanka rupture aneurizme abdominalne aorte, međutim njegova prediktivna sposobnost je izračunata kao 73%. Takođe ovaj parameter je uticao i na ostale morfološke a posebno biomehaničke parametre. Logističkom regresijom dobijeno je da su neki od njih nezavisni od MAD dok se jedna nova vrsta dijametara, RRED (biomehanički dijametar), pokazao kao znatno precizniji.

Kako aneurizmatiska proširenja nisu pravilnog oblika već su često nepravilnih kontura i anguliranih i asimetričnih oblika precizno merenje podrazumeva postojanje projekcije koja je ortogonalna na pravac pružanja aneurizme. Kada se prečnik meri ultrasonografijom postavljanje sonde precizno pod pravim uglom u odnosu na pravac pružanja je neprecizno te upravo zato imamo nedovoljno precizna merenja ultrasonografskim pregledom¹⁹². Ipak ova preciznost se menja u zavisnosti od iskustva ispitivača kao i samih anatomskih karakteristika aneurizme. Step en angulacije aneurizme je prikazan kroz “shape index”, te je pokazano da sa promenom ovog parametra menja i preciznost merenja ultrasonografijom¹⁹³. Ovaj parametar je korišćen i u ovo ispitivanju kao mera asimetričnosti i angulacije aneurizme. Sa druge strane

precizno merenje dijametra aneurizme pomoću MSCT snimaka u poslednje vreme je unapređeno uvođenjem softvera koji omogućavaju detaljnu analizu slike pomoću centralne linije^{110,194}. Merenje dijametara u ovom ispitivanju automatski je inicijalno rađeno pomoću Vascops softvera kojim su mereni i ostali biomehanički parametri. Ovaj softver automatski meri prečnik koristeći analizu slike pomoću centralne linije. Ipak kod svakog ispitanika je vršeno i manuelno merenje na isti način te su dobijene značajne razlike nakon čega je za dalju analizu korišćena vrednost dobijena manuelno. Sledi da iako jednostavno na prvi pogled, merenje prečnika aneurizme ima svojih nedostataka kada je u pitanju preciznost merenja. Ultrasonografija zahteva iskustvo i validaciju a MSCT specijalizovani softver. Ova nepreciznost u merenju je verovatno samo jednim delom razlog nastanka rupture kod malih aneurizmi. Sa druge strane potencijalno merenje zapremine aneurizme bi moglo da eliminiše ove greške.

U praksi se sreću rupturi aneurizmi čiji je dijametar manji od 55mm. Ovaj fenomen se objašnjava time da je prečnik kao prediktor rupturi aneurizme korišćen na osnovu zakona koji se odnosi na pravilna cilindrična tela. Međutim aneurizme abdominalne aorte, a ni bilo koje druge, nemaju pravilan oblik te odatle interesovanje i potreba za preciznijim prediktorom. Najveći prečnik aneurizme, MAD, je pokazao prediktivnu vrednost od 73% za nastanak rupturi aneurizme abdominalne aorte. Međutim kao precizniji su se pokazali ukupna zapremina (volumen) aneurizme kao relativna zapremina ILT odnosno RRED.

Zapremina aneurizme se sve češće pominje u literaturi kao važan parametar. Češće je korišćen u cilju praćenja nakon implantacije stent grafta i jasna prednost merenja zapremine jeste u tome što se time u obzir uzima ne samo najveći prečnik već svi prečnici u ispitivanom segmentu aneurizmatičke kese. Gasser i saradnici su pokazali da sam rast aneurizmatičke kese ne mora biti najbrži u nivou najvećeg prečnika već najveći porast prečnika može zahvatati različite delove aneurizme¹⁹⁵. Ipak kada je u pitanju poređenje dva uzastopna pregleda potencijalni problem može nastati ukoliko se za merenje zapremine koriste različite početne odnosno krajnje tačke. Time se posledično menja i vrednost zapremine. Kako u ovom istraživanju nije rađeno praćenje istih bolesnika ovaj nedostatak nije došao do izražaja u tolikoj meri. Ipak ako se pogledaju rezultati ostalih anatomskih i morfoloških osobina uočava se da osim dijametra kod rupturiranih aneurizmi postoje i značajno veće vrednosti koje opisuju angulacije ("shape index", angulacije vrata) kao i rastojanje od bubrežnih arterija do bifurkacije. Zapremina aneurizme odražava u stvari ne samo sve dijemetre u obolelom segmentu aorte već i asimetričnosti odnosno angulacije koje su se u univarijantnoj analizi pokazali takođe kao značajni prediktori rupturi aneurizme. Za razliku od nekih drugih parametara ispitivanih u ovom istraživanju zapremina aneurizme se izračunava znatno lakše i nije potrebno znanje iz biomehanike čime je ova metoda potencijalno lako primenljiva u praksi. Logistički modeli

korišćeni i ispitivani u ovom istraživanju pokazali su da kombinacija MAD u ukupn zapremine aneurizme imaju znatno bolju prediktivnu vrednost u poređenju sa samim MAD. Drugi autori su takođe ukazivali na korelaciju ukupnog volumena aneurizme i njenog rasta¹⁹⁶. Do sada nije u literaturi zabeležen prediktivni model koji koristi kombinaciju MAD i UZA, kakav je predložen u rezultatima ovog istraživanja.

ILT je struktura specifična za aneurizmatičke lezije. Iako se sam tromb može stvoriti i u drugim krvnim sudovima (vene dubokog ili površnog sistema, srčane šupljine), reklo bi se da intraluminalni tromb koji se nalazi u aneurizmatičkoj kesi ima drugačiju morfologiju, histologiju i biohemiju. Njegov mehanizam nastanka kao i sama uloga u rastu aneurizme odnosno nastanku rutpure je i dalje u fazi ispitivanja. Činjenica iz prakse jeste da nemaju sve aneurizme ILT a i one koje ga imaju nemaju ga uvek u istoj meri. Pokazano je da ILT utiče na hipoksiju samog zida aneurizme dok su njegove biomehaničke karakteristike promenljive¹⁹⁷. ILT može nastati na dva različite načina¹⁹⁸⁻⁹. Postepeni nastanak ILT kada se trombnih masa slažu jedna na drugu bez jasnih razlika između slojeva, odnosno takozvani „odvojeni“ način nastanka kada u ILT postoje jasne razlike između slojeva. Zanimljivo je da i aneurizma može rasti na slična dva načina, postepeno i povremeno ubrzano, ili kako su autori nazvali „staccato“²⁰⁰⁻¹. U dosadašnjim publikacijama ILT je najčešće izražavan kroz svoju debljinu. U ovom istraživanju ILT je meren na nekoliko načina. Najpre je merena njegova zapremina koja je zatim izražavana i na relativan (rILT) način, kao procenat od ukupne zapremine aneurizme. Takođe ILT je izražavan merenjem najveće njegove debljine, kao i merenjem njegove debljine na mestu najvećeg napona (PWS), odnosno merenjem njegove debljine na mestu uzimanja tkiva za ispitivanje snage. Rezultati su pokazali da je rILT parametar koji je od značaja za predviđanje rizika od rupture. Iako nije nezavistan u odnosu na dijametar pokazalo se da se vrednost rILT povećava sa porastom dijametra. Što bi značilo da je produkcija ILT veća što je aneurizma veća. Svakako bi ovaj mehanizam mogao bar jednim delom objasniti i nastanak rupture sa porastom dijametra. Daljim kreiranjem logističkih modela pokazano je da rILT zajedno sa MAD a zatim i zajedno sa ukupnom zapreminom aneurizme povećava tačnost modela u predviđanju rizika od rupture. Sa druge strane debljina ILT na mestu uzimanja tkiva značajno je uticala na izmerenu snagu tkiva. I ovde je precizniji i značajniji rezultat dobijen kada je veličina tromba izražena na relativni način, kao procenat dijametra aneurizme. Za razliku od rILT, parametra koji bi se relativno lako mogao koristiti u kliničkoj praksi, ovaj drugi parametar koji utiče na snagu tkiva je vredan putokaz za nova istraživanja.

Ideja da u procesu nastanka aneurizme učestvuju sile kojima krv pritiska zid krvnog suda datira još od Džona Hantera (John Hunter 1728-1793)⁸. Ipak tek sa razvojem moderne tehnologije ove ideje su produbljene korišćenjem metode konačnih elemenata. Nepravilni oblik aneurizmatički proširene aorte čini je kompleksnim matematičkim sistemom i nije moguće tako

precizno primeniti La place-ov zakon. Za kompleksne sisteme u inženjerstvu se koristi metod konačnih elemenata. Od kako je tim koji predvodi D. Vorp u Pittsburgu (SAD) prvi objavio svoje rezultate analize aneurizme abdominalne aorte metodom konačnih elemenata i pokazao da se rizik od rupture može preciznije proceniti u poređenju sa dijametrom usledile su brojna istraživanja u različitim centrima u kojima vaskularni hirurzi i bioinženjeri imaju mogućnost da blisko saraduju¹⁴⁸. Ideja o najvećem naponu, PWS-u, proširena je teorijom o indeksu rizika od rupture nakon što su ispitivana tkiva aneurizme na kadaveričnim uzorcima²⁰². Na kraju poslednji korak je predstavljao prenos rezultata najvećeg napona i indeksa rizika od rupture u dijametar aneurizme ekvivalentan riziku od rupture („rupture risk equivalent diameter“ - RRED). Osim ovih istraživanja koja predstavljaju osovinu vođenu najvećim ekspertima iz ove oblasti D.Vorpom i T. Mcgloughlin – om, u poslednjih 15 godina učinjena su i brojna druga istraživanja koja su se bavila uticajima različitih parametara na rizik od rupture. Među tim parametrima najčešće su se sretali asimetrija i angulacije, konfiguracija intraluminalnog tromba i njegova pozicija odnosno ispitivane su i neke relacije između biomehaničkih osobina i histoloških karakteristika zida aorte¹⁷¹. Kada su u pitanju biomehanička ispitivanja pored određivanja najvećeg napona (PWS), indeksa rizika od rupture (RRI) i dijametra ekvivalentnog riziku od rupture (RRED), određivani su i drugi parametri.

Vrednost 99 percentila se dobije kada se odbije 1% vrednosti najvećeg izmerenog napona. Napon u 99 percentila je u nekoliko studija prikazan kao bolji od najvećeg napona u proceni rizika od rupture²⁰³⁻⁵. Speelman i saradnici su pokazali da je vrednost 99 percentilnog napona bila manja kod aneurizmi sa većom relativnom zapreminom tromba i bržim rastom. Metaxa i saradnici nisu dobili iste rezultate kada su pratili porast aneurizme i 99 percentilnost.

Još jedna studija pratila je vrednosti napona na određenim lokacijama u aneurizmi. Li i saradnici su pokazali da je vrednost napona u zoni “ramena” aneurizme od značaja i bio je značajno veći kod aneurizmi koje su brže rasle (30 bolesnika) u poređenju sa aneurizmama koje su sporije rasle (14 bolesnika)²⁰⁶.

U poslednje vreme za analizu napona u zidu korišćene su i druge metode: kompjuterska dinamika fluida (“Computational Fluid Dynamics”-CFD) odnosno analiza interakcije između tečnosti i čvrstih struktura (“Fluid Structure Interaction”-FSI)²⁰⁷⁻⁹. Obe ove metode slične su metodi konačnih elemenata jer koriste trodimenzionalni model ali nisu korišćene u ovom istraživanju. Ipak ima se utisak da će njihov potencijal doći do izražaja u godinama koje dolaze obzirom da analiziraju procese u aneurizmi na način koji je logičniji imajuću u vidu sam proces nastanka aneurizme a posebno rupture.

