

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Z. Tomić

**IDENTIFIKACIJA I PROCENA UTICAJA
PREOPERATIVNIH PREDIKTORA
MORTALITETA U OKVIRU FORMULACIJE I
VALIDACIJE STATISTIČKOG MODELA ZA
PREDVIĐANJE ISHODA LEČENJA KOD
PACIJENATA OPERISANIH ZBOG
RUPTURIRANE ANEURIZME ABDOMINALNE
AORTE**

doktorska disertacija

Beograd, 2022.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Ivan Z. Tomić

**IDENTIFICATION AND ASSESSMENT OF THE
INFLUENCE OF PREOPERATIVE
PREDICTORS OF MORTALITY WITHIN
FORMULATION AND VALIDATION OF THE
STATISTICAL MODEL FOR PREDICTING A
TREATMENT OUTCOME AT THE PATIENTS
OPERATED FOR RUPTURED ABDOMINAL
AORTIC ANEURYSM**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2022.

Mentor: Prof. dr Miroslav Marković, vaskularni hirurg, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije:

1. Prof. dr Lazar Davidović, vaskularni hirurg, redovni profesor i dekan Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, predsednik komisije
2. Prof. dr Slobodan Cvetković, vaskularni hirurg, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, član komisije
3. Puk. prof. dr Aleksandar Tomić, vaskularni hirurg, Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu, član komisije

Datum odbrane:

Hteo bih da izrazim svoju veliku zahvalnost:

Mentoru prof. dr Miroslavu Markoviću koji je mi je pružio slobodu u izboru teme, bio u svakom trenutku dostupan i voljan da pomogne u svim segmentima prijave teme, sakupljanja i analize podataka, pravilnom vođenju izrade i pripreme za odbranu doktorske disertacije.

prof. dr Lazaru Davidoviću koji mi je kao studentu VI godine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu pružio priliku da započnem volontiranje u Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju UKCS, a zatim i da dobijem posao, specijaliziram i konačno postanem deo nastavnog osoblja Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

dr Petru Zlatanoviću na ogromnoj kolegijalnoj podršci i velikoj pomoći tokom izrade disertacije i publikovanja naučnih radova.

dr Davidu Matejeviću na ogromnoj pomoći tokom prikupljanja i sređivanja podataka potrebnih za izradu disertacije.

dr Ognjenu Kostiću, dr Slobodanu Pešiću i dr Enesu Ljatifiju na velikoj pomoći tokom prikupljanja podataka potrebnih za izradu disertacije.

Vladanu Čoloviću, studentu VI godine Medicinskog fakulteta na velikoj pomoći tokom prikupljanja podataka potrebnih za izradu disertacije.

Mom kumu i kolegi asist. dr Perici Mutavdžiću, te mojim drugovima i kolegama asist. dr Milošu Sladojeviću i asist. dr Ranku Trailoviću na svesrdnoj moralnoj i kolegijalnoj podršci tokom izrade cele doktorske disertacije.

Svim kolegama hirurzima, anesteziolozima, transfuziolozima, medicinskim sestrama i tehničarima na odeljenjima operacionog bloka, službe anestezije, intenzivne nege, poluintenzivne nege i opšte nege, kao i nemedicinskom osoblju Klinike za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju UKCS zahvaljujući čijem smo svakodnevnom radu i zalaganju uopšte i došli u priliku da publikujemo rezultate koji su kompetitivni i u svetskim okvirima.

Svojim roditeljima Mariji i Zoranu i njihovim roditeljima čijim sam ekstremnim zalaganjem i odricanjem, naročito u teškim trenucima odrastanja došao u priliku da se školujem. Naročito se zahvaljujem svojoj majci Mariji i njenoj pokojnoj majci (mojoj baka Mici) koje su nastavile da budu oslonac meni, mojoj ženi i deci.

Svojoj supruzi Tijani koja je izdržala sva moja odsustva od kuće zbog posla i njenoj porodici koja nam nesebično pruža podršku od početka zajedničkog života.

Zahvaljujem se svojim Šumadincima i Zapadnim Moravcima čija je urođena mudrost i iskrenost moj sveprisutni putokaz u životu i načelo proisteklo iz rečenice Vladike Nikolaja Velimirovića “Ko ne zna odakle je, ne zna ni kuda ide”.

Doktorsku disertaciju iz sveg srca posvećujem ćerki Nataliji i sinu Andreju

IDENTIFIKACIJA I PROCENA UTICAJA PREOPERATIVNIH PREDIKTORA MORTALITETA U OKVIRU FORMULACIJE I VALIDACIJE STATISTIČKOG MODELA ZA PREDVIĐANJE ISHODA LEČENJA KOD PACIJENATA OPERISANIH ZBOG RUPTURIRANE ANEURIZME ABDOMINALNE AORTE

SAŽETAK

UVOD

Ruptura predstavlja najčešću i najopasniju komplikaciju i ne retko prvu manifestaciju aneurizmske bolesti abdominalne aorte. Ukupan mortalitet zbog rupture aneurizme abdominalne aorte (RAAA) izuzetno je visok i iznosi 65-85%, dok se mortalitet operisanih pacijenata u proseku kreće oko 50%. Tok, ishod i kvalitet lečenja RAAA rezultat su sadejstva različitih faktora među kojima je i selekcija pacijenata. Jedan od načina na koji se pravi selekcija jeste i kalkulacija različitih predikcionih modela ("skoring sistema") koji sa manjom ili većom preciznošću predviđaju ishod (preživljavanje) nakon operativnog lečenja RAAA. Za sada ne postoje čvrsti dokazi da se bilo koji od navedenih modela može koristiti sa apsolutnom preciznošću kada je u pitanju predviđanje ishoda lečenja. Potreba za kreiranjem predikcionog modela koji proizilazi iz specifičnosti gravitirajuće populacije pacijenata, dijagnostičko-terapijskog algoritma, lokalnih uslova lečenja i ustrojstva zdravstvenog sistema zemlje ili regije, dovela je do formulisanja sledećih ciljeva ove studije: identifikacija najuticajnijih preoperativnih prediktora mortaliteta kod pacijenata operisanih zbog RAAA; kreiranje statističkog modela za predviđanje ishoda (mortaliteta) u ranom postoperativnom periodu (do 30 dana) na osnovu prethodno identifikovanih preoperativnih prediktora mortaliteta; validacija kreiranog modela za predviđanje ishoda i zatim i poređenje senzitivnosti i specifičnosti kreiranog modela za predviđanje ishoda sa dva do sada najčešće upotrebljavana modela za predviđanje ishoda – *Glasgow Aneurysm Score (GAS)* i *Hardman index (HI)*.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno u formi kliničke opservacione studije, u Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije, nastavnoj bazi Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Beogradu, retrospektivnom analizom prospektivno sakupljenih podataka za konsektivno operisane pacijente zbog RAAA u periodu od 2009. do 2019. godine sa prospektivnim praćenjem. Podaci su prikupljeni u dvogodišnjem periodu od juna 2019. godine do decembra 2021. godine. Za definisano vreme koje je posmatrala ova studija, u navedenoj ustanovi, operisano je 765 pacijenata sa dijagnozom RAAA, dok je u studiju shodno uključujućim

kriterijumima uključeno 703 pacijenta za koje je bilo moguće sakupiti podatke definisane u dizajnu studije. U studiju su uključeni pacijenti oba pola, starosti preko 18 godina, sa potvrđenom dijagnozom rupturane aneurizme abdominalne aorte. Uključujući kriterijumi podrazumevali su sve pacijente operisane zbog rupturane aneurizme abdominalne aorte u definisanom vremenskom periodu. Pacijenti sa simptomatskim aneurizmama abdominalne aorte i rupturiranim aneurizmama torakoabdominalne aorte nisu uključeni u studiju. Dijagnoza rupturane aneurizme abdominalne aorte utvrđena je nekom od konvencionalnih dijagnostičkih metoda: ultrasonografija abdomena, Color Duplex Sonografija, konvencionalna angiografija, kompjuterizovana multidetektorska tomografija sa intravenski aplikovanim kontrastom ili NMR angiografija. Ispitanici su podeljeni u dve grupe; trening i test grupu. Trening grupa je upotrebljena za identifikaciju nezavisnih preoperativnih prediktora mortaliteta, a zatim i za formulisanje modela za predviđanje ishoda. U trening grupu je uključeno 500 pacijenata (obuhvatila je pacijente operisane od 1.1.2012. godine do 15.10.2015. godine). Test grupa je upotrebljena za validaciju novoformiranog preoperativnog skora rizika, kao i za eksternu validaciju dva do sada najčešće upotrebljavana modela - *Glasgow Aneurysm Score* i *Hardman index*. U test grupu je uključeno 203 ispitanika. Obuhvatila je pacijente operisane od 16.10.2015. godine do 31.12.2019. godine. Kod pacijenata su beleženi preoperativni parametri, intraoperativni parametri i postoperativni ishodi.

Preoperativno su beležene demografske karakteristike pacijenata i klinički medicinski podaci. U demografske karakteristike pacijenata su uvršćeni životna dob i pol. Klinički medicinski podaci su podrazumevali: kliničke simptome i znake na prijemu, vrednosti laboratorijskih parametara na prijemu, dijagnostičke metode primenjene nakon nastanka tegoba na prijemu ili pre prijema u drugoj ustanovi i klinički značajna komorbidna stanja pacijenta. Intraoperativno su beleženi podaci od značaja za deskripciju grupa. Postoperativno su beleženi ishodi operacije i dužina hospitalizacije. Primarni parametar ishoda lečenja je 30-dnevni mortalitet. Ishodi su beleženi neposredno po završetku operacije i nakon 30 dana. Za analizu primarnih prikupljenih podataka upotrebljene su konvencionalne deskriptivne statističke metode i metode za testiranje statističkih hipoteza. Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti $p < 0.05$.

Primenom najpre univarijantne, a potom i multivarijantne logističke regresione analize u trening grupi identifikovani su najuticajni preoperativni prediktori mortaliteta i formiran je model za predviđanje mortaliteta nakon 30 dana od operacije. Regresione jednačine, odnosno modeli dobijeni u trening grupi, upotrebljeni su za predviđanje mortaliteta u 30-dnevnom postoperativnom

periodu u test grupi. U test grupi je izračunat predviđeni postoperativni mortalitet i primenom postojećih predikcionih modela - *Glasgow Aneurysm Score* i *Hardman index*. Poređenje osetljivosti, specifičnosti i broja korektno klasifikovanih pacijenata između novoformiranog modela i postojećih scoring sistema vršeno je se Hi-kvadrat testom, kao i poređenjem *Area Under Curve* (AUC) između prediktivnih modela.

REZULTATI

Tridesetodnevni mortalitet u trening grupi iznosio je 35.4%. Metodom multivarijantne logističke regresije kao nezavisni prediktori mortaliteta u trening grupi identifikovani su: starost > 74 godine (OR=4.01, 95%CI 2.43-6.26), besvesno stanje (OR=2.21, 95%CI 1.11-4.40), prethodni infarkt miokarda (OR=2.35, 95%CI 1.19-4.63), razvoj ventrikularne aritmije na prijemu (OR=4.54, 95%CI 1.75-11.78) i dijastolni arterijski pritisak na prijemu < 60mmHg (OR=2.32, 95%CI 1.17-4.62). Formulacija novog prediktivnog modela (preoperativnog skora rizika) izvršena je dodeljivanjem po jednog poena svakom od navedenih prediktora. Minimalna vrednost prediktivnog skora je 0, a maksimalna vrednost prediktivnog skora je 5. Kod pacijenata sa skorom 0 mortalitet je bio 7.4%, sa skorom 1 mortalitet je bio 15.3%, sa skorom 2 mortalitet je bio 34.9%, sa skorom 3 mortalitet je bio 68.2%, dok su skorovi 4 i 5 bili udruženi sa mortalitetom od 88.1% i 100%. ROC kriva za definisani preoperativni skor rizika analizom specifičnosti i senzitivnosti pokazuje gotovo identične performanse dihotomnog i kontinuranog modela (AUC 0.822 za preoperativni skor rizika naspram AUC 0.829 za kontinuirani model predikcije). Validacija novog prediktivnog modela, te *Glasgow Aneurysm Score* i *Hardman index* vršena je uz pomoć ispitanika iz test grupe. Tridesetodnevni mortalitet u test grupi iznosio je 34%. Validacijom novoformiranog preoperativnog skora rizika, analizom ROC krive za ovaj skor dobijene su vrednosti AUC 0.823. Vrednosti AUC za *GAS* bile su 0.820 i 0.840 za *HI*. Sva tri skora su se pokazala kao statistički značajna u mogućnosti predviđanja smrtnog ishoda ($p=0.000$). Dobijeni rezultati ukazuju na približno iste vrednosti AUC za sva tri skora, što daje mogućnost korišćenja bilo kog od ova tri skora u prognozi ishoda kod pacijenata sa RAAA. Poređenjem svih parametara koji ulaze u sastav sva tri validirana predikciona modela i samih modela međusobno multivarijantnom regresionom metodom pokazala je najbolju prediktivnost za novoformirani preoperativni skor rizika (Exp (B)95%CI 8.790 ($p=0.004$) naspram 0.725 za *HI* ($p=0.464$) i 1.061 za *GAS* ($p=0.091$)). Statistički značajna korelacija zapažena je između procenata umrlih pacijenta unutar grupe ispitanika sa različitim vrednosti skora i vrednosti svakog od posmatranih skorova ($p=0.000$). Preoperativni

skor rizika imao je veći koeficijent korelacije ($\rho=0.975$) u odnosu na *HI* i *GAS* za koje je iznosio $\rho=0.956$, odnosno $\rho=0.773$.

ZAKLJUČAK

Kao nezavisni preoperativni prediktori mortaliteta pacijenata operisanih zbog RAAA u trening grupi utvrđeni su: starost >74 godine, besvesno stanje na prijemu, ventrikularna aritmija na prijemu, prethodni infarkt miokarda i dijastolni arterijski pritisak <60 mmHg. Dodeljivanjem po jednog boda svakom od identifikovanih nezavisnih prediktora mortaliteta, kreiran je preoperativni skor rizika koji pruža mogućnost predviđanja tridesetodnevnog mortaliteta kod pacijenata operisanih zbog RAAA. Interna validacija novoformiranog preoperativnog skora rizika pomoću test grupe potvrdila je dobru prediktivnost ovog modela. Poređenjem diskriminatornih sposobnosti predviđanja smrtnog ishoda na ispitanicima iz test grupe između novoformiranog preoperativnog skora rizika i *GAS* i *HI* utvrđena je dobra prediktivnost sva tri skora, bez statističke značajnosti među skorovima. Univarijantnom, a zatim i multivarijantnom analizom svih prediktora koji ulaze u sastav sva tri skora i međusobnim poređenjem skorova utvrđena je prednost ovog preoperativnog skora rizika u odnosu na *GAS* i *HI*. Ispitivanje korelacije stopa mortaliteta i vrednosti predikcionih skorova i poređenje skorova prema koeficijentima korelacije pokazalo je bolje vrednosti novoformiranog preoperativnog skora rizika u odnosu na *GAS* i *HI*.

Ključne reči: ruptura aneurizme abdominalne aorte (RAAA); mortalitet; skor rizika; predviđanje

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Rekonstruktivna hirurgija

UDK broj:

IDENTIFICATION AND ASSESSMENT OF THE INFLUENCE OF PREOPERATIVE PREDICTORS OF MORTALITY WITHIN FORMULATION AND VALIDATION OF THE STATISTICAL MODEL FOR PREDICTING A TREATMENT OUTCOME AT THE PATIENTS OPERATED FOR RUPTURED ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM

ABSTRACT

INTRODUCTION

Rupture is the most common and most dangerous complication and often the first manifestation of aneurysmal abdominal aortic disease. The total mortality due to ruptured abdominal aortic aneurysm (RAAA) is extremely high and amounts to 65-85%, while the mortality of operated patients is around 50% on average. The final outcome and quality of RAAA treatment is the product of various factors, including the selection of patients. One of the ways in which selection is made is the calculation of various prediction models ("scoring systems") that more or less accurately predict the outcome (survival) after surgical treatment of RAAA. There is currently no solid evidence that any of these models can be used with absolute precision to predict survival. The need to create a prediction model that arises from the specifics of the gravitating patient population, diagnostic-therapeutic algorithm, local treatment conditions and the structure of the health system of the country or region, led to the formulation of the following objectives of this study: identification of the most influential preoperative predictors of mortality in patients operated on for RAAA; creating a statistical model for predicting outcomes (mortality) in the early postoperative period (up to 30 days) based on previously identified preoperative mortality predictors; validation of the created outcome prediction model and then comparison of the sensitivity and specificity of the created outcome prediction model with two most commonly used outcome prediction models - Glasgow Aneurysm Score (GAS) and Hardman index (HI).

MATERIAL AND METHODS

The research was conducted in the form of a clinical observational study at the Clinic for Vascular and Endovascular Surgery of the University Clinical Center of Serbia, teaching base of the Medical Faculty of the University of Belgrade. It was retrospective analysis of prospectively collected data for consecutively operated patients due to RAAA from 2009 to 2019. prospective follow-up. Data were collected in the two-year period from June 2019 to December 2021. During the defined time observed in this study, 765 patients diagnosed with RAAA were operated on at

the institution, while the study included 703 patients according to the inclusion criteria, for whom it was possible to collect data defined in the study design. The study included patients of both sexes, over 18 years of age, with a confirmed diagnosis of ruptured abdominal aortic aneurysm. According to inclusion criteria study included all patients operated on for abdominal aortic aneurysm rupture within a defined period of time. Patients with symptomatic abdominal aortic aneurysms and ruptured thoracoabdominal aortic aneurysms were not included in the study. The diagnosis of abdominal aortic aneurysm rupture was established by one of the conventional diagnostic methods: abdominal ultrasonography, Color Duplex Sonography, conventional angiography, computed multidetector tomography with intravenous contrast or NMR angiography. Respondents were divided into two groups; training and test group. The training group was used to identify independent preoperative predictors of mortality and then to formulate model for predicting outcomes. The training group included 500 patients (it included patients operated from 1.1.2012 to 15.10.2015). The test group was used for the validation of the newly formed preoperative risk score, as well as for the external validation of two most commonly used models - the Glasgow Aneurysm Score and the Hardman index. The test group included 203 respondents. It included patients operated on RAAA from 16.10.2015. until 31.12.2019. Preoperative parameters, intraoperative parameters and postoperative outcomes were recorded in the patients. Demographic characteristics of patients and clinical medical data were recorded preoperatively. Age and sex were included in the demographic characteristics of patients. Clinical medical data included: clinical symptoms and signs at admission, values of laboratory parameters at admission, diagnostic methods applied after the onset of admission or before admission to another institution and clinically significant comorbid conditions of the patient. Data of importance for group description were recorded intraoperatively. The outcomes of the operation and the length of hospitalization were recorded postoperatively. The primary parameter of treatment outcome is 30-day mortality. Outcomes were recorded immediately after the operation and after 30 days. Statistical hypotheses were tested at the level of statistical significance $p < 0.05$. By applying first univariate and then multivariate logistic regression analysis in the training group, the most influential preoperative predictors of mortality were identified and a model for predicting mortality after 30 days of surgery was formed. Regression equations, ie models obtained in the training group, were used to predict mortality in the 30-day postoperative period in the test group. Predicted postoperative mortality was calculated in the test group using existing prediction models - Glasgow

Aneurysm Score and Hardman index. Comparison of sensitivity, specificity and number of correctly classified patients between the newly formed model and existing scoring systems was performed by the Chi-square test, as well as by comparing the Area Under Curve (AUC) between predictive models.

RESULTS

Thirty-day mortality in the training group was 35.4%. The method of multivariate logistic regression as independent predictors of mortality in the training group identified: age > 74 years (OR = 4.01, 95% CI 2.43-6.26), unconsciousness (OR = 2.21, 95% CI 1.11-4.40), previous myocardial infarction OR = 2.35, 95% CI 1.19-4.63), development of ventricular arrhythmia at admission (OR = 4.54, 95% CI 1.75-11.78) and diastolic arterial pressure at admission <60mmHg (OR = 2.32, 95% CI 1.17-4.62). The formulation of a new predictive model (preoperative risk score) was performed by assigning one point to each of the above predictors. The minimum value of the predictive score is 0, and the maximum value of the predictive score is 5. In patients with score 0 mortality was 7.4%, with score 1 mortality was 15.3%, with score 2 mortality was 34.9%, with score 3 mortality was 68.2%, while scores 4 and 5 were associated with a mortality of 88.1% and 100%. The ROC curve for the defined preoperative risk score by analysis of specificity and sensitivity shows almost identical performance of the dichotomous and continuous model (AUC 0.822 for preoperative risk score versus AUC 0.829 for the continuous prediction model). Validation of the new predictive model, and the Glasgow Aneurysm Score and Hardman index was performed with the help of respondents from the test group. Thirty-day mortality in the test group was 34%. Validation of the newly formed preoperative risk score, by the analysis of the ROC curve, obtained AUC values of 0.823. The AUC values for GAS were 0.820 and 0.840 for HI. All three scores proved to be statistically significant in the ability to predict death ($p = 0.000$). The obtained results indicate approximately the same AUC values for all three scores, which gives the possibility of using any of these three scores in the prognosis of outcomes in patients with RAAA. By comparing all parameters included in all three validated prediction models and the models themselves by the multivariate regression method, it showed the best predictability for the newly formed preoperative risk score (Exp (B) 95% CI 8.790 ($p = 0.004$) versus 0.725 for HI ($p = 0.464$) and 1,061 for GAS ($p = 0.091$)). A statistically significant correlation was observed between the percentage of patients who died within the group of subjects with different score values and the value of each of the observed scores ($p = 0.000$). The preoperative risk score had a

higher correlation coefficient ($\rho = 0.975$) compared to HI and GAS for which it was $\rho = 0.956$ and $\rho = 0.773$, respectively.

CONCLUSION

The independent preoperative predictors of mortality of patients operated on for RAAA in the training group were: age > 74 years, unconsciousness at admission, ventricular arrhythmia at admission, previous myocardial infarction and diastolic blood pressure <60 mmHg. By assigning one point to each of the identified independent predictors of mortality, a preoperative risk score was created that provides the ability to predict thirty-day mortality in patients operated on for RAAA. Internal validation of the newly formed preoperative risk score using a test group confirmed the good predictability of this model. By comparing the discriminatory ability to predict death in subjects from the test group between the newly formed preoperative risk score and GAS and HI, good predictability of all three scores was determined, without statistical significance among the scores. Univariate, and then multivariate analysis of all predictors that are part of all three scores and mutual comparison of scores determined the advantage of this preoperative risk score in relation to GAS and HI. Examination of the correlation between mortality rates and values of prediction scores and comparison of scores according to correlation coefficients showed better values of the newly formed preoperative risk score in relation to GAS and HI.

Keywords: ruptured abdominal aortic aneurysm (RAAA); mortality; risk score; prediction

Scientific field: Medicine

Subscientific field: Reconstructive surgery

UDK number:

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Definicija, opšti pojmovi i značaj aneurizmatске bolesti abdominalne aorte.....	1
1.2. Epidemiološke karakteristike aneurizmatске bolesti abdominalne aorte.....	2
1.3. Klasifikacija, etiologija i patogeneza aneurizmatске bolesti abdominalne aorte.....	2
1.4. Indikacije za hirurško lečenje aneurizmatске bolesti abdominalne aorte.....	6
1.5. Ruptura aneurizme abdominalne aorte – definicija, značaj i istorijat.....	7
1.6. Faktori rizika i patofiziologija ruptуре aneurizme abdominalne aorte.....	9
1.6.1. Dijametar aneurizme abdominalne aorte.....	9
1.6.2. Porast dijametра aneurizme abdominalne aorte.....	9
1.6.3. Pušenje.....	10
1.6.4. Ostali faktori rizika za nastanak ruptуре aneurizme abdominalne aorte.....	10
1.6.5. Petofiziologija ruptуре aneurizme abdominalne aorte.....	10
1.7. Klinička slika ruptуре aneurizme abdominalne aorte.....	11
1.8. Dijagnostika ruptуре aneurizme abdominalne aorte.....	12
1.9. Modaliteti hirurškog lečenja ruptуре aneurizme abdominalne aorte.....	14
1.10. Interpretacija rezultata lečenja, preoperativna predikcija ishoda lečenja i statistički predikcioni modeli.....	15
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	19
3. MATERIJAL I METODE.....	20
3.1. Uključujući i isključujući kriterijumi, opis i veličina uzorka.....	20
3.2. Ispitivani parametri.....	21
3.3. Statistička analiza.....	25
4. REZULTATI.....	27
4.1. Rezultati – trening grupa.....	27
4.1.1. Dužina hospitalizacije, anatomske i proceduralne karakteristike pacijenata u trening grupi.....	27
4.1.2. Tridesetodnevni mortalitet u trening grupi.....	28
4.1.3. Mortalitet u trening grupi u odnosu na demografske karakteristike pacijenata na prijemu.....	29
4.1.4. Mortalitet u trening grupi u odnosu na učestalost pridruženih faktora rizika (komorbidnih stanja) pacijenata na prijemu.....	31
4.1.5. Mortalitet u trening grupi u odnosu na učestalost kliničkih parametara na prijemu.....	32
4.1.6. Mortalitet u trening grupi u odnosu na vrednosti jemodinamskih parametara pacijenata na prijemu.....	33
4.1.7. Mortalitet u trening grupi u odnosu na vrednosti laboratorijskih parametara pacijenata na prijemu.....	36
4.1.8. Univarijantna analiza parametara koji utiču na tridesetodnevni mortalitet pacijenata u trening grupi.....	37

4.1.9. Multivarijantna analiza parametara koji utiču na tridesetodnevni mortalitet pacijenata u trening grupi.....	38
4.1.10. Formulacija prediktivnog modela (preoperativnog skora rizika) za tridesetodnevni mortalitet pacijenata u trening grupi.....	38
4.1.11. Distribucija pacijenata u trening grupi prema novoformiranom preoperativnom skorom rizika za predviđanje tridesetodnevnog mortaliteta.....	39
4.2. Poređenje test grupe sa trening grupom prema demografskim, kliničkim i laboratorijskim karakteristikama i komorbidnim stanjima pacijenata na prijemu.....	42
4.2.1. Poređenje test grupe sa trening grupom prema demografskim karakteristikama i komorbidnim stanjima pacijenata na prijemu.....	42
4.2.2. Poređenje test grupe sa trening grupom prema vrednostima laboratorijskih parametara na prijemu.....	43
4.2.3. Poređenje test grupe sa trening grupom prema učestalosti kliničkih parametara na prijemu.....	43
4.3. Rezultati – test grupa.....	45
4.3.1. Dužina hospitalizacije, anatomske i proceduralne karakteristike pacijenata u test grupi.....	45
4.3.2. Tridesetodnevni mortalitet pacijenata u test grupi.....	46
4.4. Interna validacija novoformiranog preoperativnog skora rizika, eksterna validacija <i>Glasgow Aneurysm Score</i> i <i>Hardman index</i> , međusobno poređenje predikcionih modela.....	46
4.4.1. Deskripcija test grupe u odnosu na zadate vrednosti skorova.....	46
4.4.2. Ispitivanje diskriminatorskih sposobnosti posmatranih skorova u predviđanju smrtnog ishoda.....	47
4.4.3. Ispitivanje uticaja parametara potrebnih za računanje <i>Glasgow Aneurysm Score</i> i <i>Hardman index</i> i novoformiranog preoperativnog skora rizika i poređenje između skorova metodama univarijantne i multivarijantne regresije.....	50
4.4.4. Distribucija smrtnih ishoda kod ispitanika u test grupi u odnosu na različite vrednosti posmatranih skorova.....	51
4.4.5. Ispitivanje korelacije stope mortaliteta i vrednosti predikcionih skorova i poređenje skorova prema koeficijentima korelacije.....	52
5. DISKUSIJA.....	53
6. ZAKLJUČCI.....	63
7. LITERATURA	64

1. UVOD

1.1. Definicija, opšti pojmovi i značaj aneurizmatičke bolesti abdominalne aorte

Pojam aneurizma, izvedena iz je iz antičke grčke reči *aneurysma*, označava dilataciju arterije koja je u većini slučajeva vretenastog (fuziformnog) oblika. Prema *Ad Hoc Committee on Reporting Standards of the Society for vascular surgery*, aneurizma se definiše kao trajno lokalizovano proširenje krvnog suda za najmanje 50% očekivanog dijametra za datu lokalizaciju (1). Iako aneurizmatičko proširenje može da zahvati sve segmente aorte, oko 80% aneurizmi je lokalizovano u abdominalnom delu, tačnije ispod ishodišta renalnih arterija (2). Aneurizma abdominalne aorte (AAA) je najčešći tip prave aneurizme. Infrarenalni segment abdominalne aorte pokazuje posebnu sklonost da se uvećava sa starenjem, te predstavlja najčešće predilekciono mesto u ljudskom organizmu za formiranje degenerativnih arterijskih aneurizmi (3).

