



Rani inflamatorni odgovor organizma posle elektivne rekonstrukcije aneurizme abdominalne aorte: komparacija endovaskularne i klasične, otvorene rekonstrukcije

Early inflammatory response following elective abdominal aortic aneurysm repair: a comparison between endovascular procedure and conventional, open surgery

Ivan Marjanović*, Miodrag Jevtić†, Sidor Mišović*, Danilo Vojvodić‡, Uroš Zoranović*, Siniša Rusović§, Momir Šarac*, Ivan Stanojević‡

Vojnomedicinska akademija, *Klinika za vaskularnu hirurgiju, †Uprava, ‡Institut za medicinska istraživanja, §Institut za radiologiju, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Aneurizma abdominalne aorte (AAA) predstavlja patološko proširenje infrarenalnog dela aorte za više od 50% njenog lumena. Jedini vid lečenja AAA je hirurška rekonstrukcija obolelog segmenta. Sve do kraja XX veka, hirurška rekonstrukcija podrazumevala je otvorenu, klasičnu rekonstrukciju (OR) AAA koja je bila praćena značajnim morbiditetom i mortalitetom operisanog bolesnika. Razvoj endovaskularne rekonstrukcije (EVAR) AAA, naročito u poslednjoj dekadi, pružio je još jednu mogućnost hirurške rekonstrukcije, pri čemu preliminarni rezultati svetskih studija pokazuju da su komplikacije ove procedure, kao i morbiditet i mortalitet bolesnika značajnije niži nego tokom OR AAA. Cilj rada bio je da se iznesu rezultati komparativne kliničke prospektivne studije ispitivanja ranog inflamatornog odgovora organizma nakon rekonstrukcije AAA EVAR i OR hirurškom tehnikom. **Metode.** Komparativna klinička prospektivna studija obuhvatila je 39 bolesnika podeljenih u dve grupe koji su elektivno operisani zbog AAA u periodu od decembra 2008. do februara 2010. Prvu grupu sačinjavao je 21 (54%) bolesnik, starosti od 58 do 87 (prosečno 74,3) godina kod kojih je učinjena EVAR procedura *excluder* stent graftom. Drugu grupu činilo je 18 (46%) bolesnika, starosti od 49 do 82 (prosečno 66,8) godine koji su operisani OR tehnikom. Svi operisani iz obe grupe imali su AAA prečnika većeg od 50 mm. Studijom nisu bili obuhvaćeni bolesnici koji su operisani kao hitni slučajevi, zbog rupture ili sa simptomatskom AAA (preteća ruptura). Analizirani su klinički, biohemijski i inflamatorni parametri reakcije organizma u neposrednom postoperativnom periodu (broj leukocita, trombocita, nivo cirkulišućih citokina:

interleukina (IL)-2, IL-4, IL-6 i IL-10 u serumu). Parametri su praćeni nultog, prvog, drugog, trećeg i sedmog postoperativnog dana. Studiju je odobrio Etički komitet Vojnomedicinske akademije. **Rezultati.** Ustanovljeno je statistički značajno kraće trajanje operacije u EVAR grupi (prosečno 90 min) u odnosu na OR grupu (prosečno 136 min). Takođe, pokazan je statistički značajno manji gubitak krvi kod bolesnika operisanih EVAR tehnikom (prosečno 60 mL) u odnosu na bolesnike operisane OR tehnikom (prosečno 495 mL), i kraća postoperativna hospitalizacija bolesnika u EVAR grupi (prosečno 4 dana) u odnosu na OR grupu (prosečno 8 dana). U OR grupi otkriven je statistički značajan porast broja leukocita i statistički značajan pad broja trombocita u poređenju sa EVAR grupom u svim ispitivanim terminima. Značajno povećanje koncentracije IL-2 u OR grupi, a koncentracije IL-6 u EVAR grupi, utvrđeno je 24 h nakon operacije, dok je drugog postoperativnog dana utvrđen značajan pad IL-6 u EVAR grupi. Koncentracija IL-4 u OR grupi značajno se povećavala od trećeg postoperativnog dana u poređenju sa EVAR grupom. Nije utvrđena značajna razlika među grupama u koncentraciji IL-10. **Zaključak.** Primena EVAR tehnike predstavlja bezbedniju i za bolesnika manje invazivnu i manje traumatsku proceduru u poređenju sa OR AAA. Nakon EVAR dolazi do manje inflamatorne reakcije organizma u ranom postoperativnom periodu u poređenju sa OR AAA, samim tim i manje mogućnosti za nastanak sistemskog inflamatornog odgovora.