Prikaz dosadašnjih ispitivanja biomehaničkih parametara koji bi mogli uticati na rupturu aneurizme abdominalne aorte je dat na tabeli 20.

Tabela 20. Pregled literature o biomehaničkim ispitivanjima aneurizme abdominalne aorte

Autor	Godina	Broj pacijenata	Metoda
Sonesson ²¹⁶	1999	132	Krutost zida
Wilson ¹⁶¹	1999	60	Krutost zida - Elastični modulus Pressure-strain elastic modulus
Hall ²²³	2000	40	Napon u zidu
Fillinger ¹⁴⁷	2002	48	Najveći napon u zidu - PWS
Fillinger ²⁰⁷	2003	103	Najveći napon u zidu - PWS
Wilson ¹⁶²	2003	210	Krutost zida; Elastični modulus Pressure strain elastic modulus
Venkatasubramaniam ¹⁵⁸	2004	27	Najveći napon u zidu – PWS
Raghavan ^{148,202}	2004	43	Najveći napon u zidu – PWS
M., Vande Geest ¹⁵⁶	2006	13	Indeks rizika od rupture
Truijers ²⁰⁸	2006	30	Najveći napon u zidu – PWS
Heng ²¹²	2008	70	Najveći napon u zidu – PWS
Vande Geest ²²⁴	2008	14	Najveći napon u zidu - PWS Srednji napon u zidu
Hoegh ²²²	2009	61	Krutost zida;Elastični modulus Pressure strain elastic modulus
Gasser ²⁹⁰	2010	50	Najveći napon u zidu - PWS
Li ²⁰⁶	2010	44	Napon u “ramenu” aneurizme Najveći dijametar napon Ukupni napon
Maier ²¹¹	2010	53	Najveći napon u zidu - PWS Indeks potencijalnog rizika od rupture
Ruegg ²¹⁷	2010	114	Augmentation index
Speelman ²¹⁶	2010	37	99 percentile stress

Speelman ²⁰⁵	2010	30	99th percentile stress
Gasser ¹⁶⁹	2014	229	Najveći napon u zidu - PWS Najveći indeks rizika od rupture Dijametar ekvivalentan naponu Dijametar ekvivalentan indeksu rupture
Boyde ¹⁵⁰	2015	7	Smicući napon
Chisci ¹⁵¹	2015	143	Indeks oscilatornog smicućeg napona Prosečno vreme smicućeg napona u zidu Relativno vreme zastoja - Residence relative time
Erhart ²¹⁰	2015	60	Najveći napon u zidu Najveći indeks rizika od rupture Dijametar ekvivalentan riziku od rupture
Metaxa ²⁰⁴	2015	34	99th percentile stress
Shang ²¹³	2015	26	Najveći napon u zidu
Xenos ¹⁵²	2015	16	Najveći napon u zidu Indeks potencijalnog rizika od rupture
Erhart ¹⁷¹	2016	36	Najveći napon u zidu Najveći rizik od rupture Dijametar ekvivalentan riziku od rupture

Rezultati prikazani u ovom istraživanju su pokazali da su biomehanički parametri značajni prediktori nastanka rupture aneurizme abdominalne aorte te da su precizniji od samog dijametra. U te parametre spadaju RRED, PWS, srednja vrednost napona u zidu (“mean wall stress”- MWS), PWRR i srednja vrednost indeksa rizika od rupture. PWS i MWS su vrednosti koje se mogu dobiti bilo kojim programom koji koristi metod konačnih elemenata i vrednosti su uporedive. Međutim parametri RRED i PWRR su specifični za progam Vascops koji je korišćen u ovom ispitivanju.

Dosadašnje studije su ispitivale različite biomehaničke parametre a osnovni podaci o bolesnicima uglavnom nisu dostupni zbog čega je teško zaključiti koliko su ispitivani bolesnici

reprezentativan uzorak. Prema podacima iz ovog istraživanja može se reći da se radi o standardnim bolesnicima koji boluju od aneurizmske bolesti. Njihovo zdravstveno stanje opterećeno je komorbidnim stanjima koja su u vezi sa koronarnim krvnim sudovima, bubrežnom i respiratornom insuficijencijom uz mali procenat osoba sa šećernom bolesti što je takođe karakteristično za ovu populaciju.

Analiza napona u zidu uz pomoć metode konačnih elemenata korišćena je u dosadašnjim ispitivanjima.¹³ studija poredilo je vrednost najvećeg napona kod simptomatskih odnosno rupturiranih aneurizmi u odnosu na ovu vrednost kod asimptomatskih. Deset studija je pokazalo statistički veće vrednosti kod simptomatskih odnosno rupturiranih AAA^{207,147,158,169,202,207,209-11}. Iako ovo govore u prilog tome da je najveći napon dobar prediktor rizika od rupture, ove studije su imale nedostataka kojih moramo biti svesni. Naime, dijametar simptomatskih odnosno rupturiranih aneurizmi je bio značajno veći nego dijametar aneurizmi u grupi asimptomatskih, što može biti doprinoseći faktor rezultatima koji su dobijeni u ovim studijama. Truijers i saradnici su ovaj nedostatak izbegli upoređivajući samo aneurizme sličnog dijametra. U njihovom ispitivanju značajna razlika je dobijena samo između rupturiranih i asimptomatskih aneurizmi, nakon što su isključili simptomatske.⁷ I drugi autori (Fillnger, Raghavan, Gasser, Maier^{147,209,211,214}) su poredili grupe pacijenata sa sličnim dijametrom aneurizme i tri od četiri studije su pokazale značajnu razliku u vrednosti najvećeg napona kod rupturiranih aneurizmi. Erhart i saradnici su merili najveći napon kod rupturiranih aneurizmi kod kojih je bio dostupan MSCT i pre nego su rupturirale. Poredeći ove vrednosti sa grupom asimptomatskih aneurizmi sličnog dijametra nisu dobili značajnu razliku.

Osim određivanja najvećeg napona, u želji da vrednosti dobijene metodom konačnih elemenata relativizuju, autori su uveli i dijametar ekvivalentan naponu – RRED²¹⁸. Ovaj parametar se dobija tako što se dobijena vrednost najvećeg napona poredi sa vrednostima napona u referentnoj populaciji. RRED će biti ona vrednost dijametra koja u referentnoj populaciji odgovara vrednosti dobijenog najvećeg napona, PWS. Na primer, aneurizma abdominalne aorte od 50mm može imati dijametar ekvivalentan naponu 65mm, ukoliko vrednosti najvećeg napona dobijene metodom konačnih elemenata za datu aneurizmu od 50mm odgovaraju dijametru od 65mm u referentnoj populaciji.

Studije koje su poredile RRED kod rupturiranih i asimptomatskih aneurizmi su takođe opterećene limitom da se radilo o grupama nejednakog dijametra. Ipak studija Erharta i saradnika je upoređivala grupe sa jednakim dijametrom i dobila statistički veće vrednosti dijametra ekvivalentnog naponu kod aneurizmi koje su kasnije rupturirale²¹⁰.

U prikaznom istraživanju ove disertacije poredene su dve grupe pacijenata, asimptomatski i oni kod kojih je konstatovana ruptura ili su operisani zbog simptomatologije.

Ove dve grupe se razlikuju u vrednosti najvećeg dijametra ali je multivarijantnom logističkom regresionom analizom pokazano da su biomehanički parametri prediktori rupture nezavisni od samog MAD, i to je RRED precizniji nego PWS. Takođe je pokazano da kada se ovim parametrima u modelu doda ukupna zapremina aneurizme ili rILT prediktivna moć raste. Kada se radi o korišćenju softvera za analizu konačnih elemenata, konkretno u ovom slučaju Vascops programa, važno je napomenuti da jedan značajan broj bolesnika, odnosno njihovih MSCT snimaka, nisu analizirani uspešno iz različitih razloga koji su navedeni u odeljku metode. Ovo iskustvo nam govori da je potrebno još unapređivati mogućnosti ovih mašina ali i sa druge strane sprovoditi edukaciju hirurga i drugih lekara da se koriste ovakvim programima kako bi možda u budućnosti ova metoda bila primenljiva na svim bolesnicima.

Među publikovanim studijama postoje i razlike u momentu izvođenja MSCT pregleda. Kod simptomatskih i rupturiranih aneurizmi pet studija je koristilo hitan MSCT pregled^{158,209-12} dok je drugih pet studija koristilo MSCT urađen u vreme dok aneurizma nije dala simptome ili rupturirala^{147,166,207,213-14}. Samo je jedna studija koristila MSCT pregled pre i nakon momenta rupture²⁰⁸. Upotreba MSCT pregleda nakon nastanka rupture bi možda mogla dati lošiji prikaz geometrije a samim tim i uticati na vrednost izračunatog najvećeg napona. Postavlja se pitanje da li bi možda grupa pacijenata sa simptomatskom aneurizmom bila adekvatniji uzorak. Među ispitanicima ove disertacije značajan broj je imao simptomatsku a ne rupturiranu aneurizmu što verovatno smanjuje greške pri merenju napona ali povećava heterogenost grupe i time verovatno smanjuje kvalitet rezultata. Ipak za ovaj vid istraživanja kojim se ispituje i predviđa jedan momenat u vrlo varijabilnom biološkom sistemu jasno je da je nemoguće napraviti idealne uslove i parametre. Upravo zato su korišćeni i logistički modeli kako bi kombinacijom različitih prediktivnih parametara došli do što boljeg verovatnoće za traženi ishod.

U cilju unapređenja prediktivnih mogućnosti ispitivanih parametara kreirani su logistički modeli. Pošlo se od MAD koji se danas koristi kao kriterijum na osnovu koga se odlučujemo za izbor terapije. Prediktivna vrednost ovog parametra je 73% i koji ima zadovoljavajuću tačnost AUC od oko 0,78, došlo se do modela sa dobrom tačnošću (AUC je preko 0,8) i sa poboljšanom klasifikacijom na 83,9%. Najbolju prediktivnu moć imaju modeli koji koriste parameter iz softvera koji je korišćen za ispitivanje, međutim kada se kombinuju parametric kao što su MAD, rILT i UZA tačnost modela je oko 82% što je za samo jedan procenat manje od prediktivne moći skupog softvera sa kojim je potrebno znati raditi. Postavlja se pitanje da li je u ovoj sadašnjoj konstelaciji tehničkih mogućnosti i individualnog znanja i obrazovanja bolje koristiti nešto manje precizan model koji se može upotrebiti sa malim šansama za neuspeh. Buduće studije će potvrditi ulogu predloženih modela u proceni rizika od rupture.