U kliničkoj praksi, što je takođe dokumentovano i publikacijama, dijametar od 30 mm predstavlja granicu za definisanje infrarenalne AAA i bazira se na ultrasonografskom merenju (4,5). U zavisnosti od metodologije merenja, odnosno da li se meri unutrašnja ili spoljašnja kontura zida aorte, dimenzije mogu varirati u opsegu 0,3-0,6 cm (6,7,8).

Poslednji publikovani vodič Evropskog udruženja za vaskularnu hirurgiju iz 2019. godine predlaže dve definicije AAA (9).

Prema prvoj, za muškarce bele rase evropskog porekla AAA se definiše kao dijametar od 3 cm ili više u anteroposteriornoj ili poprečnoj projekciji, dok se za žene i neke pripadnike azijske populacije, manji dijametar može smatrati aneurizmatičkim proširenjem. Druga definicija AAA formuliše dijametar infrarenalne aorte koji je $\geq 50\%$ od dijametra suprarenalne aorte.

Prirodni tok AAA vodi ka komplikacijama: kompresiji, trombozi, distalnoj embolizaciji i rupturi. Sklonost ka ovim komplikacijama najčešće je određena maksimalnim dijametrom, lokalizacijom i etiologijom aneurizme (10).

1.2. Epidemiološke karakteristike aneurizmske bolesti abdominalne aorte

Prevalenca AAA pre druge polovine šeste decenije života je zanemarljiva, a nakon toga je u stalnom porastu uporedo sa starenjem (11). Razlog za takav trend su: elastoliza kao progresivan i ireverzibilan proces, duži životni vek i veća izloženost populacije dokazanim faktorima rizika za nastanak aneurizmske bolesti (duvanski dim, gojaznost, hiperlipidemija, sesilni način života) (2, 12,13). Relativno ohrabrujući podatak je trend opadanja prevalencije AAA u poslednje dve decenije što se može pripisati prestanku pušenja (11,14,15). Tako je globalna prevalenca AAA kod populacije starosti 75-79 godina od 2423 na 100000 iz 1990. godine smanjena na 2275 na 100000 u 2010. godini, kako u razvijenim zemljama, tako i zemljama u razvoju (11). U oba posmatrana vremena, prevalenca je bila najveća u Australiji, Severnoj Americi i Zapadnoj Evropi, dok je najmanja bila u Latinskoj Americi i centralnoj Aziji.

Shodno rezultatima većine studija, muškarci obolevaju ranije i četiri puta češće od žena (12,13,16). Prema skorašnjem sistematskom pregledu prevalenca AAA kod žena starosti preko 60 godina iznosi 0.7% (16).

Kada je reč o prosečnoj starosti pacijenata sa rupturiranim aneurizmama abdominalne aorte (RAAA), sistematizovani podaci iz nacionalnog registra u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) definisali su prosečnu starost od 75 godina (17). Za razliku od SAD, u Republici Srbiji je integracija podataka kroz nacionalni registar započeta tek 2020. godine, te se informacije o prosečnoj starosti pacijenata operisanih zbog RAAA do sada mogu citirati isključivo iz nekoliko publikacija Klinike za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije (18,19,20). Ovi podaci nam otkrivaju da je prosečna starost pacijenata operisanih zbog RAAA 67.0 ± 7.5 , odnosno 69.2 ± 8.4 godina, što je upadljivo niže u odnosu na SAD. Ne postoji precizno objašnjenje za ovakvu diskrepancu, ali se može pretpostaviti da na to značajno utiču skrining pacijenta na AAA, opšta učestalost kardiovaskularnih oboljenja, zdravstvena prosvetćenost i navike pacijenata, ekonomski standard i stres.

1.3. Klasifikacija, etiologija i patogeneza aneurizmske bolesti abdominalne aorte

Među poznatim klasifikacijama aneurizmske bolesti abdominalne aorte izdvajaju se morfološka, patološka i etiološka.

Morfološka klasifikacija koja je najmanje značajna, aneurizme deli na vrećaste (sakularne) i vretenaste (fuziformne) (21).

Patološka klasifikacija aneurizme deli na prave (njihov zid grade svi slojevi zida krvnog suda) i lažne (njihov zid ne grade svi slojevi zida krvnog suda) (21).

U svakodnevnoj praksi, klasifikacija prema **etiologiji** izdvaja se kao najvažnija klasifikacija aneurizmatске bolesti. Ovakvu klasifikaciju preporučuje Internacionalno Udruženje za Kardiovaskularnu Hirurgiju – Potkomitet za Predložene Standarde za Arterijske Aneurizme (International Society of Cardiovascular Surgery / Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms) (22) i prikazana je u tabeli 1.

Tabela 1. Klasifikacija arterijskih aneurizmi prema uzroku (22).

ETIOLOŠKA KLASIFIKACIJA ARTERIJSKIH ANEURIZMI

Primarni defekti vezivnog tkiva

- Marfanov sindrom
- Ehlers – Danlosov sindrom

Mešoviti

- Fokalna medijalna agenezija
- Tuberozna skleroza
- Turnerov sindrom
- Menkesov sindrom

Mehanički (hemodinamski)

- Poststenotičke
- Arteriovenske fistule i postamputacione

Pseudoaneurizme

- Traumatske
- Disekcije
- Posledice pankreatitisa
- Anastomotičke

Posledice arteritisa

- Takayasu arteritis
- Arteritis džinovskih ćelija
- Sistemska lupus eritematodes
- Bechet –ov sindrom
- Kawasaki arteritis

Infektivne (mikotičke)

- Bakterijske
- Gljivične
- Sifilitične

Uzrokovane trudnoćom

Degenerativne

Nespecifične (istorijski zvane “ateriosklerotske”)
Inflamatorne
Disfunkcija grafta

Preko 90% infrarenalnih AAA etiološki se klasifikuju u degenerativne aneurizme i smatra se da nastaju razgradnjom elastina u zidu aorte. Tradicionalno, ovakve aneurizme su nazivane i „ateriosklerotske“, imajući u vidu percepciju ateroskleroze kao patomorfološkog supstrata, premda nije sa sigurnošću utvrđena jasna povezanost ateroskleroze i aneurizmske dilatacije aorte (23,24). Takođe, imajući u vidu gore citiranu klasifikaciju, jasno je da je nastanak AAA rezultat sadejstva više faktora. To su: **genetski faktori**, **inflamacija**, **hemodinamski stres** (hipertenzija, odbijanje pulsno talasa od aortne bifurkacije), **patološka proteoliza** (povišene matriks metaloproteinaza-MMP i plazmina, a snižene cistatina), **infekcija** (*Chlamydia pneumoniae* modelom molekularne mimikrije), **hipoksija** (oštećenje ili odsustvo vasa vasorum u adventiciji), **ateroskleroza** (degeneracija medije, nekroza plaka), **spoljašnji faktori** (pušenje), **tromb u aneurizmi** (hipoksija, istanjenje zida, enzimska aktivnost) (25).

Nastanak i razvoj degenerativnih AAA određen je razgradnjom ekstracelularnog matriksa aortnog zida. Sastavni činioci ekstracelularnog matriksa su kolagena i elastična vlakna, kao i proteoglikani (26). Elastična vlakna su građena od elastina (ELN) i fibrilina i zajedno sa glatkim mišićnim ćelijama odgovorni su za elastičnost aortnog zida. Nasuprot njima, kolageni tip I i III (COL 1 i COL 3) prisutni su u mediji i adventiciji i imaju ulogu da zidu aorte obezbede čvrstinu i otpornost prema pucanju. Razgradnja elastičnih vlakana i progresivno smanjenje koncentracije elastina smatra se ključnim u početnoj fazi aortne dilatacije i nastanku aneurizme, dok se razgradnja kolagena smatra odlučujućim faktorom za nastanak rupture (27).

Elastin, glatke mišićne ćelije i kolagen sa matriksnom supstancom sastavni su činioci lamele (lamelarne jedinice) koja predstavlja glavnu gradivnu komponentu tunike medije aorte (28). Snaga aortnog zida srazmerna je broju lamelarnih jedinica. Broj lamelarnih jedinica kod čoveka znatno je manji u poređenju sa drugim sisarima, a takođe broj lamelarnih jedinica je manji u abdominalnoj u odnosu na grudnu aortu, što je između ostalog determinisano različitim embrionalnim poreklom i razvojem (28).

Elastin se ne sintetiše u aorti odraslih osoba, a poluživot mu je 40 do 70 godina. To je jedan od razloga što se broj aneurizmi povećava posle 65 godine života (29).

Još u drugoj polovini 20. veka publikovano je više radova koji se tiču procesa razgradnje elastičnih vlakana i odnosa elastolitičkih enzima i njihovih inhibitora. *Sumner* je prvi pokazao da je u aneurizmatском zidu nivo elastina snižen (30). Sledstveno, *Loeven* 1969. godine, pretpostavio je da bi elastolitički enzimi mogli igrati značajnu ulogu u razvoju nekih arterijskih bolesti (31). Dodatno, krajem 80-ih godina 20. veka grupa istraživača prevođena *Cohenom* utvrdila je snižen nivo elastina kod pacijenata sa raznim formama aneurizmatске, u odnosu na okluzivnu arterijsku bolest (32).

U zidu aorte i arterija, vrednost elastaze i α 1-antitripsina je uravnotežena. Može se reći da normalna vrednost α 1-antitripsina sprečava enzmsku degeneraciju aortnog (arterijskog zida). Zato ne čudi podatak da snižena vrednost α 1-antitripsina uzorkuje aneurizmatску bolest. Pacijenti sa okluzivnom bolešću aorte imaju najniži sadržaj elastaze, a najviši α 1-antitripsina. Pošavši od pacijenata sa AAA, preko onih sa multiplim aneurizmama do onih sa rupturiranim AAA, vrednost elastaze raste, a α 1-antitripsina opada (33).

Sledstveno, pokazana je pozitivna korelacija između nivoa α 1-antitripsina i aneurizmatskog rasta (34). Do redukcije, pa čak i inhibicije α 1-antitripsina dokazano dovodi pušenje kao stečeni faktor rizika (35). Sa druge strane, urođeni genetski faktori kao što su različite homozigotne i heterozigotne mutacije dovode do lakših ili težih formi inhibicije α 1-antitripsina (36,37).

Pored elastaze, za razgradnju elastičnih i kolagenih vlakana odgovorni su proteolitički enzimi među kojima su od najvećeg značaja matriksne metaloproteinaze (MMP). Naročit značaj imaju subkategorije MMP-2, MMP-8 i MMP-9 (38,39). Pored njih u razgradnji ekstracelularnog matriksa aortnog zida učestvuju i apolipoprotein E (apo E), angiotenzin konvertujući enzim (ACE), cisteinske proteaze katepsin S i K (38,39). Aktivirani neutrofili predstavljaju glavni izvor proteolitičkih enzima uključujući mijeloperoksidazu, MMP 8 i 9, NE/ELA i aktivator plazminogena tipa urokinaze, dok se glatke mišićne ćelije se smatraju glavnim izvorom MMP-2 (38). Takođe, uloga oksidativnog stresa u nastanku i razvoju AAA pokazana je kroz stimulaciju aktivnosti matriksnih metaloproteinaza, ali i produkciju slobodnih radikala koji dovode do degeneracije zida aorte (40,41,42,43).

Uz gore navedene faktore koji utiču na nastanak i progresiju degenerativnih AAA, nužno je napomenuti i rezultate nekih studija koje se tiču ispitivanja genetskih činilaca. Familijarna sklonost koja se kreće od 25 do 70% u zavisnosti od rase i nacionalne pripadnosti, potvrđena je epidemiološkom studijom publikovanom od strane *Powell* i *Greenhalgh-a* (44). I druge genetske

studije utvrdile su veći rizik od pojave AAA među osobama u prvoj liniji srodstva, te familijarnu sklonost ka pojavi AAA u mlađoj životnoj dobi, brže napredovanje AAA i veću sklonost rupturama čak i kod AAA manjeg dijametra (45,46,47).

Pored degenerativnih aneurizmi, u ovom delu teksta značajno je navesti i najosnovnije karaktersitike inflamatornih, infektivnih i aneurizmi u sklopu sistemskih bolesti vezivnog tkiva.

Inflamatorne AAA predstavljaju 4-7% svih AAA. Karakteriše ih zadebljan fibrozni zid i okolna perianeurizmatička fibroza koja može da angažuje okolne strukture kao što su ureteri, digestivni trakt i leva renalna vena. Premda patogeneza nije dovoljno razjašnjena, pretpostavka je da najveću ulogu ima hronična autoimunska inflamatorna reakcija na antigene iz aterosklerotskog plaka kao što je tenascin ili u sklopu sistemskih inflamatornih bolesti (48,49,50).

Infektivne AAA, koje su tradicionalno nazvane i „mikotične“ karakteriše infekcija aortnog zida gram pozitivnim bakterijama (najčešće iz roda staphylococcus i enterococcus) ili gram negativnim bakterijama (najčešće iz roda Salmonella), a u ređim slučajevima infekcija može biti i gljivične etiologije. Mogu se razlikovati tri osnovna tipa infektivne AAA: 1) klasična mikotična aneurizma koja nastaje kao posledica infektivnog endokarditisa, 2) infektivna pseudoaneurizma koja nastaje kao posledica bakterijskog aortitisa i transmuralne septične nekroze sa posledičnom perforacijom zida aorte i 3) sekundarna infekcija prave aneurizme (51,52).

Kada su u pitanju aneurizme u sklopu urođenih **sistemskih bolesti vezivnog tkiva**, abdominalna aorta je mnogo ređe predilekciono mesto u poređenju sa torakalnom i torakoabdominalnom aortom (53).

1.4. Indikacije za hirurško lečenje aneurizmatičke bolesti abdominalne aorte

Indikacije za hirurško lečenje AAA, bilo da je u pitanju klasično (otvoreno) hirurško lečenje, ili endovaskularni tretman, temelje se na prisustvu simptoma ili na maksimalnom dijametru aneurizme.

Shodno aktuelnim i važećim preporukama donesenim od strane Evropskog udruženja vaskularnih hirurga (9), indikacije su sledeće:

- Hirurški tretman je indikovano u slučaju rupturiranih AAA i simptomatskih AAA (AAA udružena sa bolovima u truhu ili tromboembolijskim komplikacijama koje se ne mogu objasniti drugom etiologijom)

- Hirurški tretman se razmatra u slučaju asimptomatskih AAA dijametra ≥ 5.5 cm kod muškaraca i ≥ 5 cm kod osoba ženskog pola, ili u slučaju uvećanja dijametra AAA ≥ 1 cm u periodu od godinu dana.

Nasuprot definisanim preporukama, nameće se pitanje adekvatnog tretmana aneurizmi manjih dimenzija od definisanih graničnih kriterijuma, a u praksi se to obično odnosi na aneurizme dijametra između 4 i 5.5 cm. Do sada, odgovor možemo potražiti u rezultatima nekoliko randomizovanih studija (*UK Small Aneurysm Trial - UKSAT, Aneurysm Detection And Management - ADAM Study, Comparison of surveillance vs. Aortic Endografting for Small Aneurysm Repair - CAESAR, Positive Impact of Endovascular Options for Treating Aneurysm early - PIVOTAL study*) koje nisu potvrdile da postoji korist od ranog hirurškog tretmana aneurizmi navedenih dimenzija (54,55,56,57,58,59,60).

Naravno, shodno iskustvu lekara i centra, pristup treba i individualno prilagoditi spram životne dobi, opšteg stanja i pridruženih oboljenja pacijenta.

1.5. Ruptura aneurizme abdominalne aorte – definicija, značaj i istorijat

Ruptura predstavlja najčešću i najopasniju komplikaciju, i ne retko prvu manifestaciju aneurizmatске bolesti abdominalne aorte. Definiše se kao akutna hemoragija izvan pravog zida aorte sa prisustvom krvi u retroperitonealnom prostoru ili unutar peritonealne duplje (9). “Zadržana” *engl. contained* ruptura odlikuje se privremenim zadržavanjem hematoma unutar retroperitonealnog prostora (9).

Takođe, pored navedenih najčešćih oblika rupture, postoje i ređi oblici koji se odlikuju patološkom komunikacijom sa delovima gastrointestinalnog trakta, donjom šupljom venom, ilijačnim venama, pa čak i levom renalnom venom (61-66).

Sredinom 90-ih *Hak i saradnici* publikovali su podatke da je RAAA odgovorna za približno 1.5% smrti u muškaraca preko 55 godina starosti i trinaesti je uzrok smrti po učestalosti u razvijenim zemljama (67).

Ukupan mortalitet zbog RAAA izuzetno je visok i iznosi 65-85% (68). U proseku samo 50% pacijenata sa RAAA preživi put do bolnice, a mortalitet operisanih pacijenata takođe iznosi oko 50% (2,69).

Prvu uspešnu zamenu dela aneurizmatski izmenjene aorte (smrznutim homograftom) izveo je Charles *DuBost*, 29. marta, 1951. na način na koji se to gotovo istovetno i danas izvodi (70). Nekoliko godina kasnije *Michael E. DeBakey* izvodi sličnu operaciju i naziva je „Dubostova operacija“ (71). Prvi slučaj bolesnika operisanog zbog ruptуре aneurizme objavio je Bahnson 1953. godine (72). Prvu seriju hirurški uspešno operisanih bolesnika zbog ruptуре aneurizme abdominalne aorte (RAAA) objavili su Cooley i DeBakey 1954. godine, sa 3 preživela od ukupno 6 operisanih bolesnika, uz upotrebu arterijskog homografta (73). Prva publikacija vezana za endovaskularni tretman RAAA ugledala je svetlost dana 1994. godine (74). U nekadašnjoj II hirurškoj klinici iz koje je kasnije proistekla današnja Klinika za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije prvu operaciju rupturirane aneurizme aorte izveo je Prof. Dr Vojislav Stojanović 1966. godine, a nedugo zatim i Prof. Dr Borislav Vujadinović (75). Uprkos evidentnom napretku otvorenih hirurških i endovaskularnih tehnika, globalni mortalitet pacijenata operisanih zbog RAAA nije se značajno promenio od prve publikovane serije do aktuelnog trenutka (69,73).

Prema dostupnim podacima, u Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije operisano je oko 1500 pacijenata u periodu od 1991. do kraja 2021. godine i to je najverovatnije jedna od najvećih pojedinačnih svetskih serija. Dosadašnje publikacije iz navedene ustanove dokumentovale su tridesetodnevni mortalitet od 53.7% za seriju pacijenata operisanih od 1991. do 2001. godine i 37.4% za seriju pacijenata operisanih od 2001. do 2012. godine (20,76). Pacijenti operisani od 2012. do aktuelnog trenutka su između ostalih i predmet analize ove doktorske disertacije o čemu će reći biti u narednim poglavljima. Nasuprot ovim podacima, mortalitet elektivno operisanih pacijenata u istoj ustanovi, ali zbog nerupturiranih AAA iznosi ispod 1,5% (77), što samo po sebi svedoči o značaju pravovremenog dijagnostikovanja i planiranja elektivnog hirurškog lečenja.

1.6. Faktori rizika i patofiziologija ruptуре aneurizme abdominalne aorte

Nastanak ruptуре AAA ne može se objasniti pojedinačnim uticajem jednog ili više faktora, već sadejstvom više različitih faktora rizika. U predstojećem delu teksta pojedinačno su izloženi faktori rizika za nastanak RAAA.

1.6.1. Dijametar AAA

Tradicionalno, dijametar AAA smatra se jednim od najznačajnijih faktora rizika za nastanak RAAA. Iako prema već citiranim važećim preporukama AAA preko 5.5 cm kod muškaraca, odnosno 5 cm kod žena treba razmotriti za hirurško lečenje (9), još 1997. godine *Darling i sar.* su publikovali rezultate studije na autopsijskom materijalu kojom su utvrdili da su rupturalne i aneurizme dijametra manjeg od 5 cm, a nasuprot tome da nisu rupturalne aneurizme dijametra većeg od 7 cm (78). Ipak, *Brewster i sar.* su 2003. godine u ime *Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery* prikazali očekivane skale rizika za nastanak RAAA u funkciji zadatih opsega dijametara aneurizme (prikazano u tabeli 2.) (79).

Dijametar AAA (cm)	Godišnji rizik od ruptуре (%)
<4	0
4-5	0.5-5
5-6	3-15
6-7	10-20
7-8	20-40
>8	30-50

1.6.2. Porast dijametra AAA

Već je navedeno u prethodnom delu teksta da porast dijametra ≥ 1 cm za godinu dana čak i kod AAA manjeg dijametra predstavlja indicaciju za hirurško lečenje (9). *RESCAN* studija publikovana 2012. godine utvrdila je prosečan porast dijametra AAA od 2.21 mm/godišnje, bez

razlike u odnosu na polove. Pored toga, ova studija je pokazala da je stopa rasta AAA veća kod pušača za 0.35mm/godišnje, a manja kod osoba sa dijabetesom za 0.51mm/godišnje (80). Takođe, dinamika rasta pokazuje pozitivnu korelaciju sa dijametrom AAA (81,82).

1.6.3. Pušenje

Povezanost pušenja, aneurizmatkog rasta i rupture aneurizme abdominalne aorte, pre svega u funkciji inhibicije α 1-antitripsina, dokumentovana je sa više studija (33,34,83,84).

1.6.4. Ostali faktori rizika za nastanak RAAA

U ove faktore rizika ubrajaju se: ženski pol, hronična obstruktivna bolest pluća, arterijska hipertenzija, steroidna i imunosupresivna terapija, pozitivna porodična anamneza za aneurizmatku bolest i biomehanički faktori (2,44,85,86,87,88).

1.6.5. Patofiziologija RAAA

Najčešća lokalizacija aneurizme abdominalne aorte je njen infrarenalni segment, što implicira značajnu ulogu mehaničkih i strukturnih osobina tog dela aorte. Naime, dijametar aorte se smanjuje od njenog korena, preko torakalnog dela do bifurkacije. Ovo postepeno sužavanje udruženo sa odbijenim pulsni talasom iz perifernog arterijskog korita povećava muralni pritisak u infrarenalnoj aorti. Dalje, u distalnoj aorti (naročito infrarenalno) je prisutno manje elastičnih vlakana, kao i vasa vasorum kojih gotovo i nema u ovoj regiji (28).

La Plasov zakon sa jednostavnom formulom: $T = p \times r$, nudi objašnjenje za odnos između tenzije zida aneurizme (T), promera suda (r) i transmuralnog pritiska (p). Iz ove jednačine, možemo izvesti zaključak da je pri konstantnom transmuralnom pritisku tenzija zida direktno proporcionalna prečniku aneurizme. Takođe, pri porastu vrednosti pritiska, dolazi i do porasta vrednosti tenzije zida. Ovakav model favorizuje značaj arterijskog pritiska i dijametra AAA, ali zanemaruje činjenicu da aorta kao biološka struktura nije pravilnog cilindričnog oblika, uniformne građe zida, niti pravilnog toka u jednoj zamišljenoj ravni.

Baš zbog toga, pravac naučnog razmišljanja poslednjih decenija, kreće se u pravcu analize biomehaničkih parametara, kao i biomarkera.

Tako su u poslednje dve decenije razvijani softverski programi i modeli za precizniju procenu napona i određivanja mesta na zidu koji trpi najveći napon (*peak wall stress - PWS*). Jedan takav

model konačnih elemenata („*Finite Element Model*“ – *FEM*) omogućava adekvatnu preoperativnu evaluaciju distribucije napona i sa većom preciznošću od dijametra ukazuje na mesto i vrednost *PWS*-a (68,89,90,91,92,93). Nedostatak ovog modela je to što podrazumeva uzimanje zida aorte i testiranje u laboratorijskim uslovima zbog čega se ne može koristiti za preoperativno predviđanje (93). Uporedo, pažnja naučne zajednice usmerena je i ka istraživanju nekih drugih parametara čija bi identifikacija različitim dijagnostičkim postupcima u toku praćenja mogla da ukaže na rizik od rupture AAA. Neki od njih su: distenzibilnost, krutost zida (*stiffness*), komplijansa i kalcifikati zida (94,95,96,97,98).