Ključne reči:

zapaljenje, medijatori; postoperativni period; hirurgija, vaskularna, procedure; aorta, aneurizma; endoskopija.

Abstract

Background/Aim. Abdominal aorta aneurysm (AAA) represents a pathological enlargement of infrarenal portion of aorta for over 50% of its lumen. The only treatment of AAA

is a surgical reconstruction of the affected segment. Until the late XX century, surgical reconstruction implied explicit, open repair (OR) of AAA, which was accompanied by a significant morbidity and mortality of the treated patients. Development of endovascular repair of (EVAR) AAA, especially in the last

decade, offered another possibility of surgical reconstruction of AAA. The preliminary results of world studies show that complications of such a procedure, as well as morbidity and mortality of patients, are significantly lower than with OR of AAA. The aim of this paper was to present results of comparative clinical prospective study of early inflammatory response after reconstruction of AAA between endovascular and open, conventional surgical technique. **Methods.** A comparative clinical prospective study included 39 patients, electively operated on for AAA within the period of December 2008 – February 2010, divided into two groups. The group I counted 21 (54%) of the patients, 58–87 years old (mean 74.3 years), who had been submitted to EVAR by the use of excluder stent graft. The group II consisted of 18 (46%) of the patients, 49–82 (mean 66.8) years, operated on using OR technique. All of the treated patients in both groups had AAA larger than 50 mm. The study did not include patients who have been treated as urgent cases, due to the rupture or with symptomatic AAA. Clinical, biochemical and inflammatory parameters in early postoperative period were analyzed, in direct postoperative course (number of leucocytes, thrombocytes, serum circulating levels of cytokine - interleukine (IL)-2, IL-4, IL-6 and IL-10). Parameters were monitored on the zero, first, second, third and seventh postoperative days. The study was approved by the Ethics Committee of the Military Medical Academy. **Results.** The study showed a statistically significantly shorter time of treatment in the EVAR group (average 90 min) compared to the OR

group (average 136 min). Also, there was a statistically significantly less blood loss in the patients operated on by the use of EVAR surgery (average 60 mL) as compared to the patients treated with OR technique (average 495 mL), as well as a shorter postoperative hospitalization of patients in the EVAR group (average 4 days) compared to the OR group (average 8 days). The OR group was detected with a statistically significant increase of leucocytes and statistically significant fall of the number of thrombocytes in comparison with the EVAR group in all the investigated terms. A significant concentration rise of IL-2 in the OR group and concentration rise of IL-6 in the EVAR group was shown 24 hours after the procedure, whereas on the second postoperative day there was detected a significant fall of IL-6 in the EVAR group. IL-4 concentration in the OR group was significantly higher as of the third postoperative day in comparison to the EVAR group. There was no significant difference in IL-10 concentration between the groups. **Conclusion.** The EVAR technique is a safer and less invasive and less traumatic procedure for patients than the OR of AAA. Following the EVAR, there are less inflammatory reactions in the early postoperative period compared to the OR and therefore less possibility of the development of systemic inflammatory response syndrome in patients treated.

Key words: inflammation mediators; postoperative period; vascular surgical procedures; aortic aneurysm; endoscopy.