Snaga zida aneurizme je važan parametar u procesu nastanka aneurizme odnosno rupture aneurizme abdominalne aorte. Konstatujući da je dijametar aorte nedovoljno precizan u proceni rizika od rupture konstruisan je model kojim su prikazani naponi u zidu aneurizme. Međutim to je bio samo jedan od parametara iz procesa nastanka rupture kada napon u zidu nadvlada njegovu snagu. Ispitivanje snage zida je mnogo kompleksnije od prikazivanja i izračunavanja raspodele i vrednosti napona u zidu aneurizme. Za razliku od prikazivanja napona koje je moguće uraditi na osnovu učinjenog MSCT pregleda, za ispitivanje snage i drugih karakteristika tkiva je potrebno uraditi *in vivo* ili *in vitro* testiranje. Kako ispitivanje snage tkiva *in vivo* nije moguće uzorci tkiva su korišćeni za *in vitro* testiranja. U tu svrhu korišćene su najviše metode rastezanja u jednom ili u dva pravca („uniaxial stretching“ odnosno „biaxial stretching“). Ista grupa autora koja se bavila istraživanjem napona uradila je i prva testiranja na tkivima. Vorp i saradnici kao i Van de Geest i saradnici su prvi objavili radove na temu uniaksijalnog testiranja uzoraka aneurizmatškog tkiva. Kod 21 bolesnika uzeto je 69 uzoraka a rezultati su korišćeni za pravljenje matematičkog modela obzirom da je prema njihovim rezultatima na snagu zida uticala debljina intraluminalnog tromba, životna dob, pol, konzumiranje duvana, veličina i promena dijametra aneurizme kao i porodična anamneza²¹⁹. Na osnovu ovog modela autori su predložili računanje rizika potencijalne rupture koji se dobija kao odnos napona i snage zida. Kada su testirali ovaj model i poredili njegovu preciznost prema najvećem dijametru autori nisu dobili statističku značajnost ali su p vrednost od 0.10 računali kao bolju u odnosu na vrednost dobijenu za najveći dijametar (0.26). Iako je koncept modela predikcije logičan, ovaj model nije dovoljno pokazan u praksi. Sličnu metodologiju su koristili Doyle i saradnici. Oni su snagu zida izražavali kao UTS („ultimate tensile strength” -) koga su dobijali kompjuterskom analizom prema ranijem nalazu dobijenom na osnovu merenja na kadaveričnim tkivima²⁰².

Tabela 21. Pregled literature u vezi sa ispitivanjem snage aneurizmatškog zida		
Autor	Snaga aortnog zida (N/cm²)	Opis studije
Van de Geest ¹⁸	21.2-193,(srednja - 80.5)	21 pacijenata;69 uzoraka;Uniaksijalni test
Van de Geest ²²³	102.8 (NR), 124.5 (R)	13 pacijenata; Uniaksijalni test; RAAA (8) vs AAA (5)
Doyle	77.44-92.11	Snaga zida procenjena kompjuterski kod 10 bolesnika - MSCT pregled
Raghavan ²⁰²	33.6 – 235	4 kadavera;Uniaksijalni test; AAA (3) and RAAA (1)
Koncar	19 (SD 5.82)	Aktuelna disertacija

Predhodno pomenuta merenja su rađena sa uniaksijalnim testom koji je kasnije unapređen biaksijalnim kada se uzorak izlaže silama u dva pravca što je bliže realnim silama u stvarnosti. Ovakva testiranja su pokazala da se tkivo aorte ne ponaša podjednako pri izlaganju longitudinalnom i cirkumferencijalnim silama odnosno pokazuje odlike mehaničke anizotropije u poređenju sa tkivom zdrave aorte odnosno da tkivo aneurizme nema iste karakteristike na različitim mestima na samoj aneurizmi^{164,220}. I sami autori ovih ispitivanja su naveli da ove sile ne odgovaraju trodimenzionalnim silama kojima su tkiva aneurizme izložena u složenom sistemu kakav je AAA. Kao potencijalno unapređenje objavljen je metod izlaganja tkiva inflaciji, silama koje deluju na čitavu površinu tkivnog uzorka (kao što je opisano u delu metode ove disertacije)¹⁸⁷.

Rezultati na našem materijalu su pokazali da je snaga tkiva značajno manja kod rupturiranih odnosno simptomatskih aneurizmi u odnosu na asimptomatske. Osim debljina ILT, sve druge demografske, anatomske, morfološke kao ni biomehaničke karakteristike nisu uticale na snagu zida. Tokom biomehaničkog ispitivanja korišćenjem softvera Vascops dobijan i indeks potencijalnog rizika od rupture kojim se osim biomehaničke sile i anatomske karakteristike upoređuju sa snagom tkiva koju program sam procenjuje na osnovu pola, pušačkog staža, telesne konstitucije. Na prikazanom materijalu snaga zida aneurizme je bila slabija kod aneurizmi koje su imale veći indeks potencijalnog rizika od rupture.

Sonesson i sar²¹⁶ kao i Wilson i sar²²¹ poredili su krutost zida između asimptomatskih aneurizmi abdominalne aorte koje su lečene hirurški i asimptomatskih koje su kasnije rupturirale. Wilson i saradnici su u svojoj studiji poredili i strain. Niti jedna od ove dve studije nije pokazala značajnu razliku između vrednosti ovih parametara u dve posmatrane grupe. Wilson i saradnici su u sledećem radu²⁸ poredili ove parametre i njihovu korelaciju sa porastom aneurizme i nisu našli razliku, dok su Hoegh i saradnici za iste parametre dobili slabu pozitivnu korelaciju za oba parametra. Slično je i sa rezultatima ove disertacije. Osim snage tkiva računat je Youngov modul elastičnosti koji nije bio u korelaciji sa rizikom od rupture, kao ni sa snagom tkiva.

Uloga elastolitičkih procesa u nastanku aneurizme i njene rupture su jasni²²⁵⁻⁸. Međutim klinička primena ovih saznanja je i dalje na samom početku. Postoje studije koje su nivo ispitivale nivo MMP kao markera za endotok nakon endovaskularne ekskluzije aneurizme. Rezultati ovog ispitivanja su pokazali da serumski nivo MMP 9 korelira vrednostima napona kojima je tkivo bilo izloženo, odnosno veličini intraluminalnog tromba izraženim kroz njegovu zapreminu dok povezanosti sa samim momentum rupture nije pokazana. Potrebna su još brojna istraživanja na ovu temu posebno ako se uzme u obzir kompleksnost ovih procesa odnosno način metabolisanja enzima elastolize i njihova široka prisutnost u ljudskom organizmu.

6. ZAKLJUČAK

Imajući u vidu zadate ciljeve kao i prikazane rezultate može se zaključiti sledeće:

- Zid aneurizme abdominalne aorte ima slabiju snagu kod aneurizmi koje su već rupturirale ili izazivale simptome čime je pokazano da snaga zida ima važnu ulogu u procesu nastanka rupture.
- Na snagu aneurizmskog zida utiče relativna debljina intraluminalnog tromba što bi ukazivalo na važan biohemijski lokalni uticaj u ovom procesu koji je potrebno ispitati.
- Serumska koncentracija MMP – 9 se, prema rezultatima ovog istraživanja, ne može koristiti za procenu snage aneurizmskog tkiva za predviđanje rizika od rupture aneurizme abdominalne aorte odnosno za procenu drugih karakteristika tkiva aorte ali bi se mogla koristiti za procenu zapremine intraluminalnog tromba odnosno intenziteta nekih biomehaničkih sila – potrebna su dodatna ispitivanja iz ove oblasti.
- Apsolutna a posebno relativna zapremina ILT su se pokazali kao parametri od značaja u predviđanju rizika od rupture aneurizme abdominalne aorte te mogu samostalno a posebno u okviru predloženih modela dati značajan doprinos predviđanju rizika od rupture.
- Sa povećanjem dijametra aneurizme raste i relativna zapremina ILT što ukazuje na povećanu proizvodnju intraluminalnog tromba koja bi mogla uticati na slabljenje aneurizmskog zida odnosno nastank rupture. Merenje volumena ILT u procesu praćenja neoperisanih bolesnika sa aneurizmom abdominalne aorte je potrebno proveriti u kliničkoj praksi
- Povećanje intraluminalnog tromba povećava rizik od rupture ali se na osnovu dobijenih rezultata ne može jasno objasniti mehanizam dejstva (da li se radi od mehaničkom, biohemijskom ili oba dejstva)
- Prema dobijenim rezultatima analize snage tkiva ne mogu dati nikakve nove informacije u vezi sa uticajem ovog parametra na nastanak rupture. Sa druge strane najveći napon odnosno relativna zapremina ILT su faktori koji značajno utiču na rizik od rupture i obavezni su deo najpreciznijih modela predloženih u ovom ispitivanju
- Biomehanički, anatomski odnosno morfološki parametri mogu začajno unaprediti predviđanje rizika od rupture u odnosu na korišćenje samog dijametra. Najkorisniji su najveći napon (PWS), zapremina aneurizme, relativna zapremina intraluminalnog tromba i dijametar ekvivalentan riziku od rupture. Korišćenjem ovih parametara moć predviđanja nastanka rupture se povećava sa 73% na 83.9%.
- Kod aneurizmi manjih od 55mm vrednost PWS veća od 249.8 diferencira one sa veoma visokim rizikom od rupture

7. REFERENCE

1. Argenteri A, Bianchi G. L'iconografia anatomica nella storia medica, pars tertia. *Vascular Update* 2006; 16:8–27
2. Lytton DG, Resuhr LM. Galen, on abnormal swellings. *J Hist Med* 1978;33:531-49
3. Osler W. Remarks on arteriovenous aneurysm. *Lancet* 1915;1:949-55
4. In *Arterial aneurysms, a hystorical review*. R.M.E Suy.2004 Lueven, Belgium.
5. Abulcasis. *On Surgery and Instruments*. A definitive edition of the Arab text with English translation and commentary by MS Spink and GL Lewiw. The Welcome Inst. London. 1973;chapter 49:368
6. Lascarotes J, Liapis C, Ionides C. Surgery on aneurysms in Byzantine times (324-1452 AD). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1988;15:110-4.
7. Nuland SB. Leonardo da Vinci. *Viking Penguin* 2000:71-2
8. Hunter J. *Lectures in the principles of surgery*. In: Palmer J *Works of John Hunter*. London, Longman et al. 1835;1:543-4
9. Ellis H. *The Age of the Surgeon-Anatomist*. In: *A History of Vascular Surgery*. London 2001:48
10. Malgaigne JF. *Oeuvres completes d' Ambroise Pare*. Paris 1840. Livre V: Des Tumeurs en General. Chapitre XXX:371-5
11. Bourdelot. Letter A Blegny. *Journal de Medecine* 1681:3:127
12. West JF. Clinical lecture on popliteal aneurysm. *Lancet* 1869;2:75-7
13. Cooper A. Case of ligation of the aorta. *Surgical Esseys*. London 1818:101-30
14. Editorial. *Lancet* 1828-29;2:607
15. Suy RM. Arterial aneurysms – a historical review. *Sint-Genesius-Rode:Demol*;2004
16. Vaughan GT. Ligation (partial occlusion) of the abdominal aorta for aneurism. Report of a case with a resume of previous cases. *Ann Surg* 1921;74:308-12
17. Matas R. Aneurysm of the abdominal aorta at its bifurcation into the common iliac arteries. A pictorial supplement illustrating the story of Corrine D:previously reported as the first recorded instance for cure of an aneurysm of the abdominal aorta by ligation. *Ann Surg* 1940;112:209-22
18. Soubbotich V. Military experience of traumatic aneurysms. *Lancet* 1913;2:720-1
19. Meade RH. The surgery of the aneurysm of the aorta. In: *History of Thoracic Surgery*. Springfield III:Charles Thomas. 1961:543
20. Pecoraro F, Pfammatter T, Lachat M, Mayer D, Veith F, Rancic Z. A new off-pump hybrid open and endovascular repair to treat ductus Botalli and ascendens aneurysms. *Vasc Endovascular Surg*. 2012 Feb;46(2):172-5
21. Broca P. *Des Anevrysmes et de leur Traitement*. Paris. 1856;36:88
22. Carrel A. La technique des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscera. *Lyon Med* 1902;98:859-64
23. Dubost C, Allary M, Oeconomos N. Resection of an aneurysm of the abdominal aorta: reestablishment of the continuity by a preserved human arterial graft with results after five months. *Arch Surg* 1952;64:405-8
24. Shumacher HB, King H. Surgical treatment of ruptured aortic aneurysm. *Arch Surg* 1955;71:768-74
25. DeBakey M, Cooley DA. Surgical treatment of aneurysm of abdominal aorta by resection and restoration of continuity with homograft. *Surg Gynecol Obstet* 1953;97:257-66