Pored navedenih činilaca, poslednjih godina intenzivno se ispituje i uloga intraluminalnog tromba, koji po svoj prilici pored mehaničke, ima i biomodulatornu ulogu (99,100,101). Prisustvo tromba slabi snagu aneurizmastkog zida lokalnim dejstvom degradacionih produkata koji se u njemu formiraju (99). Debljina i zapremina intraluminalnog tromba mogu biti značajni parametri u predviđanju rizika od rupture. Porast zapremine intraluminalnog tromba povećava rizik od rupture jer smanjuje difuziju kiseonika iz cirkulišuće krvi u zid AAA pojačavajući inflamaciju i slabljenje zida (100). Takođe, prisustvo tromba dovodi do istanjivanja zida AAA, sledstveno sa smanjenjem količine elastina i znacima apoptoze glatkih mišićnih ćelija. Dodatno, biološka aktivnost intraluminalnog tromba ogleda se u ćelijskoj komponenti koju dominantno čine neutrofilni leukociti. Neutrofili su biološki aktivne ćelije koje oslobađaju brojne proteolitičke enzime među kojima su MMP-9 i neutrofilna elastaza koje igraju važnu ulogu u razgradnji elastina i kolagena (101).

1.7. Klinička slika rupture AAA

Ruptura AAA je često prva manifestacija AAA. U manje od jedne trećine bolesnika, AAA se dijagnostikuje pre rupture (102). Osnovni klinički znaci rupture AAA su: **naglo nastali bol** u trbuhu i (ili) leđima („*low back pain*“), **hipotenzija** i/ili **kolapsno stanje**, **pulsirajući abdominalni tumefakt**. Ovakva „klasična klinička trijada“ prisutna je samo kod 50% pacijenata sa RAAA. Sistematski pregled publikovan 2014. godine pokazao je da se dijagnoza RAAA propusti u 32% slučajeva, čak i u savremeno doba (103). Najčešća diferencijalno dijagnostička greška odnosi se na ureteralnu koliku ili infarkt miokarda (9). Prethodno navedeni klinički znaci mogu se javljati pojedinačno, ili zajedno u različitim kombinacijama, a takođe mogu biti i

različitog intenziteta, što u manjoj ili većoj meri može otežati postavljanje dijagnoze. Ukoliko AAA rupturira direktno u peritonealnu duplju, smrt nastupa najčešće pre nego što bolesnik stigne do bolnice. Na sreću u preko 90% slučajeva AAA rupturira u retroperitonealni prostor što rezultira stvaranjem retroperitonealnog hematoma. Nakon inicijalnog gubitka integriteta dela zida aorte nastupa jak bol u trbuhu i/ili leđima, što može biti praćeno prolaznim gubitkom svesti znacima teškog hemoragijskog šoka. Promptni pad arterijskog pritiska na 50-60 mm Hg i niže, u početku usporava krvavljenje na mestu rupture. Pritisak u retroperitonealnom hematoma se povećava sve dok se ne izjednači sa onim u lumenu aneurizme. Tada dolazi do privremenog zaustavljanja krvavljenja na mestu rupture i privremene stabilizacije opšteg stanja bolesnika. Najčešće ono može potrajati i nekoliko sati, a nekada i nekoliko dana. Dalji porast arterijskog pritiska međutim, dovodi do ponovnog, još intenzivnijeg krvavljenja koje se završava fatalno (104). Ovome u značajnoj meri doprinosi i opterećenje pacijenta volumenom u toku inicijalnih reanimacionih postupaka koji se često nepravilno sprovode u toku transporta do referentne zdravstvene ustanove. Percipirajući to kao problem, *Crawford* je još 1991. godine predložio minimalnu nadoknadu tečnosti koja za cilj ima održavanje vrednosti sistolnog pritiska u opsegu između 50 i 70 mmHg (105), a u novije vreme ova strategija je rezultirala definisanjem preporuka reanimacionih postupaka za održavanje dozvoljene hipotenzije (106).

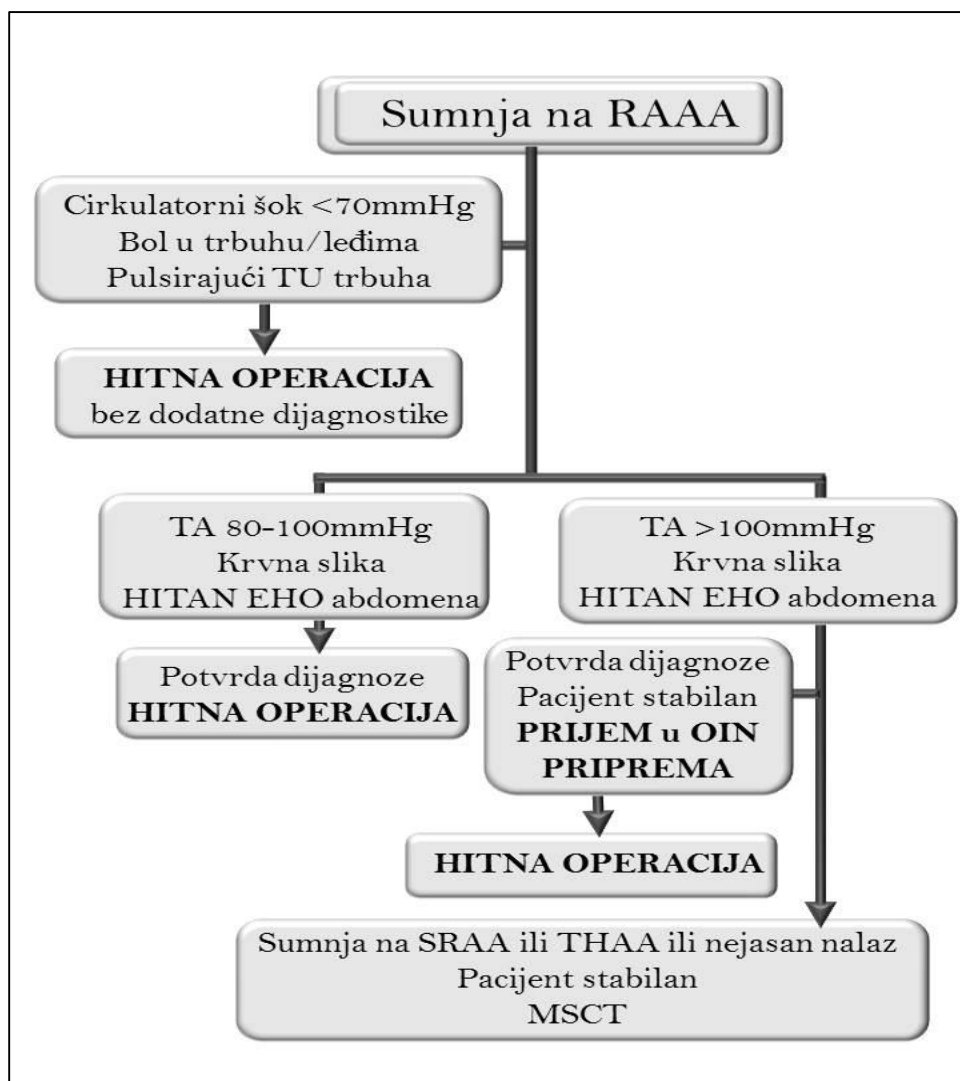
Takođe, klasična klinička slika RAAA se može razlikovati i varirati u zavisnosti od forme rupture, uključujući i komunikacije sa okolnim strukturama gastrointestinalnog trakta i/ili velikih venskih sudova (61-66).

1.8. Dijagnostika rupture AAA

Osnovni postulat kome se teži prilikom postavljanja dijagnoze rupture AAA je što ranije prepoznavanje, po mogućstvu na osnovu kliničkog pregleda uz minimalnu primenu dijagnostičkih postupaka (107). Dijagnostika, zavisno od opšteg stanja bolesnika i stepena hitnosti operativnog lečenja, može uključiti sledeće procedure: klinički pregled, laboratorijske analize, ultrazvučnu dijagnostiku, multidetektorsku kompjuterizovanu tomografiju (MDCT) sa intravenskom aplikacijom kontrasta, pregled nuklearnom magnetnom rezonancom (NMR) sa intrvenskom aplikacijom kontrasta, konvencionalno angiografsko ispitivanje - aortografija (104). Definitivna i brza dijagnoza RAAA na osnovu prvog kliničkog pregleda lekara može se postaviti samo u oko

23% slučajeva (108). Takođe, učestalost pogrešno postavljene dijagnoze, kreće se u rasponu između 16% i 60%. (109).

Akumulirano iskustvo Klinike za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije rezultiralo je kreiranjem dijagnostičko-terapijskog algoritma koji je prilagođen osobenostima tretmana u našim uslovima (slika 1.) (104).



Slika 1. Dijagnostičko – terapijski algoritam kod bolesnika sa RAAA koji se primenjuje u Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju KCS. Legenda: TA – sistolni arterijski pritisak; OIN – odeljenje intenzivne nege; SRAA– suprarenalna aneurizma abdominalne aorte; THAA – torakoabdominalna aneurizma (104).

1.9. Modaliteti hirurškog lečenja ruptуре AAA

U najužem smislu, hirurško lečenje RAAA podrazumeva dve metode: klasično otvoreno hirurško lečenje (OHL) i endovaskularni tretman (Endovascular Aortic Repair – EVAR) (104).

Imajući u vidu dobro poznate činjenice užoj stručnoj i naučnoj javnosti, opis tehničkih i tehnoloških pojedinosti i varijanti jedne i druge vrste tretmana neće biti izložen jer prevazilazi obim i interes ove doktorske disertacije.

Kao što je već navedeno, globalni mortalitet pacijenata operisanih zbog RAAA nije se značajno promenio od prve publikovane serije do savremenog doba i kreće se oko 50% (69,73,110). Skorašnji rezultati multicentričnih studija, registara i randomizovanih studija donose nešto bolje rezultate kada je otvoreno hirurško lečenje u pitanju u poređenju sa prethodnim, ali i sama interpretacija rezultata može biti predmet diskusije (111-115). Švedski nacionalni registar dokumentovao je trend opadajućeg mortaliteta sa 38% na 28% u periodu između 1994. godine i 2010. godine (111). U radu koji je predstavljao sabrano iskustvo 13 centara čiji je prvi terapijski izbor za tretman RAAA bio EVAR, prijavljen je mortalitet od 36% (opseg 8-53%) za pacijente tretirane OHL (112). Tri skorašnje randomizovane studije prijavljuju 30-dnevni mortalitet nakon OHL koji se kreće između 24% i 40.6%, nasuprot mortalitetu nakon EVAR koji se kreće između 18% i 36.4% (113,114,115). U AJAX (113) i ECAR (115) studijama pacijenti randomizovani za OHL bili su shodno anatomskim karakteristikama podobni i za EVAR, dok su pacijenti u IMPROVE studiji (114) bili primarno randomizovani za OHL, te se rezultati sa pravom mogu tumačiti iz više perspektiva. Prethodno pobrojane studije ujedno predstavljaju i jedine do sada publikovane multicentrične, randomizovane studije koje porede OHL i EVAR, i ni jedna od njih nije utvrdila statistički značajnu razliku u 30-dnevnom mortalitetu između otvorene i endovaskularne metode kod pacijenata operisanih zbog RAAA (113,114,115). Prednosti EVAR u tretmanu RAAA ogledaju se u izbegavanju laparotomije, klemovanja / deklemovanja aorte, mogućnosti rada u lokalnoj ili regionalnoj anesteziji i manjem gubitku krvi (104). Sa druge strane, da bi se u urgentnim okolnostima sproveo EVAR kod pacijenata sa RAAA moraju se zadovoljiti sledeći tehničko-kadrovski uslovi: mogućnost izvođenja brze preoperativne MSCT dijagnostike kod svakog bolesnika; postojanje adekvatno opremljene (hibridne) operacione sale, kombinovani hirurško-radiološki tim raspoloživ 24 sata dnevno koji podjednako vlada otvorenim i endovaskularnim veštinama u slučaju potrebe za konverziju, dostupnost širokog asortimana

endovaskularnih stent-graftova u samoj operacionoj sali (116). Ovo poslednje se posebno predstavlja problem u ekonomski nerazvijenim i zemljama u razvoju, kakva je i Srbija. Takođe, ovde treba napomenuti i podatak da čak i u vodećim svetskim centrima koji se jednako bave otvorenom i endovaskularnom hirurgijom RAAA oko 60% pacijenata nije podobno za izvođenje endovaskularnog tretmana zbog anatomske-morfološke osobine aorte kao što su dužina, širina i angulacija „vrata“ aneurizme, dijametar i angulacije ilijačnih arterija, prisustvo kalcifikata, itd. (117). U Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije, prva metoda izbora je OHL (104). Operativna taktika koja podrazumeva brzu dijagnozu, održavanje permisivne hipotenzije do ulaska u salu, neselektivno supracelijačno klemovanje aorte, intraoperativno spasavanje krvi i autotransfuziju, brzu i najjednostavniju vaskularnu rekonstrukciju u datim okolnostima, rezultirala je ohrabrujućim rezultatima po pitanju 30-dnevnog mortaliteta kada je u pitanju period od 1991. godine do aktuelnog trenutka (18,19,20,76).

1.10. Interpretacija rezultata lečenja, preoperativna predikcija ishoda lečenja i statistički predikcioni modeli

Rezultati otvorenog hirurškog i endovaskularnog tretmana izneseni u prethodnom poglavlju mogu se tumačiti iz više vizura. Imajući u vidu da se smanjenje opšteg mortaliteta pre svega pripisuje široko rasprostranjenoj primeni endovaskularnih procedura, pored prethodno nabrojanih ograničenja za primenu ove tehnike (116,117), prilikom analize trendova rezultata treba uzeti u obzir i druge aspekte. Tok, ishod i kvalitet lečenja treba posmatrati kao proizvod sadejstva različitih preoperativnih, intraoperativnih, ali i faktora specifičnih za centar. Faktori specifični za centar su: godišnji i kumulativni volumen centra i tip ustanove (specijalizovana/univerzitetska klinika, opšta bolnica ili regionalna bolnica) (9,18,19,20,76). Pored navedenih faktora, kontroverznu temu u naučnoj javnosti predstavlja uticaj selekcije pacijenata na ishod lečenja RAAA.

Naime, u kultnoj publikaciji od pre tri decenije, *Peter Gloviczki* je promovisao neselektivni pristup u tretmanu rupture aneurizme abdominalne aorte (102). Identična taktika neselektivnog tretmana pacijenata sa RAAA primenjuje se i u Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije na preko 1500 operisanih pacijenata u periodu od 1991. do momenta izrade ove doktorske disertacije (18,19,20,76).

Odluka o tome da li operisati pacijenta koji ima jako male šanse za preživljavanje može biti veoma teška. Kliničku procenu o tome najčešće je potrebno doneti veoma brzo, a najčešće se donosi odluka da pacijenta treba operisati uprkos malim šansama za uspeh procedure (9). Nasuprot prethodno navedenom, sve je veća evidencija nepreduzimanja hirurškog lečenja uprkos potvrđenoj rupturi aneurizme abdominalne aorte i neminovnom letalnom ishodu, naročito u zemljama visokog medicinskog standarda. Tako, prema dostupnim publikacijama, prosečan udeo pacijenata koji nisu tretirani kreće se između 21.8% u Sjedinjenim Američkim Državama i 48.8% u Velikoj Britaniji, dok je metaanaliza koja je opservirala pacijente tretirane u Finskoj, Švedskoj, Danskoj, Velikoj Britaniji, Australiji i Novom Zelandu identifikovala oko 40% pacijenata sa RAAA koji nisu tretirani (118,119,120). Naravno, ni ove brojke se ne mogu prosto tumačiti jer se učestalost konzervativnog tretmana (neoperisani pacijenti) razlikuje i unutar jedne zemlje ili čak grada. Diskrepanca nastaje u odnosu na to da li su u pitanju specijalizovane ustanove koje poseduju specijaliste vaskularne hirurgije i/ili čitave timove, ili regionalne i manje opšte bolnice sa opštim hirurzima, te je procenat netretiranih najniži u specijalizovanim centrima, ali svakako visok (118,119,120).

Jedan od razloga za odustajanje od komplikovanog i neizvesnog hirurškog zahvata, mada se to ne priznaje uvek, jeste i kalkulacija različitih predikcionih modela ("skoring sistema") koji sa manjom ili većom preciznošću predviđaju ishod (preživljavanje) nakon operativnog lečenja, a na osnovu kombinovanja različitih preoperativnih kliničkih parametara kod bolesnika. Različiti predikcioni modeli su u upotrebi u poslednje dve i po decenije (121-128), a u tabeli 3. je dat prikaz osam različitih modela zajedno sa varijablama i jednačinama na osnovu kojih su konstruisani, kao i očekivanim ishodima za zadate opsege.

Tabela 3. Publikovani predikcioni modeli za preživljavanje

Prediktivni model	Formula
GAS ¹²¹	Godine +17 za šok+7 za bolest miokarda+10 za cerebrovaskularnu bolest+14 za renalnu insuficijenciju Mortalitet > 80% za vrednost skora ≥ 95
Hardman Index ¹²²	Skor 1-5 zasnovan na sledećim faktorima rizika: Godine >70 godina EKG znaci ishemije Kreatinin >190 μmol/L Gubitak svesti Hemoglobin <9 g% 37%, 72%, i 100% mortaliteta za skorove 1, 2, i ≥3
Vancouver Score ¹²³	$e^x/1 + e^x \times \frac{1}{4} (-3.44) + \text{zbir koeficijenata}$ Koeficijenti: Godine × 0.62 Svestan: -1.14, Bez svesti: 1.14 Srčani zastoj: +0.6; Bez srčanog zastoja: -0.6 Predviđeni ishod Ishod = formula skora
Edinburgh Ruptured Aneurysm Score ¹²⁴	Skor od 1-3, zavisi od 3 varijable: Hemoglobin <9 g/dL Sistolni arterijski pritisak <90 mm Hg Glasgow coma skor <15 29%, 50%, i 80% mortalitet za skorove 1, 2 i 3
VSGNE rAAA Risk Score ¹²⁵	Skor 0-6 zasnovan na sledećim faktorima rizika: Godine >76 godina: 2poena Srčani zastoj: 2 poena Gubitak svesti: 1 poen Suprarenalna klema: 1 poen 8%, 25%, 37%, 60%, 80%, i 87% mortalitet za skorove: 0, 1, 2, 3, 4, i ≥5
ANN Score ¹²⁶	Skor 1-4 zasnovan na sledećim faktorima rizika: Godine >70 godina Gubitak svesti Kardiopulmonalna reanimacija Šok 11%, 16%, 44%, 76%, i 89% mortalitet za skorove 0, 1, 3, i 4
UW Ruptured Aneurysm Score ¹²⁷	Skor 0-4 zasnovan na sledećim faktorima rizika: Godine >76 godina Kreatinin >2 mg/dL Sistolni arterijski pritisak <70 mm Hg pH <7.2 22%, 69%,80%, i 100% mortalitet za skorove 1, 2, 3, 4

Dutch Aneurysm Score¹²⁸

$$\begin{aligned} & (\text{godine} \times 0,74) + (\text{sistolni krvni pritisak [mmHg]} / 10 \times -0,12) \\ & + (1 \text{ za kardiopulmonalnu reanimaciju}) \\ & + ((\text{hemoglobin [g/dL]}/10)^3 \times -1,27) \\ & \ln(\text{odds}) = -4,73 + \text{DAS} \\ & 30\text{-dnevni mortalitet} = \exp(\ln(\text{odds})) / (1 + \exp(\ln(\text{odds}))) \end{aligned}$$

Skraćenice: ANN(Artificial Neural Network); GAS(Glasgow Aneurysm Score); UW(University of Washington); VSGNE(Vascular Study Group of New England).

Za sada ne postoje čvrsti dokazi da se bilo koji od navedenih modela može koristiti sa apsolutnom preciznošću kada je u pitanju predviđanje ishoda lečenja. Imajući u vidu vreme proteklo od pojavljivanja, *Glasgow Aneurysm Score (GAS)* i *Hardman index (HI)* najčešće su bili predmet validacije (121,122,129,130). Glavni problem sa starijim predikcionim modelima je što nisu univerzalno prilagođeni modernom vremenu i uvođenu endovaskularnih procedura (121,122,123). Problem sa novijim predikcionim modelima (125,126,127) je nedostatak eksterne validacije. Aktuelni vodič Evropskog udruženja za vaskularnu hirurgiju ne preporučuje upotrebu predikcionih modela u svrhu odluke o preduzimenju hirurškog lečenja (9).

Sve do sada navedeno implicira da se još uvek ne mogu pouzdano identifikovati pacijenti kod kojih je pokušaj operativnog lečenja nesvrshodan, odnosno predstavlja nepotreban utrošak ljudskih i materijalnih resursa. Utrošak resursa je od posebnog značaja kada se ima u vidu visoka cena lečenja ovih bolesnika, kako samog operativnog zahvata, tako i zbog prolongiranog boravka u jedinici intenzivne nege usled čestih i teških postoperativnih komplikacija. Imajući u vidu prethodno iznesene činjenice, za ustanove sa velikim volumenom operisanih pacijenata zbog RAAA i akumuliranim višedecenijskim iskustvom, kakva je i Klinika za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije koja ujedno predstavlja i referentni nacionalni centar za aortnu i hitnu vaskularnu hirurgiju (18,19,20,76), nameće se potreba za preciznijom identifikacijom preoperativnih prediktora mortaliteta i kreiranjem personalizovanog predikcionog modela za predviđanje ishoda lečenja. Takav model bi trebalo da proizilazi iz specifičnosti gravitirajuće populacije pacijenata, dijagnostičko-terapijskog algoritma, lokalnih uslova lečenja i ustrojstva zdravstvenog sistema zemlje ili regije. Takođe, poželjna karakteristika potencijalnog novog skora bila bi da sa što manjim brojem parametara koji su lako dostupni omogućí što pouzdaniju predikciju ishoda.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja su:

- 1) Identifikacija najuticajnijih preoperativnih prediktora mortaliteta kod pacijenata operisanih zbog rupture aneurizme abdominalne aorte.
- 2) Kreiranje statističkog modela za predviđanje ishoda (mortaliteta) u ranom postoperativnom periodu (do 30 dana) na osnovu prethodno identifikovanih preoperativnih prediktora mortaliteta.
- 3) Validacija kreiranog modela za predviđanje ishoda.
- 4) Poređenje senzitivnosti kreiranog modela za predviđanje ishoda sa dva do sada najčešće upotrebljavana modela za predviđanje ishoda – *Glasgow Aneurysm Score (121)* i *Hardman index (122)*.

3. MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno u formi opservacione kliničke studije, u Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije, nastavnoj bazi Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Beogradu, retrospektivnom analizom prospektivno sakupljenih podataka za konsektivno operisane pacijente zbog RAAA u periodu od 2009. do 2019. godine sa prospektivnim praćenjem. Podaci su prikupljeni u dvogodišnjem periodu od juna 2019. godine do decembra 2021. godine. Za definisano vreme koje je posmatrala ova studija, u navedenoj ustanovi, operisano je 765 pacijenata sa dijagnozom RAAA, dok je u studiju shodno uključujućim kriterijumima uključeno 703 pacijenta za koje je bilo moguće sakupiti podatke definisane u dizajnu studije. Istraživanje je odobreno odlukom Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (broj: 1550/V-1) dana 31.05.2019. godine i odlukom Veća naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu o davanju saglasnosti na predlog teme doktorske disertacije dana 10.09.2019. godine. Informisani pristanak nije bio uslov za učešće u studiji, imajući u vidu dominantno retrospektivni karakter studije koja je sprovedena u nastavnoj bazi Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

3.1. Uključujući i isključujući kriterijumi, opis i veličina uzorka

U studiju su uključeni pacijenti oba pola, starosti preko 18 godina, sa potvrđenom dijagnozom rupture aneurizme abdominalne aorte. Uključujući kriterijumi podrazumevali su sve pacijente operisane zbog rupture aneurizme abdominalne aorte u definisanom vremenskom periodu. Pacijenti sa simptomatskim aneurizmama abdominalne aorte i rupturiranim aneurizmama torakoabdominalne aorte nisu uključeni u studiju. Dijagnoza rupture aneurizme abdominalne aorte utvrđena je nekom od konvencionalnih dijagnostičkih metoda: ultrasonografija abdomena, Color Duplex Sonografija, konvencionalna angiografija, kompjuterizovana multidetektorska tomografija sa intravenski aplikovanim kontrastom ili NMR angiografija.

Ispitanici su podeljeni u dve grupe; trening i test grupu:

- 1) Trening grupa je upotrebljena za identifikaciju nezavisnih preoperativnih prediktora mortaliteta, a zatim i za formulisanje modela za predviđanje ishoda. U trening grupu je

uključeno 500 pacijenata (obuhvatila je pacijente operisane od 1.1.2012. godine do 15.10.2015. godine).

- 2) Test grupa je upotrebljena za validaciju novoformiranog preoperativnog skora rizika, kao i za eksternu validaciju dva do sada najčešće upotrebljavana modela - *Glasgow Aneurysm Score (121)* i *Hardman index (122)*. Parametri koji ulaze u kalkulaciju ova dva skora kao i formule za njihovo računanje prikazane su u tabeli 3. U test grupu je uključeno 203 ispitanika. Obuhvatila je pacijente operisane od 16.10.2015. godine do 31.12.2019. godine

Potrebna veličina uzorka za trening grupu izračunata je po *event per variable* (EPV) pravilu uzimajući u obzir procenjenu verovatnoću za očekivani mortalitet nakon 30 dana do 40% (130).

3.2. Ispitivani parametri

Kod pacijenata su beleženi preoperativni parametri, intraoperativni parametri i postoperativni ishodi.

Preoperativno su beležene demografske karakteristike pacijenata i klinički medicinski podaci.

Demografske karakteristike pacijenata su: životna dob i pol pacijenta.

Klinički medicinski podaci su:

- 1) Klinički simptomi i znaci na prijemu: prisustvo pulsatile abdominalne mase, abdominalni bol i/ili bol u leđima, groznica, hipovolemijski šok (definisani kao vrednost srednjeg arterijskog pritiska ≤ 60 mm Hg u trajanju od najmanje 20 minuta), vrednosti sistolnog, dijastolnog i srednjeg arterijskog pritiska, broj otkucaja srca u minutu, kolaps (u bilo kom trenutku od nastanka tegoba do prijema), povraćanje, stanje svesti na prijemu (svestan, soporozan, bez svesti), srčani zastoj (u bilo kom trenutku od nastanka tegoba do prijema), ventrikularna aritmija na prijemu. Dodatno u test grupi je beleženo i prisustvo elektrokardiografskih znakova ishemije miokarda na prijemu jer je taj parametar potreban za validaciju Hardman indeksa. Elektrokardiografski znaci ishemije miokarda definisani su kao novonastalo prisustvo elevacije ili depresije S-T segmenta i/ili prisustvo novonastalog bloka leve grane.
- 2) Vrednosti laboratorijskih parametara na prijemu: hematokrit, hemoglobin, eritrociti, trombociti, leukociti, kreatinin, urea.