26. Bahnson N. Treatment of abdominal aortic aneurysm by excision and replacement by homograft. *Circulation* 1955;42:420-6
27. Voorhees AB, Jaretzki A, Blakemore AH. The use of tubes constructed from Vinyon "N" cloth in bridging arterial defects. *Ann Surg* 1952;135:332-6
28. Creech O Jr, Deterling RA, Edwards S, Julian OC, Linton RR, Shumacker J Jr. Vascular prostheses: report of the committee for the study of vascular prostheses of the society for vascular surgery. *Surger* 1957;41:62-80
29. Childers JM, Hatcho HD, Tran AN, Surwit EA. Laparoscopic para-aortic lymphadenectomy in gynecological malignancies. *Obstet Gynecol* 1993;82:741-7
30. Chen MH, Murphy EA, Halpern V, Faust GR, Cosgrove JM, Cohen JR. Laparoscopic-assisted abdominal aortic aneurysm repair. *Surg Endosc* 1995;9:905-7
31. Dion YM, Gracia CR, Ben el Kadi H. Totally laparoscopic abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2001;33:181-5
32. Javerliat I, Coggia M, Di Centa I, Goeau-Brissonniere O. Totally laparoscopic aortoiliac surgery. In *Controversies and updates in Vascular and Cardiac Surgery*. Eds. J-P Becquemin, Alimi YS, Watelet J, Loisanche D. *Minerva Medica* 2004;217-24
33. Duncan J. On the galvanopuncture of aneurysm. *Edinburgh Med J* 1865-66;11:920-33
34. Blakemoore AH, King BG. Electrothermic coagulation of aortic aneurysms. *JAMA* 1938;11:1821-7.
35. Volodos NL, Karpovich IP, Troyan VI, i sar. Clinical experience of the use of self-fixing synthetic prostheses for remote endoprosthetics of the thoracic and the abdominal aorta and iliac arteries through the femoral artery and as intraoperative endoprosthesis for aorta reconstruction. *Vasa Suppl* 1991;33:93-5
36. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1991; 5:491- 495
37. Volodos NL. The 30th Anniversary of the First Clinical Application of Endovascular Stent-grafting. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015 May;49(5):495-7
38. Koncar I, Colić M, Ilić N, Cvetković S, Dragas M, Cinara I, i sar. Endovascular aortic repair: first twenty years. *Srp Arh Celok Lek*. 2012 Nov-Dec;140(11-12):792-9
39. Rajesh Patel, Michael J Sweeting, Janet T Powell, Roger M Greenhalgh, for the EVAR trial investigators. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in 15-years' follow-up of the UK endovascular aneurysm repair trial 1 (EVAR trial 1): a randomised controlled trial. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31135-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31135-7)
40. Stojanović, V., Vujadinović, B., Marković, A. Slučaj aneurizme abdominalne aorte koja je operativno lečena. *Srp Arh Cel Lek* 1966; 94:1017
41. Marković M, Davidović L, Maksimović Ž, Kostić D, Cinara I, Cvetković S i sar. Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm. Predictors of Survival in 229 Consecutive Surgical Patients. *HERZ* 2004, 29(1): 123-9.
42. Davidović L, Marković M, Kostić D, i sar. Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms: Factors Influencing Early Survival. *Ann Vasc Surg* 2005, 19(1):29-34.
43. Davidovic L, Markovic M, Jakovljevic N, Cvetkovic D, Kuzmanovic I, Markovic D. Unusual forms of ruptured abdominal aortic aneurysms. *Vascular* 2008, 16 (1): 17-24.
44. Ouriel K, Geary K, Green RM, i sar. Factors determining survival after ruptured aortic aneurysm: the hospital, the surgeon, and the patient. *J Vasc Surg* 1990, 11(4):493-6.
45. Noel A, Gloviczki P, Cherry K. i sar. Ruptured abdominal aortic aneurysms: The excessive mortality rate of conventional repair. *J Vasc Surg* 2001, 34: 41-6.

46. Wanhainen A, Hultgren R, Linné A, Holst J, Gottsäter A, Langenskiöld M, i sar; Swedish Aneurysm Screening Study Group (SASS). Outcome of the Swedish Nationwide Abdominal Aortic Aneurysm Screening Program.
47. Marković M, Tomić I, Ilić N, Dragaš M, Končar I, Bukumirić Z, i sar. The Rationale for Continuing Open Repair of Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm.. *Ann Vasc Surg.* 2016 Oct;36:64-73
48. Davidović L, Colić M, Koncar I, Marković D, Kostić D, Cinara I, i sar. Endovascular repair of aortic aneurysm--preliminary results. *Srp Arh Celok Lek.* 2009 Jan-Feb;137(1-2):10-7
49. Davidovic LB, Maksic M, Koncar I, Ilic N, Dragas M, Fatic N, i sar. Open Repair of AAA in a High Volume Center. *World J Surg.* 2016 Nov 1. [Epub ahead of print]
50. Szilagy DE, Smith RF, DeRusso FJ, Elliott JP, Sherrin FW. Contribution of abdominal aortic aneurysmectomy to prolongation of life. *Ann Surg.* 1966 Oct;164(4):678-99.
51. Gillum, R.F.: Epidemiology of aortic aneurysm in the United States. *J. Clin. Epidemiol.* 48(11), 1289–1298 (1995)
52. Schlösser, F.J., Vaartjes, I., van der Heijden, G.J., i sar: Mortality after elective abdominal aortic aneurysm repair. *Ann. Surg.* 251(1), 158–164 (2010)
53. Scott, R.A., Ashton, H.A., Kay, D.N.: Abdominal aortic aneurysm in 4237 screened patients: prevalence, development and management over 6 years. *Br. J. Surg.* 78(9), 1122–1125 (1991)
54. Thompson, M.M.: Controlling the expansion of abdominal aortic aneurysms. *Br. J. Surg.* 90(8), 897–898 (2003)
55. Svensjö S1, Björck M2, Wanhainen A2. Update on screening for abdominal aortic aneurysm: a topical review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014 Dec;48(6):659-67
56. <http://www.bartleby.com>
57. U: Sidawy A, Sumpio B, DePalma R, ed. *The Basic Science of Vascular Disease*, Armonk, NY: Futura; 1997
58. Rutherford RB: *Vascular Surgery*. 7th ed. Philadelphia, PA, WB Saunders, 2010
59. Rensen S, Doevendans R, van Eys GJ: Regulation and characteristics of vascular smooth muscle cell phenotypic diversity. *Neth Heart J* 2007; 15:100-108
60. Wolinsky H, Glagov S. A Lamellar Unit of Aortic Medial Structure and Function in Mammals. *Circulation Researc* 1967, 20 (1):99-111
61. Shapiro SD, Endicott SK, Province MA i sar. Marked Longevity of Human Lung Parenchymal Elastic Fibers Deduced from Prevalence of D-Aspartate and Nuclear Weapons-related Radiocarbon *J Clin Invest* 1991, 87:1828-1834
62. Sumner DS, i sar. Stress-strain characteristics and collagen-elastin content of abdominal aortic aneurysms. *Surg Gynecol Obstet* 1967; 130:459-66
63. Loewen WA. Elastolytic enzymes in the vessel wall. *J Atherosclerosis Research* 1969; 9:35-45.
64. Cohen JR, Mandell C, Margolis I, i sar. Altered aortic protease and antiprotease activity in patients with ruptured abdominal aortic aneurysms. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 164:355-8
65. Cohen JR, Mandell C, Chang JB, et al. Elastin metabolism of the infrarenal aorta. *J Vasc Surg* 1988, 7:210-4
66. Houard X, Touat Z, Ollivier V, i sar. Mediators of neutrophil recruitment in human abdominal aortic aneurysms. *Cardiovascular Research* 2009, 82(3): 532–541
67. White JV, Mazzacco SL. Formation and growth of aortic aneurysms induced by adventitial elastolysis. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 800:97–120

68. Mesh CL, Baxter BT, Pearce WH et al. Collagen and elastin gene expression in aortic aneurysms. *Surgery* 1992; 112:256–261
69. Sinha I, Bethi S, Cronin P, et al. A biologic basis for asymmetric growth in descending thoracic aortic aneurysms: a role for matrix metalloproteinase 9 and 2. *J Vasc Surg.* 2006; 43:342-348
70. Pressler, V., McNamara, J.J.: Aneurysm of the thoracic aorta. Review of 260 cases. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 89(1), 50–54 (1985)
71. Achneck, H., Modi, B., Shaw, C., et al.: Ascending thoracic aneurysms are associated with decreased systemic atherosclerosis. *Chest* 128(3), 1580–1586 (2005)
72. Isselbacher, E.M.: Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 111(6), 816–828 (2005)
73. Ito, S., Akutsu, K., Tamori, Y., et al.: Differences in atherosclerotic profiles between patients with thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Am. J. Cardiol.* 101(5), 696–699 (2008)
74. Ruddy, J.M., Jones, J.A., Spinale, F.G., Ikonomidis, J.S.: Regional heterogeneity within the aorta: relevance to aneurysm disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 136(5), 1123–1130 (2008)
75. U: Levy B, Tedgui A, ed. *Biology of the Arterial Wall*, Norwell, MA: Kluwer Academic; 1999
76. Glagov S. Hemodynamic risk factors: Mechanical stress, mural architecture, medial nutrition and the vulnerability of arteries to atherosclerosis. In : Wissler RW ,
77. Geer JC, eds. *Pathogenesis of Atherosclerosis*. Baltimore : Williams & Wilkins, chap 6 , 1972
78. Campa, J.S., Greenhalgh, R.M., Powel, J.T.: Elastin degradation in abdominal aortic aneurysms. *Atherosclerosis* 65, 13–21 (1987)
79. Menashi, S., Campa, J.S., Greenhalgh, R.M., Powel, J.T.: Collagen in abdominal aortic aneurysm: typing, content and degradation. *J. Vasc. Surg.* 6, 578–582 (1987)
80. Sakalihan, N., Heyeres, A., Nusgens, B.V., et al.: Modifications of the extracellular matrix of aneurysmal abdominal aortas as a function of their size. *Eur. J. Vasc. Surg.* 7, 633–637 (1993)
81. Ogata, T., Gregoire, L., Goddard, K.A., et al.: Evidence for association between the HLADQA locus and abdominal aortic aneurysms in the Belgian population: a case control study. *BMC Med. Genet.* 7, 67 (2006)
82. Curci, J.A., Thompson, R.W.: Adaptive cellular immunity in aortic aneurysms: cause, consequence, or context? *J. Clin. Invest.* 114(2), 168–171 (2004)
83. Wagenseil, J.E., Mecham, R.P.: Vascular extracellular matrix and arterial mechanics. *Physiol. Rev.* 89, 957–989 (2009)
84. Polzer S, Gasser TC, Swedenborg J, Bursa J. The impact of intraluminal thrombus failure on the mechanical stress in the wall of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011 Apr;41(4):467-73
85. Vollmar, J.F., Pauschinger, P., Paes, E. i sar.: Aortic aneurysms as a late sequellae of above-knee amputation. *Lancet* ii, 834–835 (1989)
86. He, C.M., Roach, M.R.: The composition and mechanical properties of abdominal aortic aneurysms. *J. Vasc. Surg.* 20(1), 6–13 (1994)
87. Kadoglou, N.P., Liapis, C.D.: Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis, surveillance and treatment of abdominal aortic aneurysms. *Curr. Med. Res. Opin.* 20(4), 419–432 (2004). PMID:15119978

88. Powell JT, Greenhalgh RM. Multifactorial inheritance of abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Surg* 1987;1: 29-31.
89. Verloes A, Sakalihan N, Koulischer L, Limet R. Aneurysms of the abdominal aorta: familial and genetic aspects in three hundred thirteen pedigrees. *J Vasc Surg* 1995; 21:646-655.
90. Baird PA, Sadovnick AD, Yee IM, i sar. Sibling risks of abdominal aortic aneurysm. *Lancet* 1995; 346:601-604.
91. Frydman G, Walker PJ, Summers K, i sar. The value of screening in siblings of patients with abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26:396-400.
92. Nagashima H, Aoka Y, Sakomura Y. et al: A 3-hydroxy- ethylglutaryl coenzyme inhibitor, cerivastatin, suppresses production of matrix metalloproteinase-9 in human abdominal aortic aneurysm wall. *J Vasc Surg* 2003; 36:158–163.
93. Ioannidis JP, Boffetta P, Little J, O'Brien TR, Uitterlinden AG, Vineis P, i sar. Assessment of cumulative evidence on genetic associations: interim guidelines. *Int J Epidemiol* 2008;37:120-32
94. D.T. Bradley, S.A. Badger, M. McFarland, A.E. Hughes. Abdominal Aortic Aneurysm Genetic Associations: Mostly False? A Systematic Review and Meta-analysis *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2016) 51, 64-75
95. Forsdahl, S.H., Singh, K., Solberg, S., Jacobsen, B.K.: Risk factors for abdominal aortic aneurysms: a 7-year prospective study: the Tromsø study, 1994–2001. *Circulation* 119(16), 2202–2208 (2009)
96. Forsdahl, S.H., Singh, K., Solberg, S., Jacobsen, B.K.: Risk factors for abdominal aortic aneurysms: a 7-year prospective study: the Tromsø study, 1994–2001. *Circulation* 119(16), 2202–2208 (2009)
97. Ogata, T., MacKean, G.L., Cole, C.W., et al.: The lifetime prevalence of abdominal aortic aneurysms among siblings of aneurysm patients is eightfold higher than among siblings of spouses: an analysis of 187 aneurysm families in Nova Scotia; Canada. *J. Vasc. Surg.* 42,891–897 (2005)
98. Ogata, T., MacKean, G.L., Cole, C.W., et al.: The lifetime prevalence of abdominal aortic aneurysms among siblings of aneurysm patients is eightfold higher than among siblings of spouses: an analysis of 187 aneurysm families in Nova Scotia; Canada. *J. Vasc. Surg.* 42,891–897 (2005)
99. Forsell, C., Swedenborg, J., Roy, J. et al. *Ann Biomed Eng* (2013) 41: 1554. doi:10.1007/s10439-012-0711-4
100. Kubíček L, Staffa R, Vlachovský R, Polzer S, Kružliak P. Incidence of small abdominal aortic aneurysms rupture, impact of comorbidities and our experience with rupture risk prediction based on wall stress assessment. *Cor et Vasa.* 2015;57:127-132
101. Diehm, N., Baumgartner, I.: Determinants of aneurysmal aortic disease. *Circulation* 119(16), 2134–2135 (2009)
102. Shantikumar, S., Ajjan, R., Porter, K.E., Scott, D.J.: Diabetes and the abdominal aortic aneurysm. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 39, 200–207 (2010)
103. Takeuchi H, Okuyama M, Uchida HA, Kakio Y, Umebayashi R, Okuyama Y, Fujii Y, Ozawa S, Yoshida M, Oshima Y, Sano S, Wada J. Chronic Kidney Disease Is Positively and Diabetes Mellitus Is Negatively Associated with Abdominal Aortic Aneurysm. *PLoS One.* 2016 Oct 20;11(10):0164015
104. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, et al. Variability in measurement of abdominal aortic aneurysms. Abdominal Aortic Aneurysm Detection and Management Veterans Administration Cooperative Study Group. *J Vasc Surg* 1995;21:945-52.

105. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, et al. Relationship of age, gender, race, and body size to infrarenal aortic diameter. The Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. *J Vasc Surg* 1997;26:595-601.
106. Lindholt JS, Vammen S, Juul S, et al. The validity of ultrasonographic scanning as screening method for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;17:472-5.
107. Quill DS, Colgan MP, Sumner DS. Ultrasonic screening for the detection of abdominal aortic aneurysms. *Surg Clin North Am* 1989;69:713-20.
108. Graeve AH, Carpenter CM, Wicks JD, Edwards WS. Discordance in the sizing of abdominal aortic aneurysm and its significance. *Am J Surg* 1982;144:627-34.
109. Blaivas M, Theodoro D. Frequency of incomplete abdominal aorta visualization by emergency department bedside ultrasound. *Acad Emerg Med* 2004;11:103-5
110. Končar I. Endovaskularni tretman aneurizmi abdominalne aorte. U: Davidović L, redaktor. *Hirurgija aorte*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva;2015
111. Chaikof EL, Brewster DC, Dalam RL, i sar. The care of patients with and abdominal aortic aneurysm: The Society for Vascular Surgery practice guidelines. *J Vasc Surg* 2009, 50 (8S):1-50.
112. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, i sar. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011, 41: S1-S58
113. Saini SR, Rubin GD, Kalra MK, eds. *MDCT: a practical approach*. Milan, Italy: Springer-Verlag Italia, 2006:111–121
114. Davidovic L, Dragas M, Cvetkovic S, et al. Twenty years of experience in the treatment of spontaneous aorto-venous fistulas in a developing country. *World J Surg* 2011; 35(8):1829-34.
115. Dragas M, Davidovic L, Pejkić S, et al. Aorto-left retroaortic renal vein fistula is a rare complication of abdominal aortic aneurysm with unique clinical presentation. *J Vasc Surg* 2010, 52(6):1658-61.
116. M. Truijers, M.F. Fillinger, K.J.W. Renema, S.P. Marra, L.J. Oostveen, H.A.J.M. Kurvers, et al. In-vivo imaging of changes in abdominal aortic aneurysm thrombus volume during the cardiac cycle. *J Endovasc Ther* 2009;16:314–319
117. Gomes A, Arai A, Bluemke D i sar. Safety of Magnetic Resonance Imaging in Patients With Cardiovascular Devices. *Circulation* 2007; 107: 187-256
118. Richards JM, Semple SI, MacGillivray TJ, Gray C, Langrish JP, Williams M, i sar. Abdominal aortic aneurysm growth predicted by uptake of ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide: a pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4(3):274-81
119. van der Vaart, M.G., Meerwaïdt, R., Slart, R.H.J.A., van Dam, G.M., Tio, R.A., Zeebregts, C.J.: Application of PET/SPECT imaging in vascular disease. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 35, 507–513 (2008)
120. Rudd, J.H.F., Myers, K.S., Bansilal, S., Machac, J., Rafique, A., Farkouh, M., Fuster, V., Fayad, Z.A.: 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography Imaging of atherosclerotic plaque inflammation is highly reproducible—Implications for atherosclerosis therapy trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 50, 892–896 (2007)
121. Tawakol, A., Migrino, R.Q., Bashian, G.G., Bedri, S., Vermylen, D., Cury, R.C., Yates, D., LaMuraglia, G.M., Furie, K., Houser, S., Gewirtz, H., Muller, J.E.,

- Brady, T.J., Fischman, A.J.: In vivo F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 48,1818–1824 (2006)
122. Reeps, C., Essler, M., Pelisek, J., Seidl, S., Eckstein, H.H., Krause, B.J.: Increased 18F-fluorodeoxyglucose uptake in abdominal aortic aneurysms in positron emission/computed tomography is associated with inflammation, aortic wall instability, and acute symptoms. *J. Vasc. Surg.* 48, 417–423 (2008)
123. Kotze, C.W., Menezes, L.J., Endozo, R., Groves, A.M., Ell, P.J., Yusuf, S.W.: Increased metabolic activity in abdominal aortic aneurysm detected by 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 38, 93–99 (2009)
124. Kuehl, H., Eggebrecht, H., Boes, T., Antoch, G., Rosenbaum, S., Ladd, S., Bockisch, A., Barkhausen, J., Erbel, R.: Detection of inflammation in patients with acute aortic syndrome: comparison of FDG-PET/CT imaging and serological markers of inflammation. *Heart* 94, 1472–1477 (2008)
125. Sakalihan n, Van Damme H, Gomez P, Rigo P, Lapiere cm, Nusgens B et al. Positron emission tomography (PET) evaluation of abdominal aortic aneurysm (AAA). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23(5):431-436.
126. Sakalihan N, Hustinx R, Limet R. Contribution of PET scanning to the evaluation of abdominal aortic aneurysm. *Semin Vasc Surg* 2004;17(2):144-153
127. Kotze CW, Rudd JHF, Ganeshan B, Menezes LJ, Brookes J, Agu O, i sar. CT signal heterogeneity of abdominal aortic aneurysm as a possible predictive biomarker for expansion. *Atherosclerosis* 2014;233(2):510-7
128. Morel O, Mandry D, Mlcard E, Kauffmann C, Lamiral Z, Verger A, et al. Evidence of cyclic changes in the metabolism of abdominal aortic aneurysm during growth phases:18F-FDG PET Sequential Observatioonal Study. *J Nucl Med* 2015;56(7):1030-5
129. Nchimi A, Cheramy-Bien JP, Gasser TC, Namur G, Gomez P, Seidel L et al. Multifactorial relationship between 18F-fluoro-deoxy-glucose poristion emission tomography signaling and biomechanical properties in unruptured aortic aneurysm *Cir Cardiovasc Imaging* 2014;7(1):82-91
130. Kotze CW, Menezes LJ, Endozo R, Groves AM, Ell PJ, Yusuf SW. Increased metabolic activity in abdominal aortic aneurysm detected by 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38(1):93-9
131. Končar I. Endovaskularni tretman aneurizmi abdominalne aorte. U: Davidović L, redaktor. *Hirurgija aorte*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva;2015
132. EVAR Trial Participants. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:2179-86.
133. Blankensteijn JD, de Jong Seca, Prinssen M, i sar. Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2005;352:2398-405.
134. Matsumura JS, Brewster DC, Makaroun MS, Naftel DC. A multicenter controlled clinical trial of open versus endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2003;37:262-71.