- 3) Dijagnostičke metode primenjene nakon nastanka tegoba na prijemu ili pre prijema u drugoj ustanovi: ultrasonografija abdomena, Color Duplex Sonografija aorto-ilijačnog segmenta, MDCT aortografija, konvencionalna aortografija.
- 4) Klinički značajan komorbiditet pacijenta: hipertenzija (definisana kao sistolni pritisak veći od 140 mmHg i/ili dijastolni pritisak veći od 90 mmHg ili upotreba antihipertenzivne terapije), konzumiranje duvana, diabetes mellitus, angina pectoris, prethodni infarkt miokarda, apsolutna aritmija, kongestivna srčana slabost, prethodna revaskularizacija srca (prethodni aorto-koronarni bajpas ili perkutana intervencija na koronarnim arterijama), prethodni cerebrovaskularni događaj (podatak o ishemijskom i/ili hemoragijskom cerebrovaskularnom insultu), hronična opstruktivna bolest pluća (definisana je hroničnom upotrebom bronhodilatatorne terapije ili Tiffeneau-Pinelli indeksom manjim od 0.7 koji je utvrđen spirometrijom ukoliko postoji podatak u dostupnoj medicinskoj dokumentaciji), gojaznost (definisana kao vrednost telesne mase ≥ 30), hronična bubrežna insuficijencija (definisana dokumentovanom brzinom glomerularne filtracije manjom od 60ml/min/1.73m² u trajanju preko tri meseca, nezavisno od uzroka i/ili podatkom da se pacijent nalazi na hroničnom programu hemodijalize), prethodna vaskularna operacija (podatak u ranijem rekonstruktivnom hirurškom zahvatu na bilo kom od magistralnih krvnih sudova).

Intraoperativno su beleženi sledeći podaci za deskripciju grupe: poprečni dijametar AAA izražen u milimetrima (mm), lokalizacija aneurizme, pozicija aortne kleme, prosečno trajanje aortne kleme izraženo u minutima (min), prosečno trajanje operacije izraženo u minutima (min), prosečni gubitak krvi izražen u mililitrima (mL).

Postoperativno su beleženi ishodi operacije i dužina hospitalizacije. Primarni parametar ishoda lečenja je 30-dnevni mortalitet. Ishodi su beleženi neposredno po završetku operacije i nakon 30 dana.

Demografske, kliničke i laboratorijske karakteristike, kao i komorbidna stanja pacijenata na prijemu, u trening i test grupi, prikazane su u tabelama 4, 5 i 6.

Tabela 4. Demografske karakteristike i komorbidna stanja pacijenata: trening + test grupa (n=703)		
	Trening grupa n (%) ili srednja vrednost \pm standardna devijacija	Test grupa n (%) ili srednja vrednost \pm standardna devijacija
Broj ispitanika	500	203
Životna dob	70.04 \pm 8.88	71.32 \pm 7.95
Pol (muški)	419 (83.8%)	174 (85.7%)
Arterijska hipertenzija	461 (92.2%)	185 (91.1%)
Pušenje	287 (57.6%)	144 (70.9%)
Diabetes mellitus	84 (16.8%)	33 (16.3%)
Angina pektoris	166 (33.2%)	42 (20.7%)
Prethodni infarkt miokarda	92 (18.4%)	35 (17.2%)
Apsolutna aritmija	60 (12.0%)	25 (12.3%)
Kongestivna srčana slabost	88 (17.6%)	20 (9.9%)
Prethodna revaskularizacija srca	46 (9.2%)	30 (14.8%)
Prethodni cerebrovaskularni događaj	47 (9.4%)	14 (6.9%)
Hronična opstruktivna bolest pluća	181 (36.2%)	61 (30.0%)
Hronična bubrežna slabost	71 (14.2%)	40 (19.7%)
Gojaznost	176 (35.2%)	76 (37.4%)
Prethodna vaskularna operacija	14 (2.8%)	19 (9.4%)

Tabela 5. Laboratorijski parametri pacijenata na prijemu: trening + test grupa (n=703)		
	Trening grupa n (%) ili srednja vrednost \pm standardna devijacija	Test grupa n (%) ili srednja vrednost \pm standardna devijacija
Broj ispitanika	500	203
Hematokrit	0,290 \pm 0,082	0,273 \pm 0,086
Hemoglobin (g/L)	97,04 \pm 27,65	89,56 \pm 25,48
Eritrociti x10 ¹²	3,23 \pm 1,05	2,94 \pm 0,84
Trombociti x 10 ⁹	163,93 \pm 87,30	153,39 \pm 85,69
Leukociti x 10 ⁹	15,00 \pm 18,16	14,26 \pm 30,07
Kreatinin	135,95 \pm 66,43	145,98 \pm 77,11
Urea	10,53 \pm 16,33	11,39 \pm 18,19

Tabela 6. Klinički parametri pacijenata na prijemu: trening + test grupa (n=703)		
	Trening grupa n (%) ili srednja vrednost ± standardna devijacija	Test grupa n (%) ili srednja vrednost ± standardna devijacija
	500	203
Prisutna pulsatilna abdominalna masa	438 (87,6%)	175 (86,2%)
Abdominalni bol i/ili bol u leđima	495 (99,0%)	198 (97,5%)
Prisutna febrilnost	5 (1%)	5 (2,5%)
Prisutan hipovolemijski šok	369 (73,8%)	137 (67,5%)
Sistolni pritisak	104,36±41,03	91,02±34,33
Dijastolni pritisak	58,59±23,82	53,86±19,92
Srednji arterijski pritisak	73,85±28,79	66,25±23,93
Broj otkucaja srca u minutu	101,86±19,76	107,03±22,91
Kolaps	239 (47,8%)	109 (53,7%)
Povraćanje	25 (5,0%)	15 (7,4%)
Sopor	174 (34,8%)	78 (38,4%)
Bez svesti	95 (19,0%)	63 (31,0%)
Ventrikularna aritmija	37 (7,4%)	10 (4,9%)
EKG znaci ishemije	/	7 (3,45%)
Srčani zastoj	10 (2,0%)	4 (2,0%)
Akutni cerebrovaskularni insult	4 (0,8%)	1 (0,5%)

3.3. Statistička analiza

Za analizu primarnih prikupljenih podataka upotrebljene su konvencionalne deskriptivne statističke metode i metode za testiranje statističkih hipoteza.

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

Od metoda za testiranje statističkih hipoteza upotrebljeni su: T-test, Mann-Whitney test, Hi-kvadrat test.

Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti od 0.05.

Primenom najpre univarijantne, a potom i multivarijantne logističke regresione analize u trening grupi identifikovani su najuticajni preoperativni prediktori mortaliteta i formiran je model za predviđanje mortaliteta nakon 30 dana od operacije. Primenom *Receiver Operating characteristic* (ROC) krive izračunavani su osetljivost, specifičnost, kao i procenat korektno klasifikovanih pacijenata. Tačnost modela je ispitana izračunavanjem površine ispod ROC krive (AUC). Analiza uticaja starosti, hemodinamskih parametara (vrednosti sistolnog, dijastolnog i srednjeg arterijskog pritiska, pritiska) i laboratorijskih parametara (hematokrit, haemoglobin, broj eritrocita, leukocita i trombocita, te vrednosti kreatinina i uree), na smrtnost pacijenata analizirani su kao kontinurane varijable i kao dihotome na osnovu izračunatih graničnih („*cut off*”) vrednosti koje su se pokazale kao najbolje u prognozi smrtnog ishoda.

Za određivanje optimalnih graničnih vrednosti korišćene su ROC krive. Optimalan granični skor određivan je tako što je pronalazena granična vrednost u kojoj je suma senzitivnosti i specifičnosti najveća (u tabeli sa koordinatama ROC krive). Grafički, optimalna granična vrednost nalazi se na mestu gde je kriva najudaljenija od dijagonale slučajnih ishoda.

Četiri granične vrednosti određivane su za svaki parameter. Onaj koji je pokazao najbolje diskriminatorne sposobnosti u prognozi smrtnosti pacijenata, odnosno najveće vrednosti AUC, korišćene su u daljoj analizi i formiranju skora.

Regresione jednačine, odnosno modeli dobijeni u trening grupi, upotrebljeni su za predviđanje mortaliteta u 30-dnevnom postoperativnom periodu u test grupi. U test grupi je izračunat predviđeni postoperativni mortalitet i primenom postojećih predikcionih modela - *Glasgow Aneurysm Score* (121) i *Hardman index* (122). Poređenje osetljivosti, specifičnosti i broja korektno

klasifikovanih pacijenata između modela i postojećih skoring sistema izvršiće se Hi-kvadrat testom, a poređenje AUC između prediktivnih modela metodom koja je preporučena od strane DeLong *sar.* (131).

Za sve navedene analize korišćeni su softverski paketi *Microsoft Excel 2016*, *Microsoft Word 2016* i *SPSS for Windows v. 28.0* (SPSS Inc. Chicago, IL).

4. REZULTATI

4.1. Rezultati – trening grupa

4.1.1. Dužina hospitalizacije, anatomske i proceduralne karakteristike pacijenata u trening grupi

Prosečna dužina hospitalizacije u trening grupi iznosila je 8.54 ± 7.03 dana. Prosečni poprečni dijametar AAA u trening grupi iznosio je 80 ± 16.8 mm, a dominantna lokalizacija AAA je bila infrarenalna. Najčešća pozicija proksimalne aortne kleme kod pacijenata u trening grupi bila je na supracelijačnom nivou (67.8%). Najzastupljeniji vid rekonstrukcije u trening grupi bila je interpozicija tubularnog grafta (52.4%), dok kod 3.6% ispitanika rekonstrukcija nije urađena (intraoperativno umrli). Prosečno trajanje operacije kod pacijenata u trening grupi bilo je 166.5 ± 50.6 minuta, dok je prosečni gubitak krvi u trening grupi iznosio 3000 ml. Dužina hospitalizacije, anatomske i proceduralne karakteristike pacijenata prikazane su u tabeli 7.

Tabela 7. Dužina hospitalizacije, anatomske i proceduralne karakteristike pacijenata u trening grupi (n=500)

Dužina hospitalizacije (dani)	8.54±7.03
Anatomske karakteristike	
Poprečni dijametar AAA (mm)	80±16.8
Lokalizacija AAA	
Infrarenalna	409 (81.8%)
Jukstarenalna	76 (15.2%)
Ilijačne arterije	14 (3%)
Proceduralne karakteristike	
Pozicija aortne kleme	
Infrarenalna	145 (29%)
Suprarenalna	16 (3.2%)
Supracelijačna	339 (67.8%)
Trajanje proksimalne aortne kleme (min)	36.6±24.5
Tip rekonstrukcije	
Bez rekonstrukcije	18 (3.6%)
Interpozicija tubularnog grafta	262 (52.4%)
Aorto-biilijačni bajpas	140 (28%)
Aorto-bifemoralni bajpas	80 (16%)

Ukupno trajanje operacije (min)
Gubitak krvi u toku operacije (ml)

166.5±50.6
3000 (2000-4500)

Skraćenice: AAA – aneurizma abdominalne aorte

4.1.2. Tridesetodnevni mortalitet u trening grupi

Tridesetodnevni mortalitet u trening grupi, kod pacijenata operisanih od 1.1.2009. godine do 15.10.2015. godine u Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije iznosi 35.4%. Navedeni rezultati prikazani su u tabeli 8.

Tabela 8. Distribucija ishoda operacije pacijenata sa rupturom aneurizme abdominalne aorte u trening grupi		
	n	%
Preživeli	323	64.6
Nisu preživeli	177	35.4
Ukupno ispitanika	500	100

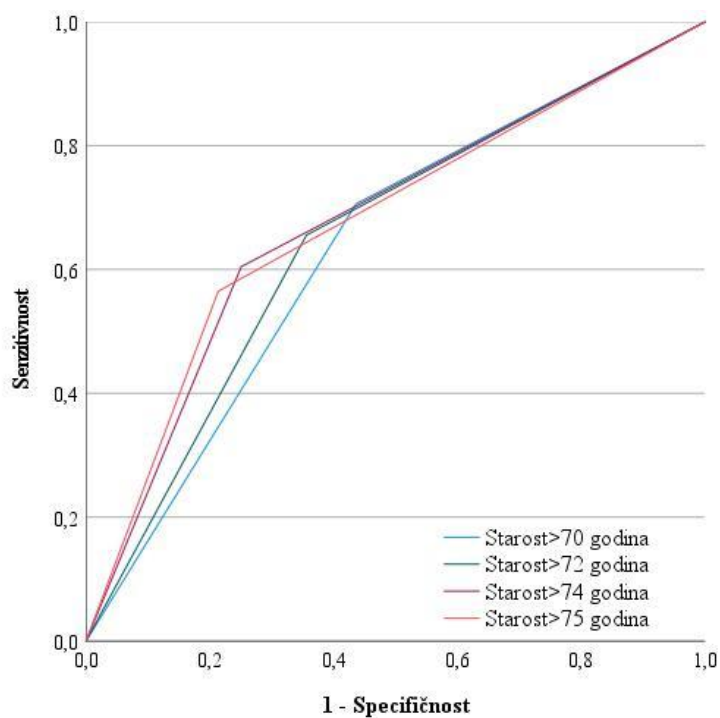
4.1.3. Mortalitet u trening grupi u odnosu na demografske karakteristike pacijenata

Prosečna starost pacijenata u trening grupi bila je 70.04 ± 8.88 godina (tabela 4). Učestalost muškog pola u trening grupi bila je dominantna i iznosila je 419 (83.8%) pacijenata (tabela 4.). Analizom demografskih karakteristika pacijenata operisanih zbog RAAA u trening grupi u odnosu na ishod hirurškog lečenja utvrđena je statistički značajna razlika u prosečnoj starosti pacijenata. Prosečna starost pacijenata koji nisu preživeli u trening grupi bila je $73.98 \pm 8,81$ godinu, dok je prosečna starost preživelih pacijenata u trening grupi bila 67.88 ± 8.16 godina (tabela 9.). Nakon regresione analize, identifikovana je optimalna granična vrednost za starost iznad 74 godine koja je povezana sa većim mortalitetom u trening grupi (grafikon 1). Takođe, učestalost ženskog pola bila je veća u grupi pacijenata koji nisu preživeli, ali bez statistički značajne razlike. Distribucija ishoda hirurškog lečenja pacijenata sa RAAA u odnosu na demografske karakteristike prikazana je u tabeli 10.

Tabela 9. Distribucija ishoda operacije prema prosečnoj starosti pacijenata u trening grupi

	n=177	n=323	
Demografske karakteristike	Nisu preživeli	Preživeli	p vrednost
Starost ($\bar{x} \pm sd$)	$73.98 \pm 8,81$	67.88 ± 8.16	<0.001

Legenda: \bar{x} - srednja vrednost; sd – standardna devijacija



Grafikon 1. Grafički prikaz određivanja optimalnog graničnog skora za starost pacijenata.

Tabela 10. Distribucija ishoda operacije prema demografskim karakteristikama pacijenata u trening grupi

Demografske karakteristike	n=177		n=323		P vrednost
	Nisu preživeli		Preživeli		
Starost >74	107 (60.5%)	81 (25.1%)			<0.001
Ženski pol	38 (21.5%)	43 (13.3%)			0.022

4.1.4. Mortalitet u trening grupi u odnosu na učestalost pridruženih faktora rizika (komorbidnih stanja) pacijenata

Analizom učestalosti pridruženih faktora rizika (komorbidnih stanja) kod pacijenata operisanih zbog RAAA u trening grupi u odnosu na ishod hirurškog lečenja utvrđeno je da se u grupi pacijenata koji nisu preživeli statistički značajno češće nalaze sledeći faktori rizika: prethodni infarkt miokarda, angina pektoris, kongestivna srčana slabost i hronična opstruktivna bolest pluća. Distribucija ishoda hirurškog lečenja pacijenata sa RAAA u trening grupi u odnosu na učestalost pridruženih faktora rizika prikazana je u tabeli 11.

Tabela 11. Distribucija ishoda operacije prema pridruženim faktorima rizika pacijenata u trening grupi

	n=177	n=323	P vrednost
	Nisu preživeli	Preživeli	
Faktori rizika (komorbidna stanja)			
Gojaznost	71 (40.1%)	105 (32.5%)	0.08
Pušačka navika	103 (58.5%)	184 (57.1%)	0.76
Hipertenzija	166 (93.8%)	295 (91.3%)	0.33
Dijabetes mellitus	34 (19.2%)	50 (15.5%)	0.28
Prethodni infarkt miokarda	47 (26.6%)	45 (13.9%)	<0.001
Prethodna revaskularizacija miokarda	20 (11.3%)	26 (8%)	0.23
Angina pectoris	87 (49.2%)	79 (24.5%)	<0.001
Kongestivna srčana slabost	53 (29.9%)	35 (10.8%)	<0.001
Apsolutna aritmija	31 (17.5%)	29 (9%)	0.005
Prethodni cerebrovaskularni insult	24 (13.6%)	23 (7.1%)	0.018
HOBP	85 (48%)	96 (29.7%)	<0.001
HBI	35 (19.8%)	36 (11.1%)	0.008

Skraćenice: HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća, HBI – hronična bubrežna insuficijencija

4.1.5. Mortalitet u trening grupi u odnosu na učestalost kliničkih parametara pacijenata na prijemu

Analizom učestalosti pojedinačnih kliničkih simptoma i znakova na prijemu kod pacijenata operisanih zbog RAAA u trening grupi u odnosu na ishod hirurškog lečenja, utvrđeno je da se u grupi pacijenata koji nisu preživeli statistički značajno češće javljaju sledeći parametri: hipovolemijski šok, kolapsno stanje, sopor, besvesno stanje, prisustvo ventrikularne aritmije i pojava srčanog zastoja. Distribucija ishoda hirurškog lečenja pacijenata sa RAAA u trening grupi u odnosu na učestalost kliničkih simptoma i znakova na prijemu prikazana je u tabeli 12.

Tabela 12. Distribucija ishoda operacije prema učestalosti kliničkih simptoma i znakova na prijemu

	n=177	n=323	P vrednost
	Nisu preživeli	Preživeli	
Klinički parametri na prijemu			
Abdominalni bol i/ili bol u leđima	176 (99.4%)	319 (98.8%)	0.469
Pulsatilna abdominalna masa	158 (89.3%)	280 (86.7%)	0.403
Febrilnost	3 (1.7%)	2 (0.6%)	0.248
Hipovolemijski šok	160 (90.4%)	209 (64.7%)	<0.001
Kolaps	119 (67.2%)	121 (37.5%)	<0.001
Povraćanje	5 (2.8%)	20 (6.2%)	0.099
Sopor	91 (51.4%)	83 (25.7%)	<0.001
Bez svesti	64 (36.2%)	31 (9.6%)	<0.001
Ventrikularna aritmija	25 (14.1%)	12 (3.7%)	<0.001
Srčani zastoj	9 (5.1%)	1 (0.3%)	<0.001
Akutni CVI	4 (2.3%)	0 (0%)	0.007

Skraćenice: CVI – cerebrovaskularni insult

4.1.6. Mortalitet u trening grupi u odnosu na vrednosti hemodinamskih parametara pacijenata na prijemu

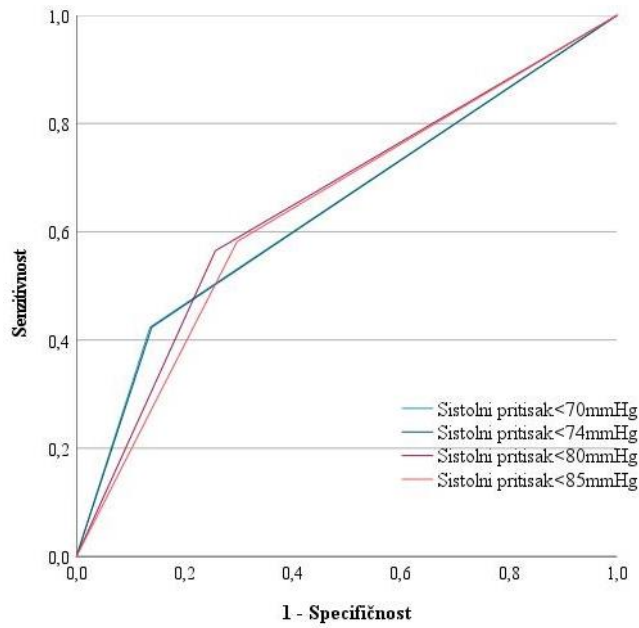
Analizom hemodinamskih parametara na prijemu kod pacijenata operisanih zbog RAAA u trening grupi u odnosu na ishod hirurškog lečenja utvrđena je statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima sistolnog arterijskog pritiska, dijastolnog arterijskog pritiska i srednjeg arterijskog pritiska. Naime, prosečne vrednosti navedenih parametara bile su značajno niže kod pacijenata koji nisu preživeli operaciju. Za razliku od navedenih parametara, prosečni broj otkucaja srca u minutu nije se statistički značajno razlikovao kod pacijenata koji su preživeli operaciju i onih koji nisu. Distribucija ishoda operacije u trening grupi prema prosečnim vrednostima hemodinamskih parametara prikazana je u tabeli 13.

Tabela 13. Distribucija ishoda operacije prema prosečnoj vrednosti hemodinamskih parametara na prijemu

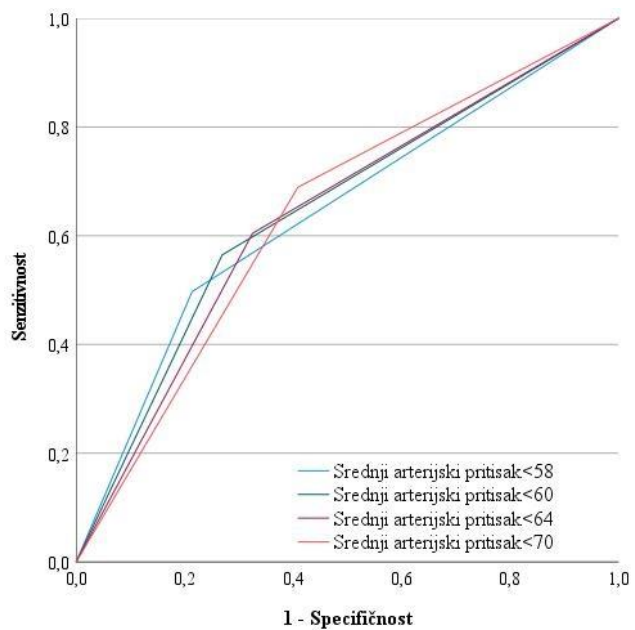
Hemodinamski parametri ($\bar{x} \pm sd$)	n=177	n=323	p vrednost
	Nisu preživeli	Preživeli	
Sistolni arterijski pritisak (mm Hg)	85.70±34.67	114.59±40.69	<0.001
Dijastolni arterijski pritisak (mm Hg)	46.97±21.70	64.95±22.53	<0.001
Srednji arterijski pritisak (mm Hg)	59.88±25.25	81.50±27.75	<0.001
Broj otkucaja srca u minutu	103.23±24.20	101.11±16.83	0.051

Legenda: \bar{x} - srednja vrednost; sd – standardna devijacija

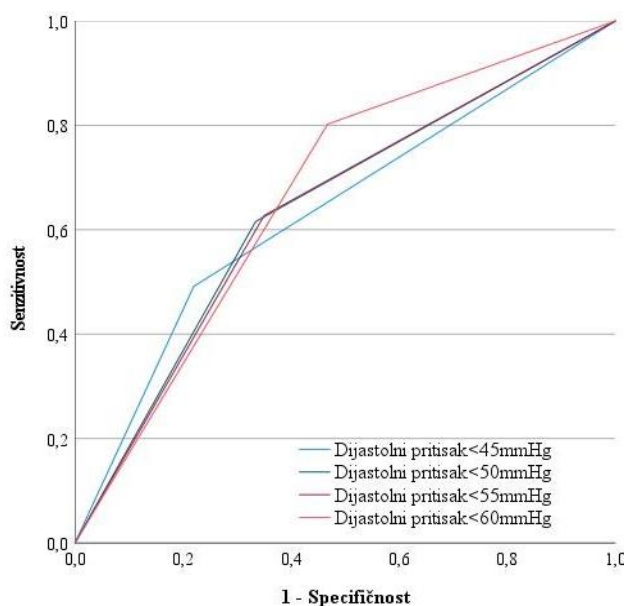
Hemodinamski parametri koji su pokazali statističku značajnost u odnosu na preživljavanje pacijenata u trening grupi testirani su metodom logističke regresije. Time su identifikovane optimalne granične vrednosti navedenih parametara udružene sa povećanim mortalitetom. Na povećanje mortaliteta statistički značajno utiču sledeći parametri: vrednosti sistolnog arterijskog pritiska na prijemu ispod 70 mm Hg, vrednosti dijastolnog arterijskog pritiska na prijemu ispod 60 mm Hg i vrednosti srednjeg arterijskog pritiska na prijemu ispod 60 mm Hg (grafikoni 2,3,4).



Grafikon 2. Grafički prikaz određivanja optimalnog graničnog skora za sistolni arterijski pritisak.



Grafikon 3. Grafički prikaz određivanja optimalnog graničnog skora za srednji arterijski pritisak.



Grafikon 4. Grafički prikaz određivanja optimalnog graničnog skora za dijastolni arterijski pritisak.

Distribucija ishoda operacije u trening grupi prema identifikovanim optimalnim graničnim vrednostima hemodinamskih parametara prikazana je u tabeli 14.

Tabela 14. Distribucija ishoda operacije prema optimalnoj graničnoj vrednosti hemodinamskih parametara na prijemu

	n=177	n=323	
Hemodinamski parametri (granične vrednosti)	Nisu preživeli	Preživeli	p vrednost
Sistolni arterijski pritisak <70 mm Hg	75 (42.4%)	44 (13.6%)	<0.001
Dijastolni arterijski pritisak <60 mm Hg	142 (80.2%)	151 (46.7%)	<0.001
Srednji arterijski pritisak <60 mm Hg	100 (56.5%)	87 (26.9%)	<0.001

4.1.7. Mortalitet u trening grupi u odnosu na vrednosti laboratorijskih parametara pacijenata na prijemu

Analizom vrednosti laboratorijskih parametara na prijemu kod pacijenata operisanih zbog RAAA u trening grupi u odnosu na ishod hirurškog lečenja utvrđena je statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima hematokrita, hemoglobina, eritrocita, trombocita i kreatinina. Prosečne vrednosti hematokrita, hemoglobina, eritrocita i trombocita bile su značajno niže kod pacijenata koji nisu preživeli operaciju, dok su prosečne vrednosti kreatinina bile veće kod istih pacijenata ($p < 0.001$). Vrednosti uree bile su niže u grupi pacijenata koji nisu preživeli operaciju, ali za nivo statističke značajnosti od 0.002. Prosečne vrednosti leukocita nisu se razlikovale u ispitivanim grupama. Distribucija ishoda operacije u trening grupi prema prosečnim vrednostima laboratorijskih parametara prikazana je u tabeli 15.

Tabela 15. Distribucija ishoda operacije prema prosečnoj vrednosti laboratorijskih parametara na prijemu

Laboratorijski parametri ($\bar{x} \pm sd$)	n=177	n=323	P vrednost
	Nisu preživeli	Preživeli	
Hematokrit	0.258±0.084	0.308±0.075	<0.001
Hemoglobin (g/L)	85.95±28.20	103.12±25.40	<0.001
Eritrociti x 10 ¹²	2.84±0.90	3.45±1.06	<0.001
Trombociti x 10 ⁹	142.08±95.10	175.90±80.37	<0.001
Leukociti x 10 ⁹	16.69±29.80	14.08±5.01	0.524
Kreatinin	153.77±74.54	126.19±59.44	<0.001
Urea	10.13±4.88	10.74±20.01	0.002

Legenda: \bar{x} - srednja vrednost; sd – standardna devijacija

Laboratorijski parametri koji su pokazali statističku značajnost u odnosu na preživljavanje pacijenata u trening grupi, kao i njihov međusobni uticaj testirani su metodom logističke regresije. Time su identifikovane optimalne granične vrednosti pojedinih parametara udružene sa povećanim mortalitetom. Na povećanje mortaliteta statistički značajno utiču sledeći parametri: vrednost hemoglobina na prijemu niža od 78 g/L, vrednost trombocita na prijemu niža 145×10^9 i vrednost kreatinina na prijemu veća od 145 mmol/L ($p < 0.001$). Distribucija ishoda operacije u trening grupi prema definisanim graničnim vrednostima laboratorijskih parametara prikazana je u tabeli 16.

Tabela 16. Distribucija ishoda operacije prema optimalnoj graničnoj vrednosti laboratorijskih parametara na prijemu

Laboratorijski parametri (granične vrednosti)	n=177	n=323	p vrednost
	Nisu preživeli	Preživeli	
Hemoglobin <78 g/L	69 (39%)	49 (15.2%)	<0.001
Trombociti < 145×10^9	93 (52.5%)	87 (26.9%)	<0.001
Kreatinin >145 mmol/L	83 (46.9%)	76 (23.5%)	<0.001

4.1.8. Univarijantna analiza parametara koji utiču na tridesetodnevni mortalitet u trening grupi

Statističkom analizom u univarijantnom logističkom regresionom modelu, identifikovani su prediktori koji značajno utiču na mortalitet pacijenata u trening grupi. To su starost preko 74 godine (OR=4.56, 95%CI 3.08-6.76, $p < 0.001$), besvesno stanje na prijemu (OR=5.33, 95%CI 3.30-8.63, $p < 0.001$), prethodni infarkt miokarda (OR=2.23, 95%CI 1.41-3.53, $p < 0.001$), ventrikularna aritmija na prijemu (OR=4.26, 95%CI 2.08-8.71, $p < 0.001$) i vrednost dijastolnog arterijskog pritiska na prijemu ispod 60 mm Hg (OR=4.62, 95%CI 3.00-7.10, $p < 0.001$). Uticaj nabrojanih prediktora prikazan je u tabeli 17.

Tabela 17. Parametri koji utiču na tridesetodnevni mortalitet u trening grupi

Varijable	Univarijantna analiza		
	OR	95%CI	p vrednost
Starost >74	4.56	3.08-6.76	<0.001
Bez svesti	5.33	3.30-8.63	<0.001
Prethodni infarkt miokarda	2.23	1.41-3.53	<0.001
Ventrikularna aritmija na prijemu	4.26	2.08-8.71	<0.001
Dijastolni arterijski pritisak <60mmHg	4.62	3.00-7.10	<0.001

Legenda: *OR (eng. *odds ratio*) – odnos šansi, *CI (eng. *confidence interval*) – interval poverenja

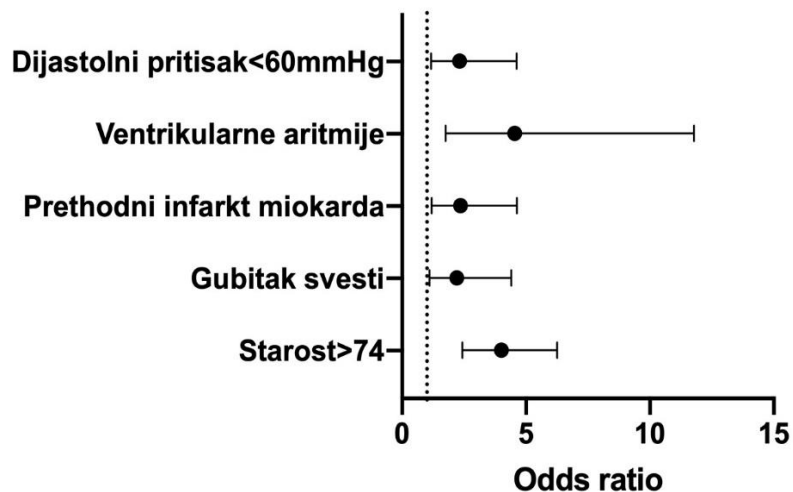
4.1.9. Multivarijantna analiza parametara koji utiču na tridesetodnevni mortalitet u trening grupi

Prethodno navedeni prediktori koji su pokazali statističku značajnost u univarijantnoj logističkoj regresiji, podvrgnuti su testiranju u multivarijantnom logističkom regresionom modelu. Na taj način su identifikovani sledeći faktori koji značajno utiču na mortalitet: starost > 74 godine (OR=4.01, 95%CI 2.43-6.26, p<0.001), besvesno stanje na prijemu (OR=2.21, 95%CI 1.11-4.40, p=0.024), prethodni infarkt miokarda (OR=2.35, 95%CI 1.19-4.63, p=0.014), ventrikularna aritmija na prijemu (OR=4.54, 95%CI 1.75-11.78, p=0.002) i vrednost dijastolnog arterijskog pritiska < 60mmHg (OR=2.32, 95%CI 1.17-4.62, p=0.016) Rezultati multivarijantne, logističke, regresione analize prediktora mortaliteta u trening grupi prikazani su u tabeli 18 i grafikonu 5.

Tabela 18. Parametri koji utiču na tridesetodnevni mortalitet u trening grupi

Varijable	Multivarijantna analiza		
	OR	95%CI	p vrednost
Starost >74	4.01	2.43-6.26	<0.001
Bez svesti	2.21	1.11-4.40	0.024
Prethodni infarkt miokarda	2.35	1.19-4.63	0.014
Ventrikularna aritmija na prijemu	4.54	1.75-11.78	0.002
Dijastolni arterijski pritisak <60mmHg	2.32	1.17-4.62	0.016

Legenda: *OR (eng. *odds ratio*) – odnos šansi, *CI (eng. *confidence interval*) – interval poverenja



Grafikon 5. Vrednosti parametara koje utiču na tridesetodnevni mortalitet u trening grupi (multivarijantna analiza).

Legenda: OR (eng. *odds ratio*) – odnos šansi.

4.1.10. Formulacija prediktivnog modela za tridesetodnevni mortalitet pacijenata u trening grupi

Formulacija novog prediktivnog modela (preoperativnog skora rizika) izvršena je dodeljivanjem po jednog poena svakom od prediktora koji su prethodno identifikovani kao značajni u multivarijantnom logističkom regresionom modelu. Minimalna vrednost prediktivnog skora je 0. Maksimalna vrednost prediktivnog skora je 5. Prediktori mortaliteta i njihove vrednosti shodno formulaciji predikcionog skora prikazane su u tabeli 19.

Tabela 19. Prediktori tridesetodnevnog mortaliteta u trening grupi

Prediktori	OR	Poeni
Starost > 74	4.01	1
Bez svesti	2.21	1
Prehodni infarkt miokarda	2.35	1
Ventrikularna aritmija na prijemu	4.54	1
Dijastolni arterijski pritisak < 60 mmHg	2.32	1

Legenda: *OR (eng. *odds ratio*) – odnos šansi

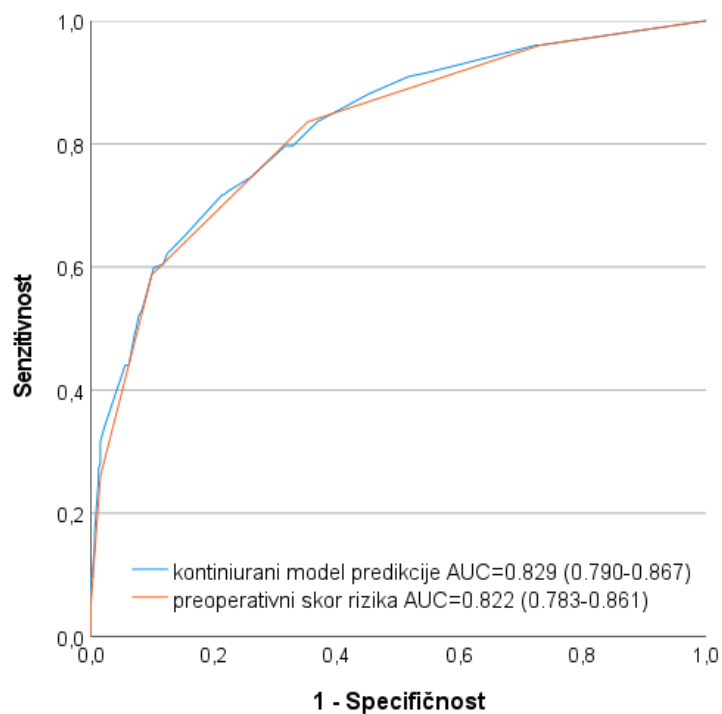
4.1.11. Distribucija pacijenata u trening grupi prema novoformiranom preoperativnom skorom rizika za predviđanje tridesetodnevnog mortaliteta

Od ukupnog broja ispitanika u trening grupi identifikovana su 94 pacijenta bez bilo kojeg od utvrđenih prediktora mortaliteta, 144 pacijenta koji su imali 1 bod, 126 pacijenata sa 2 boda, 85 pacijenata sa 3 boda, 42 pacijenta sa 4 boda i 9 pacijenata sa 5 bodova. Kod pacijenata sa skorom 0 mortalitet je bio 7.4%, sa skorom 1 mortalitet je bio 15.3%, sa skorom 2 mortalitet je bio 34.9%, sa skorom 3 mortalitet je bio 68.2%, dok su skorovi 4 i 5 bili udruženi sa mortalitetom od 88.1% i 100%. Distribucija pacijenata u trening grupi prema predikcionom skorom, kao i očekivani ishodi prema bodovnoj skali prikazani su u tabeli 20.

Tabela 20. Distribucija pacijenata i ishoda prema definisanom predikcionom modelu

Skor	0	1	2	3	4	5
Smrtni ishodi, n (%)	7 (7.4%)	22 (15.3%)	44 (34.9%)	58 (68.2%)	37 (88.1%)	9 (100%)
Broj pacijenata	94	144	126	85	42	9

ROC kriva za definisani preoperativni skor rizika analizom specifičnosti i senzitivnosti pokazuje gotovo identične performanse dihotomnog i kontinuiranog modela (grafikon 6).



Grafikon 6. Grafički prikaz poređenja specifičnosti i senzitivnosti dihotomnog i kontinuiranog modela

4.2. Poređenje test grupe sa trening grupom prema demografskim, kliničkim i laboratorijskim karakteristikama i komorbidnim stanjima pacijenata na prijemu

4.2.1. Poređenje test grupe sa trening grupom prema demografskim karakteristikama i komorbidnim stanjima pacijenata na prijemu

Prosečna starost ispitanika u test grupi iznosila je 71.32 ± 7.95 godina i nije se statistički značajno razlikovala u odnosu na trening grupu gde je iznosila 70.04 ± 8.88 godina. Takođe, u obe grupe je dominantno bio zastupljen muški pol, ali bez statistički značajne razlike između grupa (85.7% u test grupi naspram 83.8% u trening grupi). Kod pacijenata u test grupi statistički značajno je bila veća zastupljenost pušačke navike (70.9% u test grupi naspram 57.6% u trening grupi), kao i veća učestalost prethodnih vaskularnih operacija (9.4% u test grupi naspram 2.8% u trening grupi). Nasuprot prethodno navedenim parametrima, angina pectoris je statistički značajno češće bila zastupljena u trening grupi (33.2% u trening grupi naspram 20.7% u test grupi). Poređenje test grupe sa trening grupom prema demografskim karakteristikama i komorbidnim stanjima pacijenata na prijemu prikazano je u tabeli 21.

Tabela 21. Poređenje demografskih karakteristika i učestalosti komorbidnih stanja pacijenata između test i trening grupe

	Trening grupa n (%) ili srednja vrednost \pm standardna devijacija	Test grupa n (%) ili srednja vrednost \pm standardna devijacija	p vrednost
Broj ispitanika	500	203	
Životna dob	70.04 ± 8.88	71.32 ± 7.95	0,208
Pol (muški)	419 (83.8%)	174 (85.7%)	0,527
Arterijska hipertenzija	461 (92.2%)	185 (91.1%)	0,639
Pušenje	287 (57.6%)	144 (70.9%)	<0,001
Diabetes mellitus	84 (16.8%)	33 (16.3%)	0,861
Angina pektoris	166 (33.2%)	42 (20.7%)	<0,001
Prethodni infarkt miokarda	92 (18.4%)	35 (17.2%)	0,717
Apsolutna aritmija	60 (12.0%)	25 (12.3%)	0,907
Kongestivna srčana slabost	88 (17.6%)	20 (9.9%)	0,010
Prethodna revaskularizacija srca	46 (9.2%)	30 (14.8%)	0,031
Prethodni cerebrovaskularni događaj	47 (9.4%)	14 (6.9%)	0,285
Hronična opstruktivna bolest pluća	181 (36.2%)	61 (30.0%)	0,120
Hronična bubrežna slabost	71 (14.2%)	40 (19.7%)	0,070
Gojaznost	176 (35.2%)	76 (37.4%)	0,575
Prethodna vaskularna operacija	14 (2.8%)	19 (9.4%)	<0,001

4.2.2. Poređenje test grupe sa trening grupom prema vrednostima laboratorijskih parametara na prijemu

Ispitanici u test grupi u poređenju sa ispitanicima u trening grupi na prijemu su imali statistički značajno niže vrednosti hemoglobina (89.56 ± 25.48 g/L u test grupi naspram 97.04 ± 27.65 g/L u trening grupi) i eritrocita ($2.94 \pm 0.84 \times 10^{12}$ u test grupi naspram $3.23 \pm 1.05 \times 10^{12}$ u trening grupi). Prosečne vrednosti hematokrita i trombocita bile su niže u test grupi, ali bez statistički značajne razlike u poređenju sa trening grupom. Takođe, ispitanici u test grupi imali su statistički značajno veće vrednosti broja leukocita na prijemu u poređenju sa trening grupom ($14.26 \pm 30.07 \times 10^9$ u test grupi naspram $15.00 \pm 18.16 \times 10^9$). Prosečne vrednosti kreatinina i uree bile su veće u test grupi, ali bez statistički značajne razlike u poređenju sa trening grupom. Poređenje prosečnih vrednosti laboratorijskih parametara između test i trening grupe prikazano je u tabeli 22.

Tabela 22. Poređenje vrednosti laboratorijskih parametara pacijenata između test i trening grupe

	Trening grupa n (%) ili srednja vrednost \pm standardna devijacija	Test grupa n (%) ili srednja vrednost \pm standardna devijacija	p vrednost
Broj ispitanika	500	203	
Hematokrit	$0,290 \pm 0,082$	$0,273 \pm 0,086$	0,006
Hemoglobin (g/L)	$97,04 \pm 27,65$	$89,56 \pm 25,48$	<0,001
Eritrociti $\times 10^{12}$	$3,23 \pm 1,05$	$2,94 \pm 0,84$	<0,001
Trombociti $\times 10^9$	$163,93 \pm 87,30$	$153,39 \pm 85,69$	0,147
Leukociti $\times 10^9$	$15,00 \pm 18,16$	$14,26 \pm 30,07$	<0,001
Kreatinin	$135,95 \pm 66,43$	$145,98 \pm 77,11$	0,357
Urea	$10,53 \pm 16,33$	$11,39 \pm 18,19$	0,667

4.2.3. Poređenje test grupe sa trening grupom prema učestalosti kliničkih parametara na prijemu

Kod ispitanika u test grupi zabeležene su statistički značajno niže vrednosti sistolnog arterijskog pritiska u poređenju sa trening grupom (91.02 ± 34.33 u test grupi naspram 104.36 ± 41.03 u trening grupi). Takođe, vrednosti dijastolnog i srednjeg arterijskog pritiska bile su niže u test grupi, ali bez statističke značajnosti u poređenju sa trening grupom. Ispitanici u test grupi bili su statistički

značajno češće bez svesti na prijemu u poređenju sa ispitanicima u trening grupi (31.0% u test grupi naspram 19.0% u trening grupi). Soporozno stanje i epizoda kolapsa bili su češći u test grupi, ali bez statističke značajnosti u poređenju sa trening grupom. Elektrokardiografski (EKG) znaci ishemije miokarda beleženi su samo u test grupi za potrebe validacije *Hardman indeksa* i zabeleženi su kod 3.45% ispitanika. Poređenje učestalosti kliničkih parametara na prijemu između test i trening grupe prikazano je u tabeli 23.

Tabela 23. Poređenje učestalosti kliničkih parametara pacijenata na prijemu između test i trening grupe

	Trening grupa n (%) ili srednja vrednost ± standardna devijacija	Test grupa n (%) ili srednja vrednost ± standardna devijacija	p vrednost
	500	203	
Prisutna pulsatilna abdominalna masa	438 (87,6%)	175 (86,2%)	0,616
Abdominalni bol i/ili bol u leđima	495 (99,0%)	198 (97,5%)	0,138
Prisutna febrilnost	5 (1%)	5 (2,5%)	0,138
Prisutan hipovolemijski šok	369 (73,8%)	137 (67,5%)	0,091
Sistolni pritisak	104,36±41,03	91,02±34,33	<0,001
Dijastolni pritisak	58,59±23,82	53,86±19,92	0,009
Srednji arterijski pritisak	73,85±28,79	66,25±23,93	0,003
Broj otkucaja srca u minutu	101,86±19,76	107,03±22,91	0,006
Kolaps	239 (47,8%)	109 (53,7%)	0,309
Povraćanje	25 (5,0%)	15 (7,4%)	0,215
Sopor	174 (34,8%)	78 (38,4%)	0,364
Bez svesti	95 (19,0%)	63 (31,0%)	<0,001
Ventrikularna aritmija	37 (7,4%)	10 (4,9%)	0,234
EKG znaci ishemije	/	7 (3,45%)	/
Srčani zastoj	10 (2,0%)	4 (2,0%)	0,980
Akutni cerebrovaskularni insult	4 (0,8%)	1 (0,5%)	0,660

4.3. Rezultati – test grupa

4.3.1. Dužina hospitalizacije, anatomske i proceduralne karakteristike pacijenata u test grupi

Prosečna dužina hospitalizacije u test grupi iznosila je 8.39 ± 6.53 dana. Prosečni poprečni dijametar AAA u test grupi iznosio je 81.89 ± 15.40 mm, a dominantna lokalizacija AAA je bila infrarenalna (87.19%). Najčešća pozicija proksimalne aortne kleme kod pacijenata u trening grupi bila je na supracelijačnom nivou (75.37%). Najzastupljeniji vid rekonstrukcije u trening grupi bila je interpozicija tubularnog grafta (62.07%), dok kod 0.99% ispitanika rekonstrukcija nije urađena (intraoperativno umrli). Prosečno trajanje operacije kod pacijenata u test grupi bilo je 169.57 ± 48.28 minuta, dok je prosečni gubitak krvi u test grupi iznosio 3196.16 ± 1918 ml. Dužina hospitalizacije, anatomske i proceduralne karakteristike pacijenata u test grupi prikazane su u tabeli 24.

Tabela 24. Dužina hospitalizacije, anatomske i proceduralne karakteristike pacijenata u trening grupi (n=203)

Dužina hospitalizacije (dani)	8.39±6.53
Anatomske karakteristike	
Poprečni dijametar AAA (mm)	81.89±15.40
Lokalizacija AAA	
Infrarenalna	177 (87.19%)
Jukstarenalna	24 (11.82%)
Ilijačne arterije	2 (0.99%)
Proceduralne karakteristike	
Pozicija aortne kleme	
Infrarenalna	45 (22.17%)
Suprarenalna	5 (2.46%)
Supracelijačna	153 (75.37%)
Trajanje proksimalne aortne kleme (min)	28.49±12.61
Tip rekonstrukcije	
Bez rekonstrukcije	2 (0.99%)
Interpozicija tubularnog grafta	126 (62.07%)
Aorto-biilijačni bajpas	44 (21.67%)
Aorto-bifemoralni bajpas	31 (15.27%)
Ukupno trajanje operacije (min)	169.57±48.28
Gubitak krvi u toku operacije (ml)	3196.16±1918

4.3.2. Tridesetodnevni mortalitet u test grupi

Tridesetodnevni mortalitet u test grupi, kod pacijenata operisanih od 15.10.2015. godine do 31.12.2019. godine u Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije iznosi 34%. Navedeni rezultati prikazani su u tabeli 25.

	N	%
Preživeli	134	66
Nisu preživeli	69	34
Ukupno ispitanika	203	100

4.4. Interna validacija novoformiranog preoperativnog skora rizika, eksterna validacija *Glasgow Aneurysm Score* i *Hardman index*, međusobno poređenje predikcionih modela

4.4.1. Deskripcija test grupe u odnosu na zadate vrednosti skorova

Na grupi od 203 ispitanika (test grupa) analizirana je validnost skorova koji se koriste u predviđanju smrtnog ishoda kod pacijenata sa rupturom aneurizme abdominalne aorte. Validnost procene smrtnog ishoda računata je za tri skora: *Glasgow aneurysm score (GAS)*, *Hardman index (HI)* i novoformirani preoperativni skor rizika formiran na uzorku naših pacijenata iz trening grupe. Vrednosti posmatranih skorova za datu grupu ispitanika prikazani su u tabeli 26.

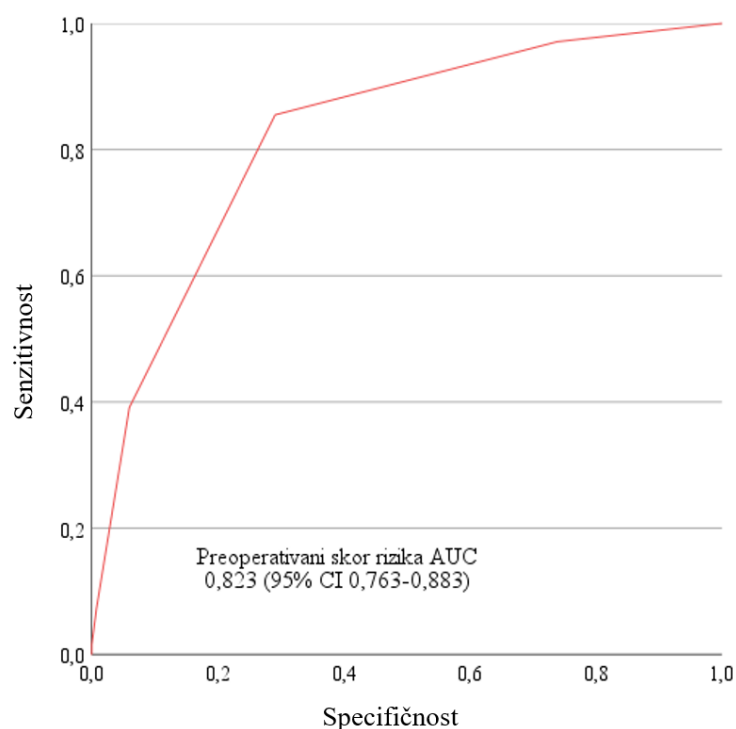
Tabela 26. Vrednosti GAS, HI i novoformiranog preoperativnog skora rizika

Posmatrani skorovi		
<i>Glasgow aneurysm score</i>		
GAS (X \pm SD; Med (min-max))		88,33 \pm 14,94 (87 (52-124))
GAS n (%)	≥ 84	86 (42,4%)
	<84	117 (57,6%)
	≥ 95	79 (38,9%)
	<95	124 (61,1%)
<i>Hardman index</i>		
HI (X \pm SD; Med (min-max))		1,90 \pm 1,36 (2 (0-5))
HI n (%)	0	58 (28,6%)
	1	56 (27,6%)
	2	39 (19,2%)
	3	32 (15,8%)
	4	14 (6,9%)
	5	4 (2,0%)
<i>Preoperativni skor rizika</i>		
Preoperativni skor rizika (X \pm SD; Med (min-max))		1,51 \pm 1,06 (1 (0-5))
Preoperativni skor rizika	0	37 (18,2%)
	1	68 (33,5%)
	2	63 (31,0%)
	3	29 (14,3%)
	4	5 (2,5%)
	5	1 (0,5%)

4.4.2. Ispitivanje diskriminatornih sposobnosti posmatranih skorova u predviđanju smrtnog ishoda

Diskriminatorne sposobnosti posmatranih skorova u predviđanju smrtnog ishoda (sposobnost prognoze smrtnog ishoda primenom posmatranih skorova) analizirana je ROC krivom. Analizom *Area Under the Curve* (AUC) dobijenih formiranjem *Receiver Operating Characteristics* (ROC) krivi izvršena je klasifikacija primenjenih skorova na posmatranoj grupi pacijenata (test grupa). Površina ispod ROC krive (AUC) može poslužiti kao zbirna, sveukupna mera prognostičke

korisnosti skora. Skorovi sa većim vrednostima AUC imali su veću diskriminatornu sposobnost, odnosno bili su sa većom sposobnošću za preoperativnom procenom smrtnog ishoda kod pacijenta (grafikon 2). Sva tri skora su se pokazala kao statistički značajna u mogućnosti predviđanja smrtnog ishoda (tabela 27). Dobijeni rezultati ukazuju nam na približno iste vrednosti AUC za sva tri skora, što daje mogućnost korišćenja bilo kog od ova tri skora u prognozi ishoda, kod pacijenata sa rupturom aneurizme abdominalne aorte. Vrednosti AUC koje su za sva tri skora iznosila između 0,8 i 0,85, pokazuju visoku validnost posmatranih skorova u proceni ishoda operativnog lečenja pacijenata. Najpre je validiran novoformirani preoperativni skor rizika. Analizom ROC krive za ovaj skor dobijene su vrednosti AUC 0.823 (grafikon 7).