135. Prinssen M, Verhoeven EL, Buth J, i sar. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2004; 351:1607–1618.
136. Stather P W, Sidloff N, Dattani N, i sar. Systematic review and meta-analysis of the early and late outcomes of open and endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2013; 100:863-72
137. Wyss TR, Dick F, Brown LC, Greenhalgh RM. The influence of thrombus, calcification, angulation, and tortuosity of attachment sites on the time to the first graft-related complication after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2011; 54(4):965-71.
138. Propranolol Aneurysm Trial Investigators. Propranolol for small abdominal aortic aneurysms: results of a randomized trial. *J Vasc Surg* 2002;35:72-9.
139. Lindholt JS, Henneberg EW, Juul S, Fasting H. Impaired results of a randomised double blinded clinical trial of propranolol versus placebo on the expansion rate of small abdominal aortic aneurysms. *Int Angiol* 1999;18:52-7
140. Hackam DG, Thiruchelvam D, Redelmeier DA. Angiotensin converting enzyme inhibitors and aortic rupture: a population based case-control study. *Lancet* 2006;368:659-65.
141. Kortekaas KE, Meijer CA, Hinnen JW, Dalman RL, Xu B, Hamming JF, i sar. ACE inhibitors potentially reduce vascular inflammation, results of an open proof-of-concept study in the abdominal aortic aneurysm. *PLoS One* 2014;9:111952.
142. Thompson AR, Cooper JA, Ashton HA, Hafez H. Growth rates of small abdominal aortic aneurysms correlate with clinical events. *Br J Surg* 2010;97:37-44.
143. Sweeting MJ, Thompson SG, Brown LC, Greenhalgh RM, Powell JT. Use of angiotensin converting enzyme inhibitors is associated with increased growth rate of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2010;52:1-4.
144. Wilmink AB, Vardulaki KA, Hubbard CS, Day NE, Ashton HA, Scott AP, i sar. Are antihypertensive drugs associated with abdominal aortic aneurysms? *J Vasc Surg* 2002;36:751-7.
145. Bhak RH, Wininger M, Johnson GR, Lederle FA, Messina LM, Ballard DJ, et al. Factors associated with small abdominal aortic aneurysm expansion rate. *JAMA Surg* 2015;150:44-50.
146. Baxter BT, Pearce WH, Waltke EA, Littooy FN, Hallett Jr JW, Kent KC, i sar. Prolonged administration of doxycycline in patients with small asymptomatic abdominal aortic aneurysms: report of a prospective (Phase II) multicenter study. *J Vasc Surg* 2002;36:1-12.
147. Meijer CA, Stijnen T, Wasser MN, Hamming JF, van Bockel JH, Lindeman JH. Doxycycline for stabilization of abdominal aortic aneurysms: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;159:815-23
148. Raghavan, M.L., Vorp, D.A., Federle, M.P., Makaroun, M.S., Webster, M.W.: Wall stress distribution on three-dimensionally reconstructed models of human abdominal aortic aneurysm. *J. Vasc. Surg.* 31(4), 760–769 (2000).
149. ML. Raghavan, JA. Kratzberg,, J.Golzarian. Introduction to Biomechanics Related to Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysm. *Tech Vasc Interventional Rad* 2005;8:50-55
150. Boyd AJ, Kuhn DC, Lozowy RJ, Kulbisky GP. Low wall shear stress predominates at sites of abdominal aortic aneurysm rupture. *J Vasc Surg.* 2016 Jun;63(6):1613-9

151. Chisci E, Alamanni N, Iacoponi F, Michelagnoli S, Procacci T, Colombo G, i sar. Grading abdominal aortic aneurysm rupture risk. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2015
152. Xenos M, Labropoulos N, Rambhia S, Alemu Y, Einav S, Tassiopoulos A, i sar. Progression of abdominal aortic aneurysm towards rupture: refining clinical risk assessment using a fully coupled fluid-structure interaction method. *Ann Biomed Eng*. 2015;43(1):139-53
153. Elger, D.F., Blackletter, D.M., Budwig, R.S., Johansen, K.H.: The influence of shape on the stresses in model abdominal aortic aneurysms. *J. Biomech. Eng*. 118(3), 326–332 (1996)
154. Inzoli, F., Boschetti, F., Zappa, M., Longo, T., Fumero, R.: Biomechanical factors in abdominal aortic aneurysm rupture. *Eur J. Vasc. Surg*. 7(6), 667–674 (1993). PMID:8270069
155. Mower, W.R., Baraff, L.J., Sneyd, J.: Stress distributions in vascular aneurysms—factors affecting risk of aneurysm rupture. *J. Surg. Res*. 55(2), 155–161 (1993)
156. Van de Geest, J.P., Di Martino, E.S., Bohra, A., Makaroun, M.S., Vorp, D.A.: A biomechanics-based rupture potential index for abdominal aortic aneurysm risk assessment: demonstrative application. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 1085, 11–21 (2006)
157. Filinger MF, Raghavan ML, Marra SP, Cronnenwett JL, KENNEDY FE. In vivo analysis of mechanical wall stress and abdominal aortic aneurysm rupture risk. *J Vasc Surg*. 2002; 36:589-597.
158. Venkatasubramaniam AK, Fagan MJ, Mehta T, Mylankal KJ, Ray B, Kuhan G, Chetter IC, McCollum PT. A comparative study of aortic wall stress finite element analysis for ruptured and non ruptured abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vas Endovasc Surg* 2004; 28:168-176.
159. Koncar I, Davidovic L Rupture of abdominal aortic aneurysm in the low wall stress zone. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015 Mar;49(3):254
160. Indrakusuma R, Jalalzadeh H, Planken RN, Marquering HA, Legemate DA, Koelemay MJ, Balm R- Biomechanical Imaging Markers as Predictors of Abdominal Aortic Aneurysm Growth or Rupture: A Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016 Oct;52(4):475-48
161. Wilson, K., Whyman, M., Hoskins, P., Lee, A.J., Bradbury, A.W., Fowkes, F.G., Ruckley, C.V.: The relationship between abdominal aortic aneurysm wall compliance, maximum diameter and growth rate. *Cardiovasc. Surg*. 7(2), 208–213 (1999).
162. Wilson, K.A., Lindholt, J.S., Hoskins, P.R., Heickendorff, L., Vammen, S., Bradbury, A.W.:The relationship between abdominal aortic aneurysm distensibility and serum markers of elastin and collagen metabolism. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg*. 21(2), 175–178 (2001).
163. Vorp, D.A., Mandarino, W.A., Webster, M.W., Gorcsan 3rd, J.: Potential influence of intraluminal thrombus on abdominal aortic aneurysm as assessed by a new non-invasive method. *Cardiovasc. Surg*. 4(6), 732–739 (1996)
164. Thubrikar, M.J., Labrosse, M., Robicsek, F., Al-Soudi, J., Fowler, B.: Mechanical properties of abdominal aortic aneurysm wall. *J. Med. Eng. Technol*. 25(4), 133–142 (2001)
165. Sacks, M.S.: Biaxial mechanical evaluation of planar biological materials. *J. Elast*. 61(1–3),199–246 (2000)

166. Van de Geest, J.P., Sacks, M.S., Vorp, D.A.: Age dependency of the biaxial biomechanical behavior of human abdominal aorta. *J. Biomech. Eng.* 126(6), 815–822 (2004)
167. Vande Geest, J.P., Wang, D.H., Wisniewski, S.R., Makaroun, M.S., Vorp, D.A.: Towards a noninvasive method for determination of patient-specific wall strength distribution in abdominal aortic aneurysms. *Ann. Biomed. Eng.* 34(7), 1098–1106 (2006)
168. Barry J. Doyle, Anthony Callanan, Michael T. Walsh, Pierce A. Grace, Timothy M. McGloughlin. A Finite Element Analysis Rupture Index (FEARI) as an Additional Tool for Abdominal Aortic Aneurysm Rupture Prediction *Vascular Disease Prevention*, 2009, 6, 114-121
169. Gasser TC, Nchimi A, Swedenborg J, Roy J, Sakalihasan N, Böckler D, i sar. A novel strategy to translate the biomechanical AORTA, April 2016 Volume 4, Issue 2:42-60
170. Gasser TC, Nchimi A, Swedenborg J, Roy J, Sakalihasan N, Böckler D, Hyhlik-Dürr A. State-of-the-Art Review 58 rupture risk of abdominal aortic aneurysms to their equivalent diameter risk: Method and retrospective validation. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;47:288-295
171. P.Erhart, C.GronD-Ginsbach, M.Hakimi, F.Lasitschka, S.Dihlmann, D.Bockler, A.Hyhlik-Durr. Finite Element Analysis of Abdominal Aortic Aneurysms: Predicted Rupture Risk Correlates With Aortic Wall Histology in Individual Patients. *J Endovasc Ther* 2014;21:556–564
172. van Disseldorp EM, Petterson NJ, Rutten MC, van de Vosse FN, van Sambeek MR, Lopata RG. Patient Specific Wall Stress Analysis and Mechanical Characterization of Abdominal Aortic Aneurysms Using 4D Ultrasound. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016 Sep 22. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.07.088. [Epub ahead of print]
173. Richards JM, Semple SI, MacGillivray TJ, Gray C, Langrish JP, Williams M, i sar. Abdominal aortic aneurysm growth predicted by uptake of ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide: a pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4(3):274-81
174. Xu, X.Y., Borghi, A., Nchimi, A., Leung, J., Gomez, P., Cheng, Z., Defraigne, J.O., Sakalihasan, N.: High levels of 18F-FDG uptake in aortic aneurysm wall are associated with high wall stress. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 39, 295–301 (2010)
175. S.S. Bahia, P.J.E. Holt, D. Jackson, B.O. Patterson, R.J. Hinchliffe, M.M. Thompson, A. Karthikesalingam. Systematic Review and Meta-analysis of Long-term survival After Elective Infrarenal Abdominal Aortic Aneurysm Repair 1969-2011: 5 Year Survival Remains Poor Despite Advances in Medical Care and Treatment Strategies *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2015) 50, 320-330
176. Lim S, Halandras PM, Park T, Lee Y, Crisostomo P, Hershberger R, Aulivola B, Cho JS. Outcomes of endovascular abdominal aortic aneurysm repair in high-risk patients. *J Vasc Surg.* 2015 Apr;61(4):862-8.
177. Cronenwett JL, Murphy TF, Zelenock GB, i sar: Actual analysis of variables associated with rupture of small abdominal aortic aneurysms. *Surgery* 1985, 98: 472.
178. The UK Small Aneurysm Trial Participants. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysm. *Lancet* 1998, 352:1649-55.

179. United Kingdom Small Aneurysm Trial Participants. Long-term outcomes of immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *New Engl J Med* 2002, 346:1445-1452.
180. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Ballard SE, Jodan WD, Blebea J i sar. Rupture rate of large abdominal aortic aneurysms in patients refusing or unfit for elective repair. *JAMA* 2002;287:2968-72
181. Brown LC, Zelt DT, Sobolev B. The risk of rupture in untreated aneurysms: the impact of size, gender, and expansion rate. *J Vasc Surg* 2003;37:280-4
182. S.W.M. Scott, A.J. Batchelder D. Kirkbride, A.R. Naylor, J.P. Thompson. Late Survival in Nonoperated Patients with Infrarenal Abdominal Aortic Aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc* 2016, (52);4:444–449
183. A.K. Lindahl Comentary on “Late Survival in Nonoperated Patients with Infrarenal Abdominal Aortic Aneurysm” *Eur J Vasc Endovasc*2016(52):450
184. M. J. Sweeting, S. G. Thompson, L. C. Brown, J. T. Powell³, on behalf of the RESCAN Collaborators. Meta-analysis of individual patient data to examine factors affecting growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms *British Journal of Surgery* 2012; 99: 655–665
185. Adam W. Beck, Art Sedrakyan, Jialin Mao, Maarit Venermo, Rumi Faizer, Sebastian Debus, Christian-Alexander Behrendt, Salvatore T. Scali, Martin Altreuther, Marc Schermerhorn, Barry Beiles, Zoltán Szeberin, Nikolaj Eldrup, Gudmundur Danielsson, Ian Thomson, Pius F. Wigger, Martin Björck, Jack L. Cronenwett and Kevin Mani and on behalf of the International Consortium of Vascular Registries Variations in Abdominal Aortic Aneurysm Care: A Report from the International Consortium of Vascular Registries <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024870>
186. Kontopodis N, Metaxa E, Gionis M, Papaharilaou Y, Ioannou CV. Discrepancies in determination of abdominal aortic aneurysms maximum diameter and growth rate, using axial and orhtogonal computed tomography measurements. *Eur J Radiol.* 2013 Sep;82(9):1398-403
187. A.Marra, Kennedy FE, Kinkaid JN, Fillinger MF. Elastic and rupture properties of porcine aortic tissue measured using inflation testing. *Cardiovasc. Eng.* 6(4), 123–131 (2006)
188. Igor Koncar, Dalibor Nikolic, Suzana Pantovic, Mirko Rosic, Nikola Mijailovic, Nikola Ilic, Marko Dragas, Zivan Maksimovic, Lazar Davidovic, Nenad D. Filipovic. Modeling of abdominal aortic aneurism rupture by using experimental bubble inflation test," *Bioinformatics and Bioengineering (BIBE)*, 2013 IEEE 13th International Conference on, Chania, 2013, pp. 1-4. doi: 10.1109/BIBE.2013.6701612
189. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988;240:1285
190. Davidovic L, Koncar I, Dragas M, Markovic M, Ilic N, Mutavdzic P, Banzic I, Ristanovic N. Female and obese patients might have higher risk from surgical repair of asymptomatic carotid artery stenosis. *Ann Vasc Surg.* 2015 Aug;29(6):1286-92
191. Tong J, Schrieftl AJ, Cohnert T, Holzapfel GA. Gender differences in biomechanical properties, thrombus age, mass fraction and clinical factors of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013 Apr;45(4):364-72.
192. Gray C, Goodman P, Badger SA, O'Malley MK, O'Donohoe MK, McDonnell CO. Comparison of colour duplex ultrasound with computed tomography to measure