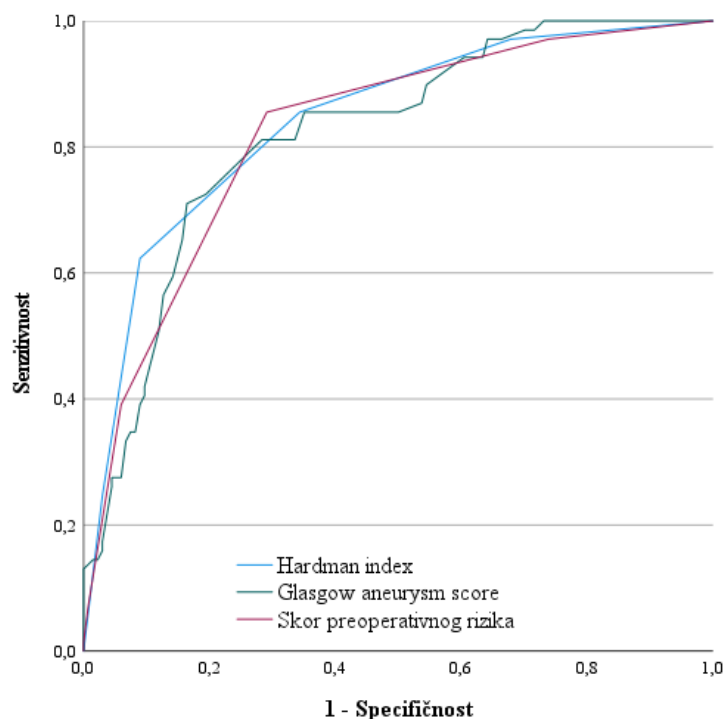
Grafikon 7. ROC kriva validacije novoformiranog preoperativnog skora rizika

Validacijom preostala dva skora, dobijene su vrednosti AUC za *Glasgow Aneurysm Score* 0.820 i za *Hardman indeks* 0.840. Vrednosti AUC za navedena tri skora prokazane su u tabeli 27.

Tabela 27. Vrednosti AUC za GAS, HI i novoformirani preoperativni skor rizika

SKOR	AUC	95% CI AUC	Značajnost
<i>Glasgow aneurysm score</i>	0.820	0,761-0,880	p=0,000
<i>Hardman index</i>	0.840	0,782-0,898	p=0,000
<i>Preoperativni skor rizika</i>	0.823	0,763-0,883	p=0,000

Uporedni grafički prikaz ROC kriva za validirane skorove dat je na grafikonu 8.



Grafikon 8. Uporedni prikaz ROC kriva: GAS, HI, skor preoperativnog rizika.

4.4.3. Ispitivanje uticaja parametara potrebnih za računanje *Glasgow Aneurysm Score*, *Hardman index* i novoformiranog preoperativnog skora rizika i poređenje između skorova metodama univarijantne i multivarijantne logističke regresije

Logističkom regresionom analizom ispitivan je uticaj svih parametara, koji se koriste u izračunavanju svakog od tri posmatrana skora na mortalitet ispitanika sa RAAA. Univarijantnom logističkom regresijom ispitivana je povezanost između svih varijabli koje su sastavni deo izračunavanja navedenih skorova, kao i samih skorova, u odnosu na mortalitet ovih ispitanika (tabela 28). Faktori koji su se izdvojili kao statistički značajni u univarijantnom modelu, ulazili su u multivarijantni model (tabela 28). U multivarijantnom modelu, statistički značajna povezanost uočena je između mortaliteta ispitanika i niskih vrednosti hemoglobina ispod 90g/l (varijabla koja ulazi u HI), vrednosti kreatinina $\geq 190\mu\text{mol/l}$, (varijabla koja ulazi u HI) i preoperativni skor rizika. Prediktivnost preoperativnog skora rizika dobijena ovim modelom, potvrđuje validnost ovog skora u predviđanju ishoda pacijenata sa RAAA, koji je u ovoj grupi pacijenata imao prednost u odnosu na preostala dva skora.

Tabela 28. Rezultati logistička regresione analize povezanosti mortaliteta sa HI, GAS i preoperativnim skorom rizika

Posmatrane varijable	Univarijantna regresiona analiza		Multivarijantna regresiona analiza	
	Exp (B) 95%CI	Značajnost	Exp (B) 95%CI	Značajnost
<i>Starost</i>	5,988 (3,166-11,325)	p=0,000*	0,954 (0,860-1,058)	p=0,372
<i>Dijastolni pritisak <60</i>	3,982 (1,874-8,464)	p=0,000*	0,244 (0,034-1,744)	p=0,160
<i>Gubitak svesti</i>	5,345 (2,809-10,170)	p=0,000*	0,248 (0,051-1,198)	p=0,083
<i>Hgb $\leq 90\text{g/l}$</i>	8,036 (4,036-15,999)	p=0,000*	6,083 (1,560-23,712)	p=0,009*
<i>Kreatinin $\geq 190\mu\text{mol/l}$</i>	17,103 (7,668-38,151)	p=0,000*	7,307 (1,410-37,854)	p=0,018*
<i>Bolest bubrega</i>	1,199 (1,141-1,260)	p=0,000*	1,049 (0,954-1,155)	p=0,325
<i>Infarkt miokarda</i>	2,107 (1,006-4,412)	p=0,048*	0,184 (0,027-1,267)	p=0,085
<i>Kardiološki morbiditet</i>	1,076 (0,984-1,177)	p=0,108	/	/
<i>Ishemija miokarda na EKG-u</i>	1,671 (0,893-3,126)	p=0,108	/	/
<i>Ventrikularne aritmije</i>	2,016 (0,563-7,215)	p=0,281	/	/
<i>Cerebrovaskularni morbiditet</i>	1,059 (0,953-1,178)	p=0,287	/	/
<i>Šok</i>	1,089 (1,041-1,138)	p=0,000*	0,921 (0,829-1,023)	p=0,123
<i>Preoperativni skor rizika</i>	4,317 (2,786-6,691)	p=0,000*	8,790 (2,019-38,259)	p=0,004*
<i>HI</i>	3,501 (2,458-4,987)	p=0,000*	0,725 (0,306-1,715)	p=0,464
<i>GAS</i>	1,103 (1,070-1,137)	p=0,000*	1,061 (0,991-1,136)	p=0,091

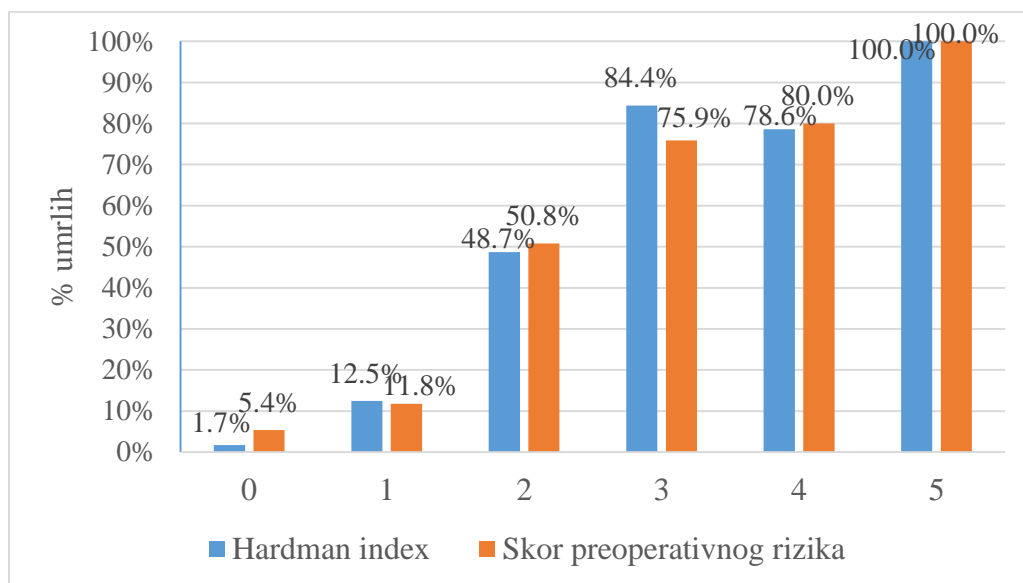
Legenda: * statistički značajno

4.4.4. Distribucija smrtnih ishoda kod ispitanika u test grupi u odnosu na različite vrednosti posmatranih skorova rizika

Učestalost ispitanika sa smrtnim ishodom statistički značajno se razlikovala za različite vrednosti analiziranih skorova (tabela 29). Sa porastom vrednosti skorova zapažamo statistički značajno povećanje broja umrlih. Rezultat za $HI \geq 2$ imalo je 88,5% ispitanika od svih sa smrtnim ishodom, za iste te vrednosti kod preoperativnog skora rizika mortalitet je iznosio 85,5% dok je za $GI \geq 84$ mortalitet iznosio isto kao i kod prethodnog skora 85,5%. Učestalost ispitanika sa smrtnim ishodom unutar grupa pacijenata sa različitim vrednostima posmatranih skorova data je u tabeli 29. Imajući u vidu konceptualnu sličnost novoformiranog preoperativnog skora rizika i *Hardman index*, uporedna analiza stopa mortaliteta u odnosu na vrednost skorova prikazana je na grafikonu 4.

Tabela 29. Distribucija smrtnih ishoda prema različitim vrednostima posmatranih skorova

Posmatrani skor	Vrednosti skora	Broj umrlih n (%)	Ukupan broj ispitanika
<i>Glasgow aneurysm score</i>	<84	10 (11,6%)	86
	≥ 84	59 (50,4%)	117
	<95	19 (15,3%)	124
	≥ 95	50 (63,3%)	79
<i>Hardman index</i>	0	1 (1,7%)	58
	1	7 (12,5%)	56
	2	19 (48,7%)	39
	3	27 (84,4%)	32
	4	11 (78,6%)	14
	5	4 (100%)	4
<i>Skor preoperativnog rizika</i>	0	2 (5,4%)	37
	1	8 (11,8%)	68
	2	32 (50,8%)	63
	3	22 (75,9%)	29
	4	4 (80,0%)	5
	5	1 (100%)	1



Grafikon 9. Mortalitet za različite vrednosti preoperativnog skora rizika i *Hardman index*.

4.4.5. Ispitivanje korelacije stope mortaliteta i vrednosti predikcionih skorova i poređenje skorova prema koeficijentima korelacije

Statistički značajna korelacija zapažena je između procenata umrlih pacijenta (unutar grupe ispitanika sa različitim vrednosti skora) i vrednosti svakog od posmatranih skorova. Pozitivan predznak dobijenih koeficijenata korelacije pokazuje da ispitanici sa većim vrednostima skora imaju i veću verovatnoću za lošim ishodom. Apsolutne vrednosti dobijenih koeficijenata korelacije ukazuju na jaku povezanost vrednosti skora i verovatnoće smrtnog ishoda (tabela 30).

Tabela 30. Korelacija posmatranih skorova i mortaliteta za date vrednosti skora

SKOR	Spirmanov koeficijent korelacije	Značajnost
<i>Glasgow aneurysm score</i>	$\rho=0,773$	$p=0,000^*$
<i>Hardman index</i>	$\rho=0,956$	$p=0,000^*$
<i>Skor preoperativnog rizika</i>	$\rho=0,975$	$p=0,000^*$

Legenda: ρ – Spirmanov koeficijent korelacije, * - statistički značajno

5. DISKUSIJA

Imajući u vidu dizajn i ciljeve ove studije koji su pretpostavili da identifikacija i evaluacija najuticajnijih peroperativnih prediktora mortaliteta pacijenata operisanih zbog rupture aneurizme abdominalne aorte može doprineti formulaciji statističkog predikcionog modela za predviđanje mortaliteta, istraživanje je sprovedeno na ukupno 703 ispitanika podeljenih u dve grupe, trening i test grupu.

Za prvih 500 pacijenata koji su sačinjavali trening grupu, određen je tridesetodnevni mortalitet, a zatim su identifikovani najuticajniji preoperativni prediktori mortaliteta i na osnovu toga je kreiran predikcioni model za predviđanje mortaliteta. Test grupa je bila sačinjena od 203 pacijenta kod kojih je takođe određen tridesetodnevni mortalitet, a definisani preoperativni prediktori su upotrebljeni za testiranje novoformiranog predikcionog modela, a zatim i za njegovo poređenje sa dva ranije formulisana predikciona skora koji su u širokoj upotrebi - *Glasgow Aneurysm Score* (121) i *Hardman index* (122).

Kao što je i očekivano za kohortu pacijenata sa aneurizmatskom bolešću aorte (12), u obe grupe se potvrdila se dominacija muškog pola (83.8% vs 85.7%), kao i ostalih faktora rizika među kojima su se po učestalosti izdvojili: arterijska hipertenzija (92.2% vs 91.1%), pušačka navika (57.6% vs 70.9%), angina pectoris (33.2% vs 20.7%), hronična opstruktivna bolest pluća (36.2% vs 30.0%), ali i gojaznost (35.2% vs 37.4%).

Kao primarni parametar ishoda lečenja RAAA definisan je je tridesetodnevni mortalitet. U trening grupi tridesetodnevni mortalitet je iznosio 35.4%, dok je u test grupi iznosio 34% što nije predstavljalo statistički značajnu razliku. U preglednim člancima *Aggrawal i sar.* i *Hoornweg i sar.* iznesene su tvrdnje da u proseku samo 50% pacijenata sa RAAA preživi put do bolnice, a mortalitet operisanih pacijenata takođe iznosi oko 50% (2,69). Naši rezultati su približno slični sa publikovanim rezultatima u drugim zemljama, zabeleženim u poslednje dve decenije. U estonskoj studiji mortalitet nakon otvorenog hirurškog lečenja RAAA je iznosio 22.9% (133), u Holandiji 28.1% (134), Švajcarskoj 32% (135), Velikoj Britaniji 37.4% (114), Finskoj 39.4% (136), a u Sjedinjenim Američkim Državama 38.2% i 45% (137,138). U obimnoj metaanalizi publikovanoj od strane *Luebke i Brunkwall-a* 2015. godine, koja je obuhvatala radove objavljene u periodu 1991-2013. i skoro 68000 bolesnika sa RAAA, ustanovljen je mortalitet od 41.9% (139). Kao što je već napomenuto u uvodnom delu ove disertacije navedeni rezultati, naročito noviji, ne mogu se

jednostavno tumačiti. Sve veći broj endovaskularnih procedura (112-115), način randomizacije pacijenata u randomizovanim studijama (113-115) i selekcija pacijenata (118-120) mogu uticati na publikovane rezultate, naročito u smislu potcenjivanja realnog perioperativnog mortaliteta. Imajući u vidu neselektivni pristup otvorenom hirurškom lečenju RAAA u Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju UKCS (140), naši aktuelni rezultati su uporedivi sa publikovanim rezultatima širom sveta. Takođe, ova stopa mortaliteta potvrđuje trend kontinuiranog napretka hirurškog lečenja u našoj ustanovi u poslednje tri decenije. U prethodnim publikacijama iz iste ustanove zabeležen je mortalitet od 53.7% za period posmatranja od 1991-2001. godine, odnosno 37.4% u periodu posmatranja od 2001-2012. godine (18-20,76). Ovakav trend je najverovatnije rezultat implementacije dijagnostičko-terapijskog algoritma, standardizacije hirurškog lečenja, neminovnog savladavanja krive učenja i dostupnosti multidisciplinarnog tima 24h dnevno, 365 dana u godini (104).

U kontekstu zadatih ciljeva ove doktorske disertacije, najpre su analizirane distribucije ishoda hirurškog lečenja RAAA u odnosu na demografske karakteristike i u odnosu na učestalosti preoperativnih faktora rizika, te kliničkih, hemodinamskih i laboratorijskih parametara na prijemu. Oni faktori koji su pokazali statističku značajnost u odnosu na ishod operacije, testirani su najpre u univarijantnom, a zatim i u multivarijantnom logističkom modelu.

Shodno tome, kao nezavisni prediktori mortaliteta kod pacijenata operisanih zbog RAAA, izdvojili su se: starost preko 74 godine, besvesno stanje na prijemu, prethodni infarkt miokarda, prisustvo ventrikularne aritmije na prijemu i prosečna vrednost dijastolnog arterijskog pritiska na prijemu ispod 60 mm Hg.

Više studija ukazuje na razliku u ishodu operativnog lečenja pacijenata sa RAAA u odnosu na životnu dob, odnosno na povećanje mortaliteta kod starijih pacijenata (141,142,143). U prvoj citiranoj studiji definisana je granica od 75 godina (141), dok poslednje dve citirane studije potenciraju starosnu granicu od 80 godina, nakon koje se mortalitet pacijenata značajno povećava (142,143). Prosečna starost ispitanika u trening grupi u našem ispitivanju bila je 70 godina. Ovakva prosečna starost predstavlja pomeranje u odnosu na prosečnu starost ispitanika u prethodno publikovanim studijama iz naše ustanove koje su iznosile 67 godina za period od 1991-2001. godine i 69 godina za period od 2001-2012. godine (18,19,20), ali svakako je još uvek manja u odnosu na prosečnu starost pacijenata sa RAAA u SAD koja iznosi oko 75 godina (17). Ova činjenica indirektno može ukazati na lošiji "skrining" pacijenata, slabiju zdravstvenu prosvetćenost

i veću opštu učestalost kardiovaskularnih oboljenja kod mlađe populacije u našoj grupi ispitanika. Pacijenti koji nisu preživeli hirurško lečenje RAAA u trening grupi bili su prosečno stari 74 godine, a ujedno izračunavanjem senzitivnosti i specifičnosti u multivarijantnom logističkom modelu ova brojka je i definisana kao optimalna granična vrednost nakon koje se mortalitet povećava. Takođe, godine života kao preoperativna varijabla u formi apsolutne kategorije, granične vrednosti ili činioca matematičkih formula ulaze u kalkulaciju većine dostupnih predikcionih modela za izračunavanje perioperativnog mortaliteta pacijenata operisanih zbog RAAA (121-123,125-128). Masivno unutrašnje krvarenje kao posledica RAAA dovodi do momentalnog pada vrednosti krvnog pritiska i skoro uvek do razvoja hemoragijskog šoka. Iscrpljenje telesnih kompenzatornih mehanizama vodi u dalji pad vrednosti krvnog pritiska i može biti praćen gubitkom svesti (144). Multivarijantna logistička regresija u našoj studiji identifikovala je besvesno stanje i vrednosti dijastolnog arterijskog pritiska <60 mm Hg kao nezavisne prediktore mortaliteta. Ovo se može objasniti neadekvatnom kompenzacijom kod ovih bolesnika koja je za posledicu imala generalizovanu hipoperfuziju i razvoj ishemijskih oštećenja tkiva što u daljem toku lečenja negativno utiče na preživljavanje. Većina do sada publikovanih studija identifikovala je besvesno stanje i niže vrednosti sistolnog krvnog pritiska na prijemu kao nezavisne prediktore mortaliteta (18,19,127,122,124,128), dok je naša studija prva koja označava vrednost dijastolnog pritiska kao nezavisni prediktor. Takođe, niže vrednosti dijastolnog pritiska kao prediktivni činiac mogu se objasniti i prethodnim oštećenjem miokarda.

Pored prethodno navedenih varijabli, naša studija je identifikovala još prethodni infarkt miokarda i pojavu ventrikularne aritmije na prijemu kao nezavisne prediktore mortaliteta.

Prethodni infarkt miokarda indikativan je za prisustvo oštećenog srčanog mišića. U studiji *Samy i sar.* na osnovu koje je formulisan *Glasgow aneurysm score* kao jedan od nezavisnih prediktora mortaliteta pojavljuje se bolest miokarda (121). Ovaj širi pojam obuhvatao je prethodni infarkt miokarda i anginu pektoris. U našoj studiji analizom distribucije ishoda pacijenata operisanih zbog RAAA u trening grupi, statistički značajno veću učestalost u grupi pacijenata koji nisu preživeli, pokazali su prethodni infarkt miokarda, angina pektoris i kongestivna srčana slabost. Međutim, analizom u logističkom regresionom modelu, samo se prethodni infarkt miokarda izdvojio kao nezavisni prediktor mortaliteta. Naravno, ovde se ne sme zanemariti verodostojnost dobijenih podataka jer sami pacijenti uglavnom deklarišu podatak o preležanom infarktu miokarda kao značajan, dok često „potcenjuju“ ostala dva entiteta koja se svakako mogu podvesti pod ishemijsku

bolest srca, što samo po sebi pojačava prediktivnu vrednost preležanog infarkta miokarda u našoj studiji. Takođe, studija *Kniemeyera i sar.* identifikovala je prethodni infarkt miokarda kao nezavisni prediktor mortaliteta (135).

Poslednji značajan nezavisni prediktor mortaliteta koji se izdvojio u našem ispitivanju je prisustvo ventrikularne aritmije na prijemu. Iako je naša prethodna studija koja je analizirala pacijente operisane zbog RAAA od 2001-2011. godine pronašla veću učestalost ventrikularne aritmije u grupi pacijenata koji nisu preživeli operaciju (20), druge studije nisu identifikovale ovu varijablu kao nezavisni prediktor mortaliteta. Ipak, pojava ove varijable ne treba da čudi, jer se lako može objasniti nedovoljnom perfuzijom miokarda i patnjom srčanog mišića koja je posledica hipovolemijskog stanja i deplecije vrednosti hemoglobina što rezultira smanjenjem kapaciteta transporta kiseonika.

Dodeljivanjem po jednog boda za svaki nezavisni prediktor mortaliteta, formulisan je predikcioni model (preoperativni skor rizika) za tridesetodnevno preživljavanje pacijenata operisanih zbog ruptur aneurizme abdominalne aorte proistekao iz naše studije. Minimalna vrednost skora je 0 za one pacijente kod kojih nije identifikovan ni jedan od definisanih 5 prediktora. Za pacijente sa vrednošću skora 0-5 naš model pruža odgovarajuću predikciju mortaliteta. Tako, očekivani mortalitet kod pacijenata koji nisu imali ni jedan od navedenih faktora iznosi 7.4%, kod pacijenata sa skorom 1 iznosi 15.3%, sa skorom 2 iznosi 34.9%, sa skorom 3 iznosi 68.2%, dok za pacijente sa skorom 4 i 5 očekivani mortalitet iznosi 88.1% i 100%. Ispitivanjem senzitivnosti i specifičnosti novoformiranog skora pokazano je odlično poklapanje sa kontinuiranim modelom predikcije (grafikon 1). Ovo svedoči o prediktivnom kapacitetu dobijenog skora za predviđanje mortaliteta. U periodu od dve i po decenije od publikovanja prvog predikcionog skora (121) do danas, evidentno je da se različiti modeli baziraju na različitim formulama za računanje. Po svojoj koncepciji, predikcioni model konstruisan iz naše studije može se uporediti sa: *Hardman indeksom* (122), edinburškim skorom za rupturirane aneurizme (*Edinburgh Ruptured Aneurysm Score*) (124), skorom publikovanim od strane *New England* vaskularne studijske grupe (*VSGNE rAAA Risk Score*) (125), skorom dobijenim iz veštačke neuronske mreže (*Artificial Neural Network Score – ANN Score*) (126) i skorom za rupturirane aneurizme koji je publikovan od strane Univerziteta u Vašingtonu (*University of Washington Ruptured Aneurysm Score – UW Ruptured Aneurysm Score*) (127). U kalkulaciju *Hardman indeksa* (122) ulazi 5 varijabli, edinburškog skora 3 varijable (124), dok u kalkulaciju *VSGNE* skora, *ANN* skora i *UW* skora

ulaze po 4 varijable (125,126,127). Izuzev *VSGNE rAAA Risk Score* u kojem srčani zastoj vredi 2 poena, a ostale po 1 poen (125), zajedničko za preostale navedene predikcione modele je da svaka od varijabli vredi po jedan poen (122,124,126,127), što je identično našem predikcionom modelu. Takođe, *VSGNE rAAA Risk Score* se ne može koristiti za preoperativno predviđanje mortaliteta, jer u sebi sadrži i jednu intraoperativnu varijablu vezanu za poziciju aortne kleme (125). Naime, u ovoj studiji superacelijačna pozicija aortne kleme je identifikovana kao nezavisni prediktor mortaliteta i vrednovana je sa jednim bodom.

Nasuprot navedenim modelima, u upotrebi su i predikcioni skorovi čija je kalkulacija dobijena matematičkim formulama koje uključuju različite vrednosti ili koeficijente pojedinih parametara, kao i pozitivna i negativna predikciona svojstva pojedinih parametara (121,123,128). Različite vrednosti parametara zasnovane su na težinskim koeficijentima kao indikatorima uticaja pojedinačnih nezavisnih prediktora. Neki od modela uključuju prediktore različitog uticaja na konačnu jednačinu, ali su relativno jednostavni za računanje. Jedan od takvih je i prvi publikovani predikcioni model, *Glasgow Aneurysm Score (GAS)* (121). Sa druge strane, modeli čije jednačine u sebi sadrže različite koeficijente i/ili pozitivna i negativna prediktivna svojstva kao što su *Vancouver score* (123) i *Dutch Aneurysm Score* (128), mogu biti komplikovani za računanje, naročito u urgentnim okolnostima.

Da bi jedan predikcioni model bio prihvaćen za kliničku upotrebu, poželjno je da bude interno i eksterno validiran. Prema dizajnu naše studije test grupa koju su sačinjavala 203 ispitanika upotrebljena je za internu validaciju novoformiranog preoperativnog skora rizika, a zatim i za eksternu validaciju *Glasgow Aneurysm Score (GAS)* (121) i *Hardman indeksa (HI)* (122), kao i za međusobno poređenje prediktivnih vrednosti navedenih skorova.

Kada su u pitanju odlike test grupe kojom je vršena validacija predikcionih modela, važno je napomenuti da je tridesetodnevni mortalitet bio nešto niži u poređenju sa trening grupom (34% naspram 35.4%), ali bez statistički značajne razlike. Nasuprot ovome, značajan broj ispitivanih parametara u test grupi na prijemu, pokazao je teže kliničke karakteristike u poređenju sa trening grupom, izmerene statistički značajnom razlikom. Tako su ispitanici u test grupi imali niže vrednosti hemoglobina i eritrocita na prijemu, niže vrednosti sistolnog arterijskog pritiska, veće vrednosti leukocita, a češće su bili u besvesnom stanju i imali su veću učestalost pušačke navike i prethodnih vaskularnih procedura, dok je u trening grupi samo bila veća učestalost prethodnog infarkta miokarda. Ovo se može objasniti u zavisnosti

od perspektive posmatranja na nekoliko načina, ali se može pretpostaviti da je opšte poboljšanje organizacije zdravstvenog sistema i dostupnosti dijagnostike i brzog transporta omogućilo da i pacijenti sa težim inicijalnim karakteristikama živi stignu do bolnice gde je moguće izvršiti operaciju, a napredak u lečenju i tretmanu postoperativnih komplikacija doveo je do trenda smanjena mortaliteta što predstavlja kontinuitet u odnosu na rezultate prethodnih studija publikovanih u istoj ustanovi (18-20, 76, 104).

Izbor *GAS* i *HI* za eksternu validaciju i poređenje sa novoformiranim preoperativnim skorom rizika proisteklim iz naše aktuelne studije zasnovan je na pretpostavljenoj primenjivosti ovih skorova na našoj kohorti pacijenata. Naime, svi pacijenti u našoj studiji operisani su otvorenom hirurškom metodom, a u vreme kreiranja *GAS* i *HI* to je bio jedini način lečenja RAAA (121,122).

Glasgow Aneurysm Score (GAS) publikovan je 1994. godine i izveden je iz retrospektivne analize 500 bolesnika sa RAAA u jednoj od četiri opšte hirurške bolnice u Glazgovu (Škotska) između 1980. i 1990. godine (121). Primenjivan je i na elektivne i na hitne operacije aneurizmi abdominalne aorte. U kalkulaciju ovog skora ulazili su sledeći prediktori: starost bolesnika (bodovi = godine), stanje šoka (17 bodova), kardiološki komorbiditet (prethodni infarkt miokarda i/ili angina pectoris čija je vrednost 7 bodova), cerebrovaskularna bolest (10 bodova) i bolest bubrega (14 bodova). Skor je kalkulisan tako što je starost u godinama sabirana sa drugim varijablama da bi se dobio ukupni rezultat. U toj studiji skor >95 kod pacijenata sa RAAA bio je udružen sa mortalitetom od 80%.

Hardman indeks za RAAA predstavlja predikcioni model koji je objavljen 1996. godine i oslanja se na pet preoperativnih varijabli sa rasponom rezultata od 0 do 5. Konstruisan je na osnovu retrospektivne analize 154 pacijenta operisana zbog RAAA u *Royal North Shore Hospital* (Australija) (122). Prediktori koji su ušli u kalkulaciju skora su: starost >76 godina, vrednosti hemoglobina <9.0 g/dL, vrednost serumskog kreatinina $\geq 190 \mu\text{mol/L}$, ishemijske promene na EKG na prijemu i gubitak svesti. U toj studiji mortalitet kod pacijenata koji nisu imali ni jedan od definisanih prediktora iznosio je 16%, kod pacijenata koji su imali 1 od prediktora, mortalitet je bio 37%, sa 2 prediktora mortalitet je bio 72%, a sa tri i više mortalitet je bio 100%.

Primenom novoformiranog preoperativnog skora rizika na test grupi dobijene su sledeće distribucije mortaliteta po kategorijama skora izražene u procentu umrlih u odnosu na ukupan broj pacijenata sa istom vrednošću skora: pacijenti sa skorom 0 imali su mortalitet od 5.4% naspram

očekivanih 7.4%, pacijenti sa skorom 1 imali su mortalitet od 11.8% naspram očekivanih 15.3%, pacijenti sa skorom 2 imali su mortalitet od 50.8% naspram očekivanih 34.9%, pacijenti sa skorom 3 imali su mortalitet od 75.9% naspram očekivanih 68.2%, pacijenti sa skorom 4 imali su mortalitet od 80% naspram očekivanih 88.1%, a pacijenti sa skorom 5 imali su mortalitet od 100% što je bilo identično očekivanom mortalitetu.

Analiza diskriminatorskih sposobnosti u predviđanju smrtnog ishoda pomoću test grupe pokazala je da novoformirani preoperativni skor rizika pokazuje visoku validnost u proceni ishoda operativnog lečenja pacijenata. Ona se ogleda u visokim vrednostima *Area Under Curve* (AUC) koja je ovde iznosila 0.823. Analizom navedenih rezultata uočava se dobra korelacija između opserviranih i očekivanih ishoda, naročito kod pacijenata sa većim vrednostima skora.

Poređenjem novoformiranog preoperativnog skora rizika sa *GAS* i *HI* dobijene su približno jednake diskriminatorske sposobnosti sva tri skora sa sličnim vrednostima AUC (0.820 za *GAS* i 0.840 za *HI*). Analiza svih prediktora koji su ulazili u sastav sva tri skora, kao i samih skorova međusobno u univarijantnom i multivarijantnom modelu, pokazala je statistički značajno bolju prediktivnost novoformiranog preoperativnog skora rizika (Exp (B) 95%CI 8.790) u poređenju sa *GAS* (Exp (B) 95%CI 1.061) i *HI* (Exp (B) 95%CI 0.725).

Takođe, poređenjem tri navedena skora pokazana je statistički značajna korelacija između procenata umrlih pacijenta unutar grupe ispitanika sa različitim vrednosti skora i vrednosti svakog od posmatranih skorova. Dodatno, poređenjem ovih skorova uz pomoć Spirmanovog koeficijenta korelacije pokazana je superiornost novoformiranog preoperativnog skora rizika u poređenju sa *GAS* i *HI* ($\rho=0,975$ kod našeg skora naspram $\rho=0,956$ kod *HI* i $\rho=0,773$ kod *GAS*).

U našoj studiji *GAS* je validiran sa dve „cut off“ vrednosti, a na osnovu literaturnih podataka (121,145,146). Za prvu graničnu vrednost je uzeta vrednost skora od 84, a za drugu vrednost skora od 95. Mortalitet pacijenata sa *GAS* <84 iznosio je 11.6%, dok je mortalitet kod pacijenata sa *GAS* ≥ 84 iznosio 50.4%. Mortalitet pacijenata sa *GAS* <95 iznosio je 15.3%, dok je mortalitet kod pacijenata sa *GAS* ≥ 95 iznosio 63.3%.

Validacija *HI* na test grupi u našoj studiji je pokazala sledeću distribuciju mortaliteta po kategorijama skora izražene u procentu umrlih u odnosu na ukupan broj pacijenata sa istom vrednošću skora: pacijenti sa skorom 0 imali su mortalitet od 1.7%, pacijenti sa skorom 1 imali su mortalitet od 12.5%, pacijenti sa skorom 2 imali su mortalitet od 48.7%, pacijenti sa skorom 3

imali su mortalitet od 84.4%, pacijenti sa skorom 4 imali su mortalitet od 78.6%, a pacijenti sa skorom 5 imali su mortalitet od 100%.

Od prvih publikacija koje su uvele u upotrebu *GAS* i *HI* (121,122) do aktuelnog trenutka, više studija se bavilo validacijom navedenih skorova. *GAS* je najpre validiran 1996. godine na 320 pacijenata u multicentričnoj, prospektivnoj studiji publikovanoj od strane *Samy* i saradnika, koji su i konstruisali ovaj skor (145). Ova studija je u multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi potvrdila prediktore iz prethodne studije, kao i očekivani mortalitet kod pacijenata sa skorom iznad 95 koji je iznosio 80%. U multicentričnoj studiji *Korhonen* i sar. (146) iz 2004. godine, baziranoj na podacima iz finskog nacionalnog registra pokazano je da je najbolja „cut off“ vrednost za *GAS* bila 84, a za tu vrednost AUC je iznosila 0.75 (Exp (B) 95%CI). Naime, ova studija je utvrdila mortalitet od 28.2% kod pacijenata sa vrednošću skora <84, i 65% kod pacijenata sa skorom ≥ 84 . U retrospektivnoj studiji *Tambyraja* i sar. iz 2005. godine na 82 ispitanika operisanih zbog RAAA koja je validirala *GAS* i *HI*, oba skora su se pokazali kao loši prediktori mortaliteta (147). *GAS* je imao AUC 0.606, dok je od 6 od 9 pacijenata sa vrednošću *HI* iznad 3 preživelo. U retrospektivnoj studiji *Van Beek* i sar. publikovanoj 2015. godine, analiza 449 pacijenata operisanih zbog RAAA u 10 bolnica pokazala je dobru prediktivnost *GAS* sa AUC koja je iznosila 0.71, uz zapažanje da kalkulacija *GAS* u ovoj studiji nije identifikovala pacijente sa predviđenim mortalitetom $\geq 95\%$ (148). Takođe, iako je dizajnom ove studije bilo predviđeno računanje vrednosti *HI*, ovaj skor nije validiran jer 57% ispitanika nije imalo urađen EKG na prijemu što je potrebno za identifikaciju jedne od varijabli skora. Bicentrična retrospektivna studija publikovana od strane *Vos* i sar. 2016. godine čiji je primarni cilj bila validacija *Dutch Aneurysm Score (DAS)*, ali i poređenje sa nekoliko prethodnih skorova pokazala je da je prediktivnost *HI* sa AUC koja je iznosila 0.664 bila uporediva sa prediktivnošću *DAS*, dok je prediktivnost *GAS* bila slabija sa AUC 0.591 (149). U metaanalizi publikovanoj od strane *Acosta* i sar. validacija *HI* na 970 pacijenata koji su operisani i otvorenom hirurškom metodom i endovaskularnom metodom pokazala je dobru prediktivnost ovog skora (130). Za vrednosti *HI* ≥ 3 opservirani mortalitet je bio 77%. Autori ovog rada zaključili su da se vrednosti *HI* ≥ 3 ne mogu koristiti kao granična vrednost za nepreduzimanje hirurškog lečenja, kao i da na validnost ovog skora mogu uticati nedostajući ili neprepoznati podaci (149).

Pored prediktivne sposobnosti i korelacije sa vrednošću skora što su objektivni statistički nalazi, dodatna prednost novoformiranog preoperativnog skora rizika proisteklog iz naše studije u poređenju sa *GAS* i *HI* mogla bi da bude laka dostupnost svih podataka potrebnih za kalkulaciju

skora. Naime, u jednačinu ovog skora ulaze klinički parametri koji su uvek i lako dostupni čak i u slabije opremljenim ambulantama, pa čak i u kolima hitne medicinske pomoći. Životna dob, stanje svesti, podatak o prethodnom infarktu miokarda ili u širem smislu o ishemijskoj bolesti miokarda, vrednost dijastolnog pritiska i pojava ventrikularne aritmije mogu se lako registrovati, dok određivanje laboratorijskih parametara zahteva određeno vreme. Ovo poslednje se posebno odnosi na parametre bubrežne funkcije koji su potrebni za računanje *GAS* ili *HI* (121,122).

Predviđanje mortaliteta kod pacijenata sa RAAA važno je iz više razloga, a pre svega zbog planiranja tretmana pacijenta. Mogućnost brzog transporta pacijenta u referentnu ustanovu, adekvatna reanimacija i brz transfer u operacionu salu ne znači nužno da je donesena dobra odluka za pacijenta. Uprkos tehnološkom i organizacionom napretku lečenja pacijenata sa RAAA što je rezultanta usavršavanja dijagnostičko terapijskih protokola, većeg udela endovaskularnih metoda i centralizacije tretmana, još uvek postoji značajan broj pacijenata koji umiru zbog RAAA (150-152). Zbog toga predikcija mortaliteta na osnovu preoperativnih parametara može poslužiti racionalnoj upotrebi resursa i poštediti pacijenta i lekara od izvođenja procedure koja nema nikakve izgleda za uspeh. Naravno, shodno svakodnevnoj kliničkoj praksi u referentnoj ustanovi gde je izvedena naša studija, čak i pacijenti sa najvećim vrednostima predikcionih skorova biće operisani ako su stigli sa prisutnim znacima života (140). Kalkulacija pouzdanog i jednostavnog skora koji je prilagođen specifičnostima lečenja u određenoj ustanovi, regiji i/ili zemlji i populaciji pacijenata, može pre svega poslužiti lekaru koji se prvi put susreće sa pacijentom u ustanovi nižeg nivoa zdravstvene zaštite u donošenju odluke da li je takvog pacijenta svrsishodno transportovati u referentnu ustanovu. To u našim oklonostima znači da pojedini pacijenti sa juga Srbije putuju drumskim sanitetskim prevozom nekada i 300 km do referentnog centra, te odluka o nepreduzimanju hirurškog lečenja pacijenata sa najvišim vrednostima prediktivnog skora može biti racionalna opcija. Sa druge strane, lekaru u specijalizovanoj ustanovi kalkulacija skora može poslužiti da pacijentu ukoliko je svestan i/ili njegovoj porodici predoči rizike od operativnog zahvata i time im pruži što realnija očekivanja. Takođe, ne treba zanemariti finansijske aspekte transporta i lečenja pacijenata koji imaju minimalne šanse za preživljavanje. U Srbiji ne postoje sistematizovani i publikovani podaci o ceni lečenja ovakvih pacijenata. Nasuprot tome, grupa autora iz Velike Britanije u svojoj publikaciji iz 2003. godine je iznela podatke da prosečna cena lečenja nekomplikovane RAAA iznosi 6427 funti, naspram 20075 funti koliko iznosi cena lečenja komplikovane RAAA, dok cena lečenja elektivne nerupturirane iznosi AAA 4762 funti (153).

U skladu sa dizajnom ove doktorske disertacije, ova studija ima nekoliko ograničenja. Kao prvo, bazirana je na rezultatima jednog centra. Drugo, novoformirani preoperativni skor rizika je samo interno validiran u okviru iste ustanove. Treće, veliki broj pacijenata koji su bili predmet analize ove studije transportovan je iz medicinskih ustanova u unutrašnjosti zemlje i činjenica da su preživeli transport može uticati na verodostojnost rezultata. Četvrto, svi pacijenti u ovoj studiji su tretirani otvorenom (konvencionalnom) hirurškom metodom što može limitirati upotrebu ovog skora kod pacijenata koji bi bili tretirani endovaskularnim lečenjem. Peti nedostatak je da su u ovu studiju uključeni samo pacijenti koji su operisani, dok pacijenti koji nisu preživeli put do bolnice ili oni svesni koji nisu prihvatili hirurško lečenje, nisu uključeni.

Nasuprot iznesenim nedostacima, ova studija ima i određene prednosti. Prva prednost je veliki broj ispitanika uključenih u studiju sa detaljnim kliničkim podacima što omogućava statističku snagu za kreiranje pouzdanog predikcionog modela. Drugo, svi ispitanici uključeni u studiju tretirani su u jednom specijalizovanom centru sa velikim godišnjim i kumulativnim volumenom operacija na abdominalnoj aorti i svi podaci su dobijeni od iste populacije što autoru dozvoljava da veruje da će kreirani predikcioni model služiti svrsi u toj ustanovi. Treće, svi ispitanici u studiji su tretirani prema istom dijagnostičko-terapijskom protokolu ustanovljenom u ustanovi, od strane istog i hirurškog i multidisciplinarnog tima koji koriste iste tehnike i principe lečenja pacijenata sa RAAA (76).

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata ove studije, a spram prethodno utvrđenih ciljeva, mogu se izvesti sledeći zaključci:

- 1) Ukupni tridesetodnevni mortalitet pacijenata operisanih zbog RAAA u trening grupi iznosio je 35.4%, dok je mortalitet u test grupi iznosio 34%.
- 2) Kao nezvisni preoperativni prediktori mortaliteta pacijenata operisanih zbog RAAA u trening grupi utvrđeni su: starost >74 godine, besvesno stanje na prijemu, ventrikularna aritmija na prijemu, prethodni infarkt miokarda i dijastolni arterijski pritisak <60 mmHg.
- 3) Dodeljivanjem po jednog boda svakom od identifikovanih nezavisnih prediktora mortaliteta, kreiran je preoperativni skor rizika koji pruža mogućnost predviđanja tridesetodnevnog mortaliteta kod pacijenata operisanih zbog RAAA. Kod pacijenata sa skorom 0 mortalitet je bio 7.4%, sa skorom 1 mortalitet je bio 15.3%, sa skorom 2 mortalitet je bio 34.9%, sa skorom 3 mortalitet je bio 68.2%, dok su skorovi 4 i 5 bili udruženi sa mortalitetom od 88.1% i 100%.
- 4) Interna validacija novoformiranog preoperativnog skora rizika potvrdila je dobru prediktivnost ovog modela koja se ogleda u vrednosti AUC od 0.823.
- 5) Poređenjem diskriminatorskih sposobnosti predviđanja smrtnog ishoda na ispitanicima iz test grupe između novoformiranog preoperativnog skora rizika i *Glasgow Aneurysm Score* i *Hardman indeks-a* utvrđena je dobra prediktivnost sva tri skora čije se AUC kreću između 0.80 i 0.85, bez statističke značajnosti među skorovima.
- 6) Univarijantna, a zatim i multivarijantna analiza svih prediktora koji ulaze u sastav sva tri skora i međusobno poređenje skorova potvrdila je validnost novoformiranog preoperativnog skora rizika u predikciji mortaliteta pacijenata operisanih zbog RAAA u test grupi. Istom analizom utvrđena je prednost ovog skora u odnosu na *Glasgow Aneurysm Score* i *Hardman indeks*.
- 7) Ispitivanje korelacije stopa mortaliteta i vrednosti predikcionih skorova i poređenje skorova prema koeficijentima korelacije pokazalo je bolje vrednosti novoformiranog preoperativnog skora rizika ($\rho=0,975$), u odnosu na *Glasgow Aneurysm Score* ($\rho=0,773$) i *Hardman indeks* ($\rho=0,956$).

7. LITERATURA

- 1) Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *Journal of vascular surgery*. 1991;13(3):452-8.
- 2) Aggarwal S, Qamar A, Sharma V, Sharma A. Abdominal aortic aneurysm: A comprehensive review. *Experimental and clinical cardiology*. 2011;16(1):11-5.
- 3) Collin J, Araujo L, Walton J, Lindsell D. Oxford screening programme for abdominal aortic aneurysm in men aged 65-74 years. *Lancet* 1988; II: 613-615.
- 4) McGregor JC, Pollock JG, Anton HC. The value of ultrasonography in the diagnosis of abdominal aortic aneurysm. *Scott Med J*. 1975;20(3):133-7.
- 5) Elis M, Powell JT, Greenhalgh RM. Limitations of ultrasonography for the surveillance of abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 1991;78:614-6.
- 6) M Gürtelschmid, M Björck, A Wanhainen. Comparison of three ultrasound methods of measuring the diameter of the abdominal aorta. *Br J Surg* 2014;101:633-6.
- 7) Hartshorne TC, McCollum CN, Earnshaw JJ, Morris J, Nasim A. Ultrasound measurement of aortic diameter in a national screening programme. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42:159-9.
- 8) Thapar A, Cheal D, Hopkins T, Ward S, Shalhoub J, Yusuf SW. Internal or external wall diameter for abdominal aortic aneurysm screening? *Ann R Coll Surg Engl* 2010;92:503-5.
- 9) Wanhainen A, Verzini F, Van Herzele I, Allaire E, Bown M, Cohnert T, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2019;57(1):8-93.
- 10) Cronenwett JL, Krupski WC. Arterial aneurysms. Overview. Rutherford 1241-6. In: Rutherford RB (ed). *Vascular surgery*, 5th edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia 2000, p. 1241-6.

- 11) Sampson A, Norman PE, Fowkes GR, Abozans V, Song Y, Harrel Jr, FE, et al. Estimation of global and regional incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms 1990 to 2010. *Glob Heart* 2014;9:159-70.
- 12) Singh K, Bona KH, Jacobsen BK, Bjork L, Solberg S. Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study : The Tromso Study. *American journal of epidemiology*. 2001;154(3):236-44.
- 13) Powell JT, Greenhalgh RM. Clinical practice. Small abdominal aortic aneurysms. *The New England journal of medicine*. 2003;348(19):1895-901.
- 14) Sidloff D, Stather P, Dattani N, Bown M, Thompson J, Sayers R, et al. Aneurysm global epidemiology study: public health measures can further reduce abdominal aortic aneurysm mortality. *Circulation* 2014;129:747-53.
- 15) Svensjo S, Björck M, Gürtelschmid M, Djavani Gidlund K, Hellberg A, Wanhainen A. Low prevalence of abdominal aortic aneurysm among 65-year-old Swedish men indicates a change in the epidemiology of the disease. *Circulation* 2011;124:1118-23.
- 16) Ulug P, Powell JT, Sweting MJ, Bown MJ, Thompson SG. Meta-analysis of the current prevalence of screen-detected abdominal aortic aneurysm in women. *Br J Surg* 2016;103:1097-104.
- 17) Park BD, Azefot N, Huang CC, Ricotta JJ. Trends in treatment of ruptured abdominal aortic aneurysm: Impact of endovascular repair and implications for future care. *J Am Coll Surg* 2013; 216:745-54.
- 18) Marković M, Davidović L, Maksimović Ž, et al. Ruptured abdominal aortic aneurysm – predictors of survival in 229 consecutive patients. *Herz* 2004; 29:123-29.
- 19) Davidović L, Marković M, Kostić D, et al. Ruptured abdominal aortic aneurysms: factors influencing early survival. *Ann Vasc Surg* 2005; 19:29-34.
- 20) Tomić I. Značaj kliničkih, laboratorijskih i hirurških parametara za rano preživljavanje pacijenata operisanih zbog rupture aneurizme abdominalne aorte. Završni akademski specijalistički rad. Medicinski fakultet, Beograd, 2013.
- 21) Robins SL. Patologijske osnove bolesti. Školska Knjiga Zagreb 1985; II: 673-674.
- 22) Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, et al: Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. *J Vasc Surg* 1991; 13: 452.
- 23) Tilson MD. Aortic aneurysms and atherosclerosis. *Circulation*. 1992;85(1):378-9.

- 24) Xu C, Zarins CK, Glagov S. Aneurysmal and occlusive atherosclerosis of the human abdominal aorta. *Journal of vascular surgery*. 2001;33(1):91-6.
- 25) Wills A, Thompson MM, Crowther M, et al: Pathogenesis of abdominal aortic aneurysms-cellular and biochemical mechanisms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12:391.
- 26) Melrose J, Whitelock J, Xu Q, Ghosh P. Pathogenesis of abdominal aortic aneurysms: possible role of differential production of proteoglycans by smooth muscle cells. *Journal of vascular surgery*. 1998;28(4):676-86.
- 27) Dobrin PB, Mrkvicka R. Failure of elastin or collagen as possible critical connective tissue alterations underlying aneurysmal dilatation. *Cardiovascular surgery (London, England)*. 1994;2(4):484-8.
- 28) Wolinsky H, Glagov S. A lamellar unit of aortic medial structure and function in mammals. *Circ Res* 1967, 29:99.
- 29) Shapiro SD, Endicott SK, Campbell EJ, et al. 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.
- 30) Sumner DS, Hokanson DE, Strandness Jr. Stress-strain characteristics and collagen-elastin content of abdominal aortic aneurysms. *Surg Gynecol Obstet* 1967; 130: 459-66.
- 31) Loeven WA. Elastolytic enzymes in the vessel wall. *J Atherosclerosis Research* 1969; 9:35-45.
- 32) Cohen JR, Mandell C, Magnolis I, Chang J, Wise L. Altered protease and antiprotease activity in patents with ruptured abdominal aortic aneurysms. *Surg Gynecol Obstet* 1987;164: 355–8.
- 33) Cohen JR, Mandell C, Chang JB, Wise L. Elastin metabolism of the infrarenal aorta. *J Vasc Surg* 1988, 7:210-4.
- 34) Ceniga MV, Esteban M, Quintana JM, et al. Search for serum biomarkers associated with abdominal aortic aneurysm growth-A pilot study. *Eur J vasc Endovasc Surg* 2009, 37:297-9.
- 35) Crystal RG, Brantly ML, Hubbard RC et al. The alpha1-antitrypsin gene and its mutations. *Chest* 1989, 95:197-208.
- 36) Schievnik WI, Prakash U, Piegras DG, Mokri B. Alpha1-antitrypsin deficiency in intracranial aneurysms and cervical artery dissection. *Lancet* 1994, 343:452-3.
- 37) Cohen JR, Sarfati I, Ratner L, Tilson MD. Alpha-1 antitrypsin phenotypes in

patients with abdominal aortic aneurysms. *J Surg Res* 1990, 49:319.

38) Lesauskaite V, Epistolato MC, Castagnini M, Urbonavicius S, Tanganelli P. Expression of matrix metalloproteinases, their tissue inhibitors, and osteopontin in the wall of thoracic and abdominal aortas with dilatative pathology. *Human pathology*. 2006;37(8):1076-84.

39) Cvetković S. Uticaj pojedinih genetičkih, biohemijskih i citohistoloških faktora na mogućnost rupture zida aneurizme abdominalne aorte. Doktorska disertacija 2006, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.

40) Ejiri J, Inoue N, Tsukube T, Munezane T, Hino Y, Kobayashi S, et al. Oxidative stress in the pathogenesis of thoracic aortic aneurysm: protective role of statin and angiotensin II type 1 receptor blocker. *Cardiovascular research*. 2003;59(4):988-96.

41) Miller FJ, Jr., Sharp WJ, Fang X, Oberley LW, Oberley TD, Weintraub NL. Oxidative stress in human abdominal aortic aneurysms: a potential mediator of aneurysmal remodeling. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2002;22(4):560-5.

42) Xiong W, Mactaggart J, Knispel R, Worth J, Zhu Z, Li Y, et al. Inhibition of reactive oxygen species attenuates aneurysm formation in a murine model. *Atherosclerosis*. 2009;202(1):128-34.

43) Thomas M, Gavrilu D, McCormick ML, Miller FJ, Jr., Daugherty A, Cassis LA, et al. Deletion of p47phox attenuates angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2006;114(5):404-13.

44) Powell JT, Greenhalgh RM. Multifactorial inheritance of abdominal aortic aneurysm. *European journal of vascular surgery*. 1987;1(1):29-31.

45) Baird PA, Sadovnick AD, Yee IM, Cole CW, Cole L. Sibling risks of abdominal aortic aneurysm. *Lancet (London, England)*. 1995;346(8975):601-4.

46) Verloes A, Sakalihan N, Koulischer L, Limet R. Aneurysms of the abdominal aorta: familial and genetic aspects in three hundred thirteen pedigrees. *Journal of vascular surgery*. 1995;21(4):646-55.

47) Akai A, Watanabe Y, Hoshina K, Obitsu Y, Deguchi J, Sato O, et al. Family history of aortic aneurysm is an independent risk factor for more rapid growth of small abdominal aortic aneurysms in Japan. *Journal of vascular surgery*. 2015;61(2):287-90.