- the maximum abdominal aortic aneurysmal diameter. *Int J Vasc Med.* 2014;2014:574762
193. Kontopodis N, Metaxa E, Gionis M, Papaharilaou Y, Ioannou CV. Discrepancies in determination of abdominal aortic aneurysms maximum diameter and growth rate, using axial and orthogonal computed tomography measurements. *Eur J Radiol.* 2013 Sep;82(9):1398-403
 194. Diehm N, Baumgartner I, Silvestro A, Herrmann P, Triller J, Schmidli J, Do DD, Dinkel HP. Automated software supported versus manual aorto-iliac diameter measurements in CT angiography of patients with abdominal aortic aneurysms: assessment of inter- and intraobserver variation. *Vasa.* 2005 Nov;34(4):255-61
 195. Martufi G, Auer M, Roy J, Swedenborg J, Sakalihan N, Panuccio G, Gasser TC. Multidimensional growth measurements of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2013 Sep;58(3):748-55
 196. Lindquist Liljeqvist M1, Hultgren R2, Gasser TC3, Roy J2. Volume growth of abdominal aortic aneurysms correlates with baseline volume and increasing finite element analysis-derived rupture risk. *J Vasc Surg.* 2016 Jun;63(6):1434-1442
 197. DA. Vorp, PC Lee, D.H. J. Wang, MS. Makaroun, EM. Nemoto, S.Ogawa, M.W. Webster. Association of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm with local hypoxia and wall weakening. *J Vasc Surg* 2001;34:291-9
 198. van Dam, E. A., Dams, S. D., Peters, G. W., Rutten, M. C., Schurink, G. W., Buth, J., and van de Vosse, F. N., 2006, "Determination of Linear Viscoelastic Behavior of Abdominal Aortic Aneurysm Thrombus," *Biorheology*, 43(6), pp.695–707.
 199. Basciano, C., Kleinstreuer, C., Hyun, S., and Finol, E. A., 2011, "A Relation Between Near-Wall Particle-Hemodynamics and Onset of Thrombus Formation in Abdominal Aortic Aneurysms," *Ann. Biomed. Eng.*, 39(7), pp.2010–2026.
 200. Brady, A. R., Thompson, S. G., Fowkes, F. G., Greenhalgh, R. M., and Powell, J. T., 2004, "Abdominal Aortic Aneurysm Expansion: Risk Factors and Time Intervals for Surveillance," *Circulation*, 110(1), pp. 16–21.
 201. Kurvers, H., Veith, F. J., Lipsitz, E. C., Ohki, T., Gargiulo, N. J., Cayne, N. S., Suggs, W. D., Timaran, C. H., Kwon, G. Y., Rhee, S. J., and Santiago, C., 2004, "Discontinuous, Staccato Growth of Abdominal Aortic Aneurysms," *J. Am. Coll. Surg.*, 199(5), pp. 709–715
 202. Raghavan ML, Kratzberg J, Castro de Tolosa EM, Hanaoka MM, Walker P, da Silva ES. Regional distribution of wall thickness and failure properties of human abdominal aortic aneurysm. *J Biomech.* 2006;39(16):3010-6.
 203. Speelman L, Hellenthal FA, Pulinx B, Bosboom EM, Breeuwer M, van Sambeek MR, et al. The influence of wall stress on AAA growth and biomarkers. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;39(4):410-6.
 204. Metaxa E, Kontopodis N, Tzirakis K, Ioannou CV, Papaharilaou Y. Effect of intraluminal thrombus asymmetrical deposition on abdominal aortic aneurysm growth rate. *J Endovasc Ther.* 2015;22(3):406-12.
 205. Speelman L, Schurink GW, Bosboom EM, Buth J, Breeuwer M, van de Vosse FN, et al. The mechanical role of thrombus on the growth rate of an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2010;51(1):19-26.
 206. Li ZY, Sadat U, J UK-I, Tang TY, Bowden DJ, Hayes PD, et al. Association between aneurysm shoulder stress and abdominal aortic aneurysm expansion: a longitudinal follow-up study. *Circulation.* 2010;122(18):1815-22.

207. Fillinger MF, Marra SP, Raghavan ML, Kennedy FE. Prediction of rupture risk in abdominal aortic aneurysm during observation: wall stress versus diameter. *J Vasc Surg* 2003;37(4):724-32.
208. Truijers M, Pol JA, Schultzekool LJ, van Sterkenburg SM, Fillinger MF, Blankensteijn JD. Wall stress analysis in small asymptomatic, symptomatic and ruptured abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33(4):401-7.
209. Gasser TC, Auer M, Labruto F, Swedenborg J, Roy J. Biomechanical rupture risk assessment of abdominal aortic aneurysms: model complexity versus predictability of finite element simulations. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;40(2):176-85
210. Erhart P, Hyhlik-Durr A, Geisbusch P, Kotelis D, Muller-Eschner M, Gasser TC, et al. Finite element analysis in asymptomatic, symptomatic, and ruptured abdominal aortic aneurysms: in search of new rupture risk predictors. *Eur J Vasc Endovasc Surg.*2015;49(3):239-45.
211. Maier A, Gee MW, Reeps C, Pongratz J, Eckstein HH, Wall WA. A comparison of diameter, wall stress, and rupture potential index for abdominal aortic aneurysm rupture risk prediction. *Ann Biomed Eng.* 2010;38(10):3124-34
212. Heng MS, Fagan MJ, Collier JW, Desai G, McCollum PT, Chetter IC. Peak wall stress measurement in elective and acute abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2008;47(1):17-22; discussion
213. Shang EK, Nathan DP, Woo EY, Fairman RM, Wang GJ, Gorman RC, et al. Local wall thickness in finite element models improves prediction of abdominal aortic aneurysm growth. *J Vasc Surg.* 2015;61(1):217-23.
214. Raghavan ML. Automated methodology for determination of stress. *J Biomed Eng.* 2005;127(5):868-71
215. Di Martino ES, Vorp DA. Effect of variation in intraluminal thrombus constitutive properties on abdominal aortic aneurysm wall stress. *Ann Biomed Eng.* 2003;31(7):804-9.
216. Sonesson B, Sandgren T, Lanne T. 427 Abdominal aortic aneurysm wall mechanics and their relation to risk of rupture. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999;18(6):487-93.
217. Ruegg G, Mason RH, Hardinge M, Perkins J, Husmann M, Russi EW, et al. Augmentation index and central aortic blood pressure in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Hypertens.* 2010;28(11):2252-7.
218. Gasser TC, Nchimi A, Swedenborg J, Roy J, Sakalihan N, Böckler D, Hyhlik-Dür A. A novel strategy to translate the biomechanical rupture risk of abdominal aortic aneurysms to their equivalent diameter risk: method and retrospective validation. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014 Mar;47(3):288-95
219. Vorp, D.A., Raghavan ML, Muluk SC, Makaroun MS, Steed DL, Shapiro R, Webster MW. Wall strength and stiffness of aneurysmal and nonaneurysmal abdominal aorta. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 800, 274–276 (1996)
220. Vande Geest, J.P., Sacks, M.S., Vorp, D.A.: The effects of aneurysm on the biaxial mechanical behavior of human abdominal aorta. *J. Biomech.* 39(7), 1324–1334 (2006)
221. Wilson KA, Lee AJ, Hoskins PR, Fowkes FGR, Ruckley CV, Bradbury AW. The relationship between aortic wall distensibility and rupture of infrarenal abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2003;37(1):112-7.

222. Hoegh A, Lindholt JS. Basic science review. Vascular distensibility as a predictive tool in the management of small asymptomatic abdominal aortic aneurysms. *Vasc Endovascular Surg*. 2009;43(4):333-8.
223. Hall AJ, Busse EF, McCarville DJ, Burgess JJ. Aortic wall tension as a predictive factor for abdominal aortic aneurysm rupture: improving the selection of patients for abdominal aortic aneurysm repair. *Ann Vasc Surg*. 2000;14(2):152-7.
224. Vande Geest JP, Schmidt DE, Sacks MS, Vorp DA. The effects of anisotropy on the stress analyses of patient-specific abdominal aortic aneurysms. *Ann Biomed Eng*. 2008;36(6):921-32.
225. Ailawadi G, Eliason JL, Upchurch GR Jr. Current concepts in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2003;38(3):584-8.
226. Wassef M, Baxter BT, Chisholm RL, Dalman RL, Fillinger MF, Heinecke J, et al. Pathogenesis of abdominal aortic aneurysms: a multidisciplinary research program supported by the National Heart, Lung and Blood Institute. *J Vasc Surg* 2001;34(4):730-8.
227. Antoniou GA, Georgiadis GS, Antoniou SA, Grandrath FA, Giannoukas AD, Lazarides MK. Abdominal aortic aneurysm and abdominal wall hernia as manifestations of a connective tissue disorder. *J Vasc Surg* 2011;54(4):1175-81.
228. Antoniou GA, Tentes IK, Antoniou SA, Georgiadis GS, Giannoukas AD, Simopoulos C, et al. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in inguinal hernia and abdominal aortic 393 aneurysm. *Int Angiol* 2011;30(2):123-9.

Slike 1,2,3,4 su preuzete iz: Su y RM. Arterial aneurysms – a hystorical review. Sint-Genesius-Rode:Demol;2004.

Slike 5,6,9 su materijal Klinike za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije.

Slike 11, 12 su materijal Instituta za biomedicinska istraživanja- Bio IRc, Kragujevac.

Slike 13 i 14, kao i slike 18-28 su iz arhive Klinike za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije

Upitnik

I. Opšti podaci

1. Ime i prezime
2. Adresa i telefon
3. Pol
4. Životna dob
- 5.

II. Komorbidna stanja

1. Simptomatologija AAA
0. asimptomatska 1. simptomatska 2. rupturirana
2. Hipertenzija
3. Vrednost sistolnog i dijastolnog pritiska u momentu pregleda
4. DM
5. HOBP
6. CMP
7. Angina pectoris
8. IM
9. Karotidna bolest
10. Pusenje
- 11.