- 48) Chang TW, Gracon AS, Murphy MP, Wilkes DS. Exploring autoimmunity in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2015;309(5):H719-27.
- 49) Wakita D, Kurashima Y, Crother TR, Noval Rivas M, Lee Y, Chen S, et al. Role of Interleukin-1 Signaling in a Mouse Model of Kawasaki Disease-Associated Abdominal Aortic Aneurysm. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2016;36(5):886-97.
- 50) Wang SK, Green LA, Gutwein AR, Drucker NA, Motaganahalli RL, Gupta AK, et al. Description of human AAA by cytokine and immune cell aberrations compared to risk-factor matched controls. *Surgery*. 2018;164(2):354-8.
- 51) Valentine RJ, Chung J. Primary vascular infection. *Current problems in surgery*. 2012;49(3):128-82.
- 52) Chaudhary N, Dyde R, Chetter IC, Johnson BF. The consequences of an abdominal aortic aneurysm infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2001;22(6):568-9.
- 53) Mutavdzic P, Dragas M, Kukic B, Stevanovic K, Koncar I, Ilic N, et al. An Isolated Aneurysm of the Abdominal Aorta in a Patient with Marfan Syndrome-A Case Report. *Annals of vascular surgery*. 2019.
- 54) Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. The UK Small Aneurysm Trial Participants. *Lancet (London, England)*. 1998;352(9141):1649-55.
- 55) Powell JT, Brady AR, Brown LC, Fowkes FG, Greenhalgh RM, Ruckley CV, et al. Long-term outcomes of immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *The New England journal of medicine*. 2002;346(19):1445-52.
- 56) Powell JT, Brown LC, Forbes JF, Fowkes FG, Greenhalgh RM, Ruckley CV, et al. Final 12-year follow-up of surgery versus surveillance in the UK Small Aneurysm Trial. *The British journal of surgery*. 2007;94(6):702-8.
- 57) Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, Littooy FN, Acher C, Messina LM, et al. Design of the abdominal aortic Aneurysm Detection and Management Study. ADAM VA Cooperative Study Group. *Journal of vascular surgery*. 1994;20(2):296-303.

- 58) Cao P. Comparison of surveillance vs Aortic Endografting for Small Aneurysm Repair (CAESAR) trial: study design and progress. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2005;30(3):245-51.
- 59) Ouriel K, Clair DG, Kent KC, Zarins CK. Endovascular repair compared with surveillance for patients with small abdominal aortic aneurysms. *Journal of vascular surgery*. 2010;51(5):1081-7.
- 60) Filardo G, Powell JT, Martinez MA, Ballard DJ. Surgery for small asymptomatic abdominal aortic aneurysms. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(2):Cd001835.
- 61) Davidovic LB, Markovic MD, Jakovljevic NS, Cvetkovic D, Kuzmanovic IB, Markovic DM. Unusual forms of ruptured abdominal aortic aneurysms. *Vascular*. 2008;16(1):17-24.
- 62) Davidovic LB, Spasic DS, Lotina SI, Kostic DM, Cinara IS, Svetkovic SD, et al. Aorto-enteric fistulas. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2001;129(7-8):183-93.
- 63) Davidovic LB, Kostic DM, Cvetkovic SD, Jakovljevic NS, Stojanov PL, Kacar AS, et al. Aorto-caval fistulas. *Cardiovascular surgery (London, England)*. 2002;10(6):555-60.
- 64) Cinara IS, Davidovic LB, Kostic DM, Cvetkovic SD, Jakovljevic NS, Koncar IB. Aorto-caval fistulas: a review of eighteen years experience. *Acta chirurgica Belgica*. 2005;105(6):616-20.
- 65) Davidovic L, Dragas M, Cvetkovic S, Kostic D, Cinara I, Banzic I. Twenty years of experience in the treatment of spontaneous aorto-venous fistulas in a developing country. *World journal of surgery*. 2011;35(8):1829-34.
- 66) Dragas M, Davidovic L, Pejkić S, Ilic N, Koncar I, Markovic M. Aorto-left renal vein fistula is a rare complication of abdominal aortic aneurysm with unique clinical presentation. *J Vasc Surg* 2010;52(6):1658-61.
- 67) Hak E, Balm R, Eilkeboom BC, Akkerdijsk GJM, van der Graaf Y. Abdominal aortic aneurysm screening: an epidemiological point of view. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11: 270-278.
- 68) Malkawi AH, Hinchliffe RJ, Xu Y, Holt PJ, Loftus IM, Thompson MM. Patient-specific biomechanical profiling in abdominal aortic aneurysm development and rupture. *Journal of vascular surgery*. 2010;52(2):480-8.
- 69) Hoornweg LL, Storm-Versloot MN, Ubbink DT, Koelemay MJ, Legemate DA, Balm R. Meta analysis on mortality of ruptured abdominal aortic aneurysms. *European journal of vascular*

and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery. 2008;35(5):558-70.

70) Oudot J: La greffe vasculaire dans les thromboses du carrefour aortique. Presse Med 1951;59:234.

71) DeBakey ME, Cooley DA. Surgical treatment of aneurysm of abdominal aorta by resection of continuity with homograft. Surg Gynecol Obstet 1953;97:257.

72) Bahnson HT: Considerations in the excision of aortic aneurysms. Ann Surg 1953; 97: 257.

73) Cooley DA, DeBakey ME: Ruptured aneurysms of abdominal aorta. Postgrad Med J 1954; 16:334.

74) Yusuf SW, Whitaker SC, Chuter TA et al. Emergency endovascular repair of leaking aortic aneurysm. Lancet 1994; 344: 1645.

75) Stojanović B, Vujadinović B, Marković A. Slučaj aneurizme abdominalne aorte hirurški izlečen. Srp Arh Celok Lek 1966, 94:117.

76) Markovic M, Tomic I, Ilic N, Dragas M, Koncar I, Bukumiric Z, et al. The Rationale for Continuing Open Repair of Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm. Annals of vascular surgery. 2016;36:64-73.

77) Davidovic LB, Maksic M, Koncar I, Ilic N, Dragas M, Fatic N, et al. Open Repair of AAA in a High Volume Center. World journal of surgery. 2017;41(3):884-91.

78) Darling RC, Messina CR, Brewster DC, Ottinger LW. Autopsy study of un-operated abdominal aortic aneurysms. The case for early resection. Circulation 1997; 56:161-4.

79) Brewster DC, Cronenwett JL, Hallett JW, Jr., Johnston KW, Krupski WC, Matsumura JS. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. Journal of vascular surgery. 2003;37(5):1106-17.

80) Sweeting MJ, Thompson SG, Brown LC, Powell JT. Meta-analysis of individual patient data to examine factors affecting growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms. The British journal of surgery. 2012;99(5):655-65.

81) Limet R, Sakalihassan N, Albert A. Determination of the expansion rate and incidence of rupture of abdominal aortic aneurysms. Journal of vascular surgery. 1991;14(4):540-8.

- 82) Glimaker H, Holmberg L, Elvin A, Nybacka O, Almgren B, Bjorck CG, et al. Natural history of patients with abdominal aortic aneurysm. *European journal of vascular surgery.* 1991;5(2):125-30.
- 83) Lindquist Liljeqvist M, Hultgren R, Siika A, Gasser TC, Roy J. Gender, smoking, body size, and aneurysm geometry influence the biomechanical rupture risk of abdominal aortic aneurysms as estimated by finite element analysis. *Journal of vascular surgery.* 2017;65(4):1014-21.e4.
- 84) Crystal RG, Brantly ML, Hubbard RC, Curiel DT, States DJ, Holmes MD. The alpha 1-antitrypsin gene and its mutations. Clinical consequences and strategies for therapy. *Chest.* 1989;95(1):196-208.
- 85) Altobelli E, Rapacchietta L, Profeta VF, Fagnano R. Risk Factors for Abdominal Aortic Aneurysm in Population-Based Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of environmental research and public health.* 2018;15(12).
- 86) Bradley DT, Badger SA, McFarland M, Hughes AE. Abdominal Aortic Aneurysm Genetic Associations: Mostly False? A Systematic Review and Meta-analysis. *European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery.* 2016;51(1):64-75.
- 87) Vande Geest JP, Dillavou ED, Di Martino ES, Oberdier M, Bohra A, Makaroun MS, et al. Gender-related differences in the tensile strength of abdominal aortic aneurysm. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2006;1085:400-2.
- 88) Siika A, Lindquist Liljeqvist M, Zomporodi S, Nilsson O, Andersson P, Gasser TC, et al. A large proportion of patients with small ruptured abdominal aortic aneurysms are women and have chronic obstructive pulmonary disease. *PloS one.* 2019;14(5):e0216558.
- 89) Indrakusuma R, Jalalzadeh H, Planken RN, Marquering HA, Legemate DA, Koelemay MJ, et al. Biomechanical Imaging Markers as Predictors of Abdominal Aortic Aneurysm Growth or Rupture: A Systematic Review. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery.* 2016;52(4):475-86.
- 90) Fillinger MF, Marra SP, Raghavan ML, Kennedy FE. Prediction of rupture risk in abdominal aortic aneurysm during observation: wall stress versus diameter. *Journal of vascular surgery.* 2003;37(4):724-32.

- 91) Raut SS, Chandra S, Shum J, Finol EA. The role of geometric and biomechanical factors in abdominal aortic aneurysm rupture risk assessment. *Annals of biomedical engineering*. 2013;41(7):1459-77.
- 92) Koncar IB, Nikolic D, Milosevic Z, Ilic N, Dragas M, Sladojevic M, et al. Morphological and Biomechanical Features in Abdominal Aortic Aneurysm with Long and Short Neck-Case-Control Study in 64 Abdominal Aortic Aneurysms. *Annals of vascular surgery*. 2017;45:223-30.
- 93) Končar I. Određivanje biomehaničkih, anatomskih i patomorfoloških parametara koji utiču na snagu aneurizmatškog zida i njihova uloga u proceni rizika od rupture aneurizme abdominalne aorte. Doktorska disertacija 2017, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.
- 94) Speelman L, Bohra A, Bosboom EM, Schurink GW, van de Vosse FN, Makaorun MS, et al. Effects of wall calcifications in patient-specific wall stress analyses of abdominal aortic aneurysms. *Journal of biomechanical engineering*. 2007;129(1):105-9.
- 95) Wilson KA, Lee AJ, Lee AJ, Hoskins PR, Fowkes FG, Ruckley CV, et al. The relationship between aortic wall distensibility and rupture of infrarenal abdominal aortic aneurysm. *Journal of vascular surgery*. 2003;37(1):112-7.
- 96) Hoegh A, Lindholt JS. Basic science review. Vascular distensibility as a predictive tool in the management of small asymptomatic abdominal aortic aneurysms. *Vascular and endovascular surgery*. 2009;43(4):333-8.
- 97) Wilson K, Bradbury A, Whyman M, Hoskins P, Lee A, Fowkes G, et al. Relationship between abdominal aortic aneurysm wall compliance and clinical outcome: a preliminary analysis. *European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 1998;15(6):472-7.
- 98) Wilson KA, Lindholt JS, Hoskins PR, Heickendorff L, Vammen S, Bradbury AW. The relationship between abdominal aortic aneurysm distensibility and serum markers of elastin and collagen metabolism. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2001;21(2):175-8.
- 99) Vorp DA, Lee PC, Wang DH. Association of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm with local hypoxia and wall weakening. *J Vasc Surg* 2001; 34:291-99.
- 100) Wilson JS, Virag L, Di Achille P, Karsaj I, Humphrey JD. Biochemomechanics of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysms. *J Biomech Eng*. 2013;135(2):021011.

- 101) Sladojevic M, Stanojevic Z, Koncar I, et al. Magnetic resonance imaging assessment of proteolytic enzyme concentrations and biologic properties of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2020;72(3):1025-1034.
- 102) Gloviczki P, Pairolero PC, Musca P Jr et al: Ruptured abdominal aortic aneurysms: Repair should not be denied. *J Vasc Surg* 1992; 15:851.
- 103) Azhar B, Patel SR, Holt PJ, Hinchliffe RJ, Thompson MM, Karthikesalingam A. Misdiagnosis of ruptured abdominal aortic aneurysm: systematic review and meta-analysis. *J Endovasc Ther* 2014;21:568-75.
- 104) Markovic M. Ruptura aneurizme abdominalne aorte. U Davidovic L: *Hirurgija aorte, Zavod za izdavanje udžbenika* 2015; I:246-261.
- 105) Crawford ES: Ruptured abdominal aortic aneurysm [editorial]. *J Vasc Surg* 1991; 13:348-350.
- 106) Roberts K, Revell M, Youssef H, et al. Hypotensive resuscitation in patients with ruptured abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31:339-344.
- 107) Gloviczki P. Ruptured abdominal aortic aneurysms. In Rutherford RB: *Vascular Surgery*, Saunders 1995; II: 1061.
- 108) Rose J, Civil I, Koelmeyer T, et al: Ruptured abdominal aortic aneurysms: clinical presentation in Auckland 1993-1997. *Aust N Z J Surg* 2001; 71:341-344.
- 109) Akkersdijk GJ, van Bockel JH: Ruptured abdominal aortic aneurysm: initial misdiagnosis and the effect on treatment. *Eur J Surg* 1998; 164:29-34.
- 110) Bown MJ, Sutton AJ, Bell PR, Sayers RD. A meta-analysis of 50 years of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg* 2002;89:714-30.
- 111) Mani K, Venermo M, Beiles B, Menyhei G, Altreuhter M, Loftus I, Björk M. Regional differences in case mix and perioperative outcome after elective abdominal aortic aneurysm repair in the vasculature.
- 112) Veith FJ, Lachat M, Mayer D, Malina M, Holst J, Mehta M, et al. RAAA Investigators. Collected world and single center experience with endovascular treatment of ruptured abdominal aortic aneurysms. *Ann Surg* 2009;250:818-24.
- 113) Reimerink JJ, Hoornweg LL, Vahl AC, Wisselink W, van den Broek TA, Legemate DA, et al. Amsterdam Acute Aneurysm Trial Collaborators. Endovascular repair versus open repair of

ruptured abdominal aortic aneurysms: a multicenter randomized controlled trial. *Ann Surg* 2013;258:248-56.

114) IMPROVE trial investigators, Powell JT, Sweeting MJ, Thompson MM, Ashleigh R, Bell R, et al. Endovascular or open repair strategy for ruptured abdominal aortic aneurysm: 30 day outcomes from IMPROVE randomized trial. *BMJ* 2014;348:7661.

115) Desgranges P, Kobeiter H, Katsahian S, Bouffi M, Gouny P, Favre JP, et al. Editor's Choice - ECAR (Endovasculaire ou Chirurgie dans les Anevrysmes aorto-iliaques Rompus): A French Randomized Controlled Trial of Endovascular Versus Open Surgical Repair of Ruptured Aorto-iliac Aneurysms. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2015;50(3):303-10.

116) Mehta M. Endovascular aneurysm repair for ruptured abdominal aortic aneurysm: The Albany Vascular Group approach. *J Vasc Surg* 2010; 52:1706-12.

117) Eefting D, Ultee KH, Von Meijenfildt GC, et al. Ruptured AAA: state of the art management. *J Cardiovasc Surg* 2013; 54(1 Suppl 1):47-53.

118) Park BD, Azefor N, Huang CC, Ricotta JJ. Trends in treatment of ruptured abdominal aortic aneurysm: impact of endovascular repair and implications for future care. *J Am Coll Surg*. 2013 Apr;216(4):745-54; discussion 754-5.

119) Holt PJ, Karthikesalingam A, Poloniecki JD, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Thompson MM. Propensity scored analysis of outcomes after ruptured abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2010 Apr;97(4):496-503.

120) Reimerink JJ1, van der Laan MJ, Koelemay MJ, Balm R, Legemate DA. Systematic review and meta-analysis of population-based mortality from ruptured abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2013 Oct;100(11):1405-13.

121) Samy AK, Murray G, MacBain G. Glasgow aneurysm score. *Cardiovasc Surg* 1994;2:41-4.

122) Hardman DT, Fisher CM, Patel MI, Neale M, Chambers J, Lane R, et al. Ruptured abdominal aortic aneurysms: who should be offered surgery? *J Vasc Surg* 1996;23:123-9.

123) Chen JC, Hildebrand HD, Salvian AJ, Taylor DC, Strandberg S, Myckatyn TM, et al. Predictors of death in nonruptured and ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1996;24: 614-20; discussion: 621-3.

124) Tambyraja A, Murie J, Chalmers R. Predictors of outcome after abdominal aortic

aneurysm rupture: Edinburgh Ruptured Aneurysm Score. *World J Surg* 2007;31:2243-7.

125) Robinson W, Schanzer A, Li Y, Goodney P, Nolan B, Eslami M, et al. Derivation and validation of a practical risk score for prediction of mortality after open repair of ruptured abdominal aortic aneurysms in a U.S. regional cohort and comparison to existing scoring systems. *J Vasc Surg* 2013;57:354-61.

126) Wise E, Hocking K, Brophy C. Prediction of in-hospital mortality after ruptured abdominal aortic aneurysm repair using an artificial neural network. *J Vasc Surg* 2015;62:8-15.

127) Garland BT, Danaher PJ, Desikan S, Tran NT, Quiroga E, Singh N, Starnes BW. Preoperative risk score for the prediction of mortality after repair of ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2018;68(4):991-997.

128) Von Meijenfildt Gc, Van der Laan MJ, Zeebregts CJ, Balm R, Verhagen HJ. Risk assessment and risk scores in the management of aortic aneurysms. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2016;57:162-71.

129) Biancari F, Leo E, Ylönen K, et al. Value of the Glasgow Aneurysm Score in predicting the immediate and long-term outcome after elective open repair of infrarenal abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2003; 90: 838–44.

130) Acosta S, Ogren M, Bergqvist D, Lindblad B, Dencker M, Zdanowski Z. The Hardman index in patients operated on for ruptured abdominal aortic aneurysm: A systematic review. *J Vasc Surg*. 2006 Nov;44(5):949-54.

131) Austin PC, Steyerberg EW. Events per variable (EPV) and the relative performance of different strategies for estimating the out-of-sample validity of logistic regression models. *Stat Methods Med Res*. 2017;26(2):796–808.

132) DeLong, E.R., DeLong, D.M. and Clarke-Pearson, D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: A nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44:837–45.

133) Lieberg J, Pruks LL, Kals M, Paapstel K, Aavik A, Kals J. Mortality after Elective and Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm Surgical Repair: 12-Year Single-Center Experience of Estonia. *Scand J Surg*. 2018; 107(2):152-157.

134) Verhoeven EL, Kapma MR, Groen H, Tielliu IF, Zeebregts CJ, Bekkema F et al. Mortality of Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm Treated with Open or Endovascular Repair. *J*

Vasc Surg. 2008; 48(6):1396-1400.

135) Kniemeyer HW, Kessler T, Reber PU, Ris HB, Hakki H, Widmer MK. Treatment of ruptured abdominal aortic aneurysm, a permanent challenge or a waste of resources? Prediction of outcome using a multi-organ-dysfunction score. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000; 19(2):190-196.

136) Laine MT, Laukontaus SJ, Sund R, Aho PS, Kantonen I, Albäck A et al. A Population-Based Study of Abdominal Aortic Aneurysm Treatment in Finland 2000 to 2014. *Circulation.* 2017; 136:1726-1734.

137) Cho JS, Kim JY, Rhee RY, Gupta N, Marone LK, Dillavou ED et al. Contemporary Results of Open Repair of Ruptured Abdominal Aortoiliac Aneurysms: Effect of Surgeon Volume on Mortality. *J Vasc Surg.* 2008; 48(1):10-17.

138) Noel AA, Gloviczki P, Cherry Jr KJ, Bower TC, Panneton JM, Mozes GI et al. Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms: The Excessive Mortality Rate of Conventional Repair. *J Vasc Surg.* 2001; 34(1):41-46.

139) Luebke T, Brunkwall J. Risk-Adjusted Meta-analysis of 30-Day Mortality of Endovascular Versus Open Repair for Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms. *Ann Vasc Surg.* 2015; 29(4):845-863.

140) Davidovic L, Markovic M, Ilic N, Dragas M, Koncar I, Banzic I. Nonoperative approach for ruptured abdominal aortic aneurysm: Still an option in the 21st century? *J Am Coll Surg* 2013; 217:376-377.

141) Shahidi S, Schroeder TV, Carstensen M, Sillesen H. Outcome and survival of patients aged 75 years and older compared to younger patients after ruptured abdominal aortic aneurysm repair: do the results justify the effort? *Ann Vasc Surg.* 2009 Jul-Aug;23(4):469-77.

142) Alexander S, Bosch JL, Hendriks JM, Visser JJ, Van Sambeek MR. The 30-day mortality of ruptured abdominal aortic aneurysms: influence of gender, age, diameter and comorbidities. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2008 Oct;49(5):633-7.

143) Rodolphe Durieux, Marie-Julie Lardinois, Adelin Albert, Jean-Olivier Defraigne, Natzi Sakalihasan. Outcomes and Predictors of Mortality in a Belgian Population of Patients Admitted with Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm and Treated by Open Repair in the Contemporary Era. *Ann Vasc Surg* 2022 Jan;78:197-208.

- 144) Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J et al., editors. Harrison's Principles of Internal Medicine: Disorders of the Cardiovascular System. Volume 2. 20th edition. New York. McGraw-Hill Education; 2018.
- 145) Samy AK, Murray G, MacBain G. Prospective evaluation of the Glasgow Aneurysm Score. *J Coll Surg Edinb* 1996;41:105-7.
- 146) Korhonen SJ, Ylönen K, Biancari F, Heikkinen M, Salenius JP, Lepäntalo M, Finnvasc Study Group. Glasgow Aneurysm Score as a predictor of immediate outcome after surgery for ruptured abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2004;91:1449-52.
- 147) Tambyraja AL, Fraser SC, Murie JA, Chalmers RT. Validity of the Glasgow Aneurysm Score and the Hardman Index in predicting outcome after ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg* 2005;92:570-3.
- 148) Van Beek SC, Reimerink JJ, Vahl AC, Wisselink W, Peters RJ, Legemate DA et al. Amsterdam Acute Aneurysm Trial Collaborators. External validation of models predicting survival after ruptured abdominal aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;49:10-16.
- 149) Cornelis G Vos, Jean-Paul P M de Vries, Debora A B Werson, Eric P A van Dongen, Michiel A Schreve, Çağdaş Ünlü. Comparison of five different aneurysm scoring systems to predict mortality in ruptured abdominal aortic aneurysm patients. *J Vasc Surg* 2016 Dec;64(6):1609-1616.
- 150) Oyague KS, Mubarak OA, Nowak LR, Gainer JG, Rehring TF, O'Brien MM, et al. Endovascular repair of ruptured and symptomatic abdominal aortic aneurysms using a structured protocol in a community teaching hospital. *Ann Vasc Surg* 2015;29:76-83.
- 151) Mayer D, Aeschbacher S, Pfammatter T. Complete replacement of open repair for ruptured abdominal aortic aneurysms by endovascular aneurysm repair. A two-center 14-year experience. *J Vasc Surg* 2013;57:1172-1172.
- 152) McPhee J, Eslami MH, Arous EJ, Messina LM, Schanzer A. Endovascular treatment of ruptured abdominal aortic aneurysms in the United States (2001-2006): a significant survival benefit over open repair is independently associated with increased institutional volume. *J Vasc Surg* 2009;49:817-26.
- 153) Tang, T., Lindop, M., Munday, I., Quick, C.R., Gaunt, M.E., Varty, K. A cost analysis of surgery for ruptured abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003, 26, 299–302.

Biografija autora

Ivan Tomić rođen je 17.05.1985. godine u Beogradu. Završio je Osnovu školu „Sveti Sava“ 2000. godine i XIV beogradsku gimnaziju 2004. godine sa odličnim uspehom. Upisao je Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu 2004. godine. Diplomirao na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 15.07.2010. godine sa prosečnom ocenom 9.50. Tokom studiranja, u periodu od 2006. do 2010. godine učestvovao je u nastavi kao redovni demonstrator na predmetu Fiziologija. Takođe, za vreme studiranja bio je predsednik Centra za stručni i naučno-istraživački rad studenata, član izdavačkog saveta časopisa “Medicinski podmladak”, član studentkog parlamenta i u dva mandata delegat studenata u Savetu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Nagrađen je 2009. godine povodom Dana Univerziteta u Beogradu za najbolji studentski naučno-istraživački rad u oblasti biomedicinskih nauka (za rad "Morfološke i funkcionalne karakteristike hipofizno-tiroidne osovine posle centralne primene grelina").

Upisao poslediplomske specijalističke akademske studije iz Vaskularne hirurgije sa angiologijom na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2010. godine, a diplomirao i stekao zvanje specijalista doktor medicine 2013. godine (Naslov završnog rada: “Značaj kliničkih, laboratorijskih i hirurških parametara za rano preživljavanje pacijenata operisanih zbog rupture aneurizme abdominalne aorte”), pod mentorstvom doc. dr Miroslava Markovića.

Od januara 2010. godine radi u Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije kao volonter, a zaposlen je od septembra 2011. godine. Specijalizaciju iz Vaskularne hirurgije započeo je 2014. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, a specijalistički ispit je položio u aprilu 2019. godine sa odličnom ocenom.

U junu 2020. godine izabran je u zvanje kliničkog asistenta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu na predmetu hirurgija sa anesteziologijom.

Boravio na studijskoj edukaciji u okviru specijalizacije iz Vaskularne hirurgije 2018. u bolnici *San Raffaele, Univerziteta Vita Salute* u Milanu (Italija), pod mentorstvom prof. dr Roberta Chiesa-e, sa specifičnim interesovanjem za otvorenu hirurgiju aneurizmi torakoabdominalne aorte.

Do sada je kao autor/koautor publikovao 22 naučna rada u bazi Pubmed, jedno poglavlje inostranom udžbeniku i 26 izvoda u zbornicima sa međunarodnih i nacionalnih skupova.

Прилог 1

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Иван Томић

Број индекса PX-04/13

Изјављујем

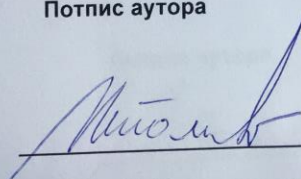
да је докторска дисертација под насловом

Идентификација и процена утицаја преоперативних предиктора морталитета у оквиру формулације и валидације статистичког модела за предвиђање исхода лечења код пацијената оперисаних због руптуре анеуризме абдоминалне аорте

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

У Београду, 27.06.2022.

Потпис аутора



Прилог 2

**Изјава о истоветности штампане и електронске
верзије докторског рада**

Име и презиме аутора Иван Томић

Број индекса PX-04/13

Студијски програм Докторске академске студије, модул Реконструктивна
хирургија

Наслов рада Идентификација и процена утицаја преоперативних предиктора
морталитета у оквиру формулације и валидације статистичког
модела за предвиђање исхода лечења код пацијената оперисаних
због руптуре анеуризме абдоминалне аорте

Ментор Проф. др Мирослав Марковић

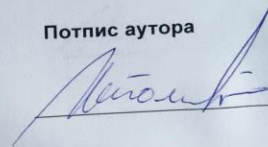
Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањена у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

У Београду, 27.06.2022.

Потпис аутора



Прилог 3

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Идентификација и процена утицаја преоперативних предиктора mortalитета у

оквиру формулације и валидације статистичког модела за предвиђање исхода

лечења код пацијената оперисаних због руптуре анеуризме абдоминалне аорте

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

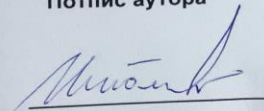
Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

У Београду, 27.08.2022.

Потпис аутора



1. **Ауторство.** Дозвољава те умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољава те умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољава те умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољава те умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољава те умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољава те умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.