III. Morfološke karakteristike

1. Debljina zida aorte supracelijačno DZSC
2. Debljina zida aorte u visceralnom delu DZVISC
3. Debljina zida aorte u nivou vrata DZVRAT
4. Debljina zida aorte u nivou aneurizme 30°,60,90,120, 150,180
DZANERY
5. Kalcifikacije proksimalno od aneurizme (10% - 1, 20% - 2....) KPROX
6. Kalcifikacije vrata (10% - 1, 20% - 2....) KVRATA
7. Kalcifikacije aneurizme u procentima (10% - 1, 20% - 2....)
KANEURY
8. Kalcifikacije aneurizme u stepenima 0° (levo od kicme) – 360° (desne
od kicme) KANProc
9. Kalcifikacije desne zajednicke ilijačne arterije (10% - 1, 20% - 2...)
KICD
10. Kalcifikacije leve zajednicke ilijačne arterije (10% - 1, 20% - 2...)
KICL
11. Kalcifikacije desne spoljasnje ilijačne arterije (10% - 1, 20% - 2....)
KIED
12. Kalcifikacije leve spoljasnje ilijačne arterije (10% - 1, 20% - 2....)
KIEL
13. Intraluminalni tromb proksimalno od aneurizme (10% - 1, 20% - 2....)
ILTPROX
14. Intraluminalni tromb vrata (10% - 1, 20% - 2....) ILTVRATA
15. Intraluminalni tromb u procentima (10% - 1, 20% - 2....) ILTProc
16. INtraluminalni tromb aneurizme u procentima ILTANEURY
17. Intraluminalni tromb desne zajedničke ilijačne arterije (10% - 1, 20% -
2....) ILTICD

18. Intraluminalni tromb desne spoljašnje ilijačne arterije ILTIED
19. Intraluminalni tromb leve zajedničke ilijačne arterije (10% - 1, 20% - 2....) ILTICL
20. Intraluminalni tromb leve spoljašnje ilijačne arterije ILTIEL

IV. Hemodinamske karakteristike

1. Dijametar aorte supracelijačno DIAMSC
2. Dijametar aorte u visceralnom delu DIAMVISC
3. Dijametar aorte u nivou vrata aneurizme DIAMVRATA
4. Dijametar aorte u nivou aneurizme – najveći dijametar DIAANEURY
5. Dijametar desne zajedničke ilijačne arterije DIAICD
6. Dijametar desne spoljašnje ilijačne arterije DIAIED
7. Dijametar leve zajedničke ilijačne arterije DIAICL
8. Dijametar leve spoljašnje ilijačne arterije DIAIEL
9. Prohodna površna femoralna arterija desno AFSD
10. Prohodna površna femoralna arterija levo AFSL
11. DOPLER INDEXI u procentima desno 0.5=50...
12. DOPLER INDEXI u procentima levo 0.5=50...
13. Protok kroz supracelijačni segment aorte PROSC
14. Protok kroz vrat PROV RAT
15. Protok kroz desnu zajedničku ilijačnu arteriju PROICD
16. Protok kroz desnu spoljašnju ilijačnu arteriju ili AFC PROIED
17. Protok kroz levu zajedničku ilijačnu arteriju PROICL
18. Protok kroz leve spoljašnju ilijačnu arteriju ili AFC PROIEL
19. Prečnik lumbalnog pršljena u nivou najvećeg dijametra VERT
20. Razlika najveći prečnik aorte – dijametar pršljena VERTAORTA
21. Rastojanje prednja linija pršljenja zadnja linija vrata VERVRAT
22. Rastojanje prednja linija pršljena zadnja linija aneurizme VERTANEUR
23. Rastojanje prednja linija pršljena zadnja linija bifurkacije VERTBIFUR

24. Elongacije -

V. Intraluminalni tromb

1. Najveća debljina ILT DILT
2. Pozicija najveće debljina ILT u ° POZDILT
3. Najmanja debljina ILT TILT
4. Pozicija najmanje debljine ILT u ° POZTILT
5. Procečna debljina ILT AVERDILT
6. Dijametar lumena u nivou vrata DLUMVRAT
7. Dijametar lumena u nivou aneurizme DLUMANEU
8. Dijametar lumena desne zajedničke ilijačne arterije DLUMICD
9. Dijametar lumena leve zajedničke ilijačne arterije DLUMICL
10. Procenat najvećeg dijametra koji zauzima ILT ILTPROC
- 11.

VI. Biohemijski parametri

VII. Intraoperativni podaci

1. Ruptura da, ne
2. Intraperitonealna, retroperitonealna
3. Mesto rupture u °
4. Uzeto tkivo u °
5. Uzet tromb u °
- 6.

VIII. Postoperativni podaci

1. Debljina zida aorte supracelijačno
2. Debljina zida aorte u visceralnom delu
3. Debljina zida aorte u nivou vrata
4. Debljina zida aorte u nivou aneurizme 30°,60,90,120, 150, 180..
5. Kalcifikacije proksimalno od aneurizme (10% - 1, 20% - 2....)
6. Kalcifikacije vrata (10% - 1, 20% - 2....)
7. Kalcifikacije aneurizme u procentima (10% - 1, 20% - 2....)
8. Kalcifikacije aneurizme u stepenima 0° (levo od kicme) – 360° (desne od kicme)
9. Kalcifikacija desne ilijačne arterije (10% - 1, 20% - 2....)
10. Kalcifikacije leve ilijačne arterije (10% - 1, 20% - 2....)
11. Intraluminalni tromb proksimalno od aneurizme (10% - 1, 20% - 2....)
12. Intraluminalni tromb vrata (10% - 1, 20% - 2....)
13. Intraluminalni tromb u procentima (10% - 1, 20% - 2....)
14. INtraluminalni tromb aneurizme u stepenima 0° (levo od kicme) – 360° (desne od kicme)
15. Intraluminalni tromb desne zajedničke ilijačne arterije (10% - 1, 20% - 2....)
16. Intraluminalni tromb desne spoljašnje ilijačne arterije
17. Intraluminalni tromb leve zajedničke ilijačne arterije (10% - 1, 20% - 2....)
18. Intraluminalni tromb leve spoljašnje ilijačne arterije
19. Dijametar aorte supracelijačno
20. Dijametar aorte u visceralnom delu
21. Dijametar aorte u nivou vrata aneurizme
22. Dijametar aorte u nivou aneurizme – najveći dijametar
23. Dijametar desne zajedničke ilijačne arterije
24. Dijametar desne spoljašnje ilijačne arterije
25. Dijametar leve zajedničke ilijačne arterije
26. Dijametar leve spoljašnje ilijačne arterije
27. Prohodna površna femoralna arterija desno
28. Prohodna površna femoralna arterija levo
29. Protok kroz supracelijačni segment aorte
30. Protok kroz vrat
31. Protok kroz desnu zajedničku ilijačnu arteriju
32. Protok kroz desnu spoljašnju ilijačnu arteriju ili AFC
33. Protok kroz levu zajedničku ilijačnu arteriju
34. Protok kroz levu spoljašnju ilijačnu arteriju ili AFC

Spisak skraćenica

AAA – aneurizma abdominalne aorte

ILT – intraluminalni tromb

MAD – najveći prečnik aneurizme

rILT – relativna zapremina intraluminalnog tromba

RRED – dijametar ekvivalentan riziku od rupture

PWS – najveći napon u zidu aneurizme

PWRR – najveća vrednost rizika od rupture

UZA – ukupna zapremina aneurizme

MDCT – multislajсна kompjuterizovana tomografija

CDS – collar doppler sonografija

MMP 9 – matriksna metaloproteinaza 9

UTS – “ultimate tensile strength” – krajnja snaga zida

MWS – srednja vrednost napona u zidu

CFD- Computational Fluid Dynamics”-

FSI - “Fluid Structure Interaction”-

RRI - indeksa rizika od rupture

Curriculum vitae

Diplomirao je na Medicinskom fakultetu u Beogradu (2002, 8.69), i od tada radi na Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije prvo kao volonter, do 2007, zatim kao specijalizant, do 2011, kao opšti hirurg do 2017 kada je položio ispiti iz uže specijalizacije iz oblasti vaskularna hirurgija. Kao klinički asistent na Medicinskom fakultetu na predmetu Hirurgija sa anesteziologijom angažovan je od 2013 godine.

2009 godine je završio Akademske specijalističke studije sa temom iz oblasti karotidne hirurģije a 2011 godine je izabrao doktorsku tezu na Medicinskom fakultetu iz oblasti rekonstruktivne hirurģije u vezi sa biomahaničkim osobinama aneurizme abdominalne aorte pod mentorstvom prof dr Lazara Davidovića.

Do sada je publikovao 94 naučna rada u bazi Pubmed, 102 u bazi Scopus (h indeks 9), kao i 6 poglavlja u knjigama.

U više navrata se usavršavao u Španiji (Barselona) i Italiji (Piza). Oblasti posebnog interesovanja i iskustva: minimalno invazivne procedure, oboljenja aorte i karotidnih arterija.

Član je Odbora za vodiče Evropskog udruženja za vaskularnu hirurgiju (ESVS) i predsedavajući naučnog odbora Evropskog udruženja za kardiovaskularnu hirurgiju (ESCVS), ali i generalni sekretar Udruženja kardiovaskularnih hirurga Srbije. Član je uredničkog odbora i recenzent Evropskog časopisa vaskularne i endovaskularne hirurģije (EJVES, IF3).

Aktivno je kao član radne grupe učestvovao u izradi Vodiča dobre kliničke prakse u organizaciji Ministarstva zdravlja Republike Srbije. Saradnik ili glavni istraživač u međunarodnim studijama (ACST-2, INOVATE-HF, BIOLEAK, PRINCLIPLES). Saradnik na nacionalnim projektima Ministarstva nauke i tehnologije III41028 (INGEMA_S), III41007.

Dobtnik je nagrade Srpskog Lekarskog Društva za najbolji naučni rad iz oblasti lečenja rekombinantnim faktorom VII, Evropskog udruženja za kardiovaskularnu i endovaskularnu hirurgiju za najbolji naučni rad u konkurenciji mladih vaskularnih hirurga i izdavača Elsevier za recenzije naučnih radova na najvišem nivou ocenjen od strane glavnih urednika časopisa iz kateborije M21. Govori engleski i portugalski

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Igor Končar

broj upisa

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Određivanje biomehaničkih, anatomskih i patomorfoloških parametara koji utiču na snagu aneurizmatškog zida i njihova uloga u proceni rizika od rupture aneurizme abdominalne aorte

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

Potpis doktoranda



U Beogradu, 07.07.2017.

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Igor Končar

Broj upisa _____

Studijski program Rekonstruktivna hirurgija

Naslov rada **Određivanje biomehaničkih, anatomskih i patomorfoloških parametara koji utiču na snagu aneurizmatškog zida i njihova uloga u proceni rizika od rupture aneurizme abdominalne aorte**

Mentor Prof dr Lazar Davidovic

Potpisani _____

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

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

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

Potpis doktoranda



U Beogradu, 07.07.2017

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

Određivanje biomehaničkih, anatomskih i patomorfoloških parametara koji utiču na snagu aneurizmatškog zida i njihova uloga u proceni rizika od rupture aneurizme abdominalne aorte

koja je moje autorsko delo.

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

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

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

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 07.07.2017



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Igor Končar

broj upisa

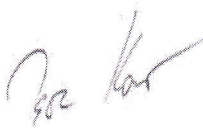
Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Određivanje biomehaničkih, anatomskih i patomorfoloških parametara koji utiču na snagu aneurizmatškog zida i njihova uloga u proceni rizika od rupture aneurizme abdominalne aorte

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

Potpis doktoranda



U Beogradu, 07.07.2017.

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Igor Končar

Broj upisa _____

Studijski program Rekonstruktivna hirurgija

Naslov rada **Određivanje biomehaničkih, anatomskih i patomorfoloških parametara koji utiču na snagu aneurizmatskog zida i njihova uloga u proceni rizika od rupture aneurizme abdominalne aorte**

Mentor Prof dr Lazar Davidovic


Potpisani _____


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

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

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

Potpis doktoranda



U Beogradu, 07.07.2017

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

Određivanje biomehaničkih, anatomskih i patomorfoloških parametara koji utiču na snagu aneurizmatškog zida i njihova uloga u proceni rizika od rupture aneurizme abdominalne aorte

koja je moje autorsko delo.

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

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

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

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 07.07.2017



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.

2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.

4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.

5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.