Uvod

Aneurizma abdominalne aorte (AAA) predstavlja patološko proširenje dela aorte u infrarenalnom segmentu za više od 50% njenog normalnog lumena¹. U ovom delu, od odvajanja renalnih arterija, pa sve do račve ilijačnih arterija, normalan transverzalni prečnik aorte je 16–20 mm². Kada dođe do povećanja poprečnog prečnika aorte na 30 mm i više, govorimo o aneurizmatički izmenjenoj abdominalnoj aorti^{3,4}. Najzastupljenija lokalizacija pojave aneurizme na aorti je infrarenalni deo i kod 63% slučajeva aneurizma se javlja na ovom delu aorte⁵. Poslednjih 30 godina incidencija AAA u svetu povećana je za čak 300%, sa tendencijom daljeg rasta. U SAD se svake godine otkrije 32 000 bolesnika sa AAA a smatra se da oko dva miliona bolesnika sa AAA ostane neotkriveno⁶.

Etiološki, AAA predstavlja još uvek nedovoljno razjašnjeno oboljenje. Velike randomizirane svetske studije pokazale su da od AAA više obolevaju pripadnici muškog roda (5 : 1), pušači, dijabetičari, hipertoničari; da postoji familijarna sklonost ka AAA (genetska predispozicija) i da obolevaju osobe sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (HOBP)⁶. Pretpostavlja se da su neposredni uzroci nastanka AAA procesi degeneracije kolagena i elastina u samom zidu aorte, lokalna inflamatorna stanja i ishemija samog zida aorte. Sve to dovodi do slabljenja zida krvnog suda i pojave aneurizme⁷⁻⁹. Proširenje aorte može biti uniformno (celim obimom zida), kada govorimo o fuziformnim aneurizmama, i proširenje samo dela obima zida, kada govorimo o sakular-

nim aneurizmama. Najznačajnija, ujedno i najopasnija komplikacija AAA jeste njena ruptura i ona je u direktnoj korelaciji sa samim prečnikom aorte¹⁰. Podaci iz literature ukazuju na to da kod 50% bolesnika, kod kojih je rupturirala aneurizma, smrt nastupi pre nego što stignu u bolnicu, dok od onih koji budu operisani 50–70% umre tokom ili neposredno nakon same operacije. Po smrtnosti u svetu AAA se nalazi na 13. mestu vodećih uzroka smrti, a na 9. mestu uzroka smrti kod osoba starijih od 65 godina¹¹.

Operativno lečenje jedini je vid lečenja AAA i predstavlja hiruršku rekonstrukciju obolelog segmenta, veštačkom protezom – alograftom. Kod tehnike otvorene rekonstrukcije (OR), klemovanje aorte neposredno ispod račvanja renalnih arterija, tj. distalna ishemija i kasniji reperfuzijski efekat nakon puštanja klema, pokreću sistemski inflamatorni odgovor koji može dovesti do oštećenja endotela i povećane vaskularne propustljivosti. Pridružena hipoksija tkiva dovodi do oslobađanja velike količine slobodnih radikala, za koje se smatra da imaju jednu od glavnih uloga u ishemijsko-reperfuzijskoj povredi organizma koja nastaje tokom OR AAA. Povećana kapilarna permeabilnost dovodi do albuminurije, moguće bubrežne insuficijencije, edema pluća, akutnog plućnog i akutnog srčanog zastoja, što sve može dovesti do razvoja multiorganskog distres sindroma^{12,13}.

Sistemska inflamatorna reakcija, indukovana hirurškom traumom, povezana je sa povećanom koncentracijom citokina, interleukina (IL) kao što su IL-2, IL-4, IL-6 i IL-10, naročito kod komplikovanih operacija rekonstrukcije AAA¹⁴⁻¹⁶. Takođe, otvorena rekonstrukcija AAA izaziva značajan po-

remećaj funkcije i broja trombocita i leukocita kao i faktora koagulacije u neposrednom postoperativnom toku. Trombocitopenija, leukocitoza i hiperkoagulabilnost krvi su u korelaciji sa dužinom trajanja prekida cirkulacije kroz infrarenalni segment aorte, nastao klemovanjem aorte distalno od odvajanja bubrežnih arterija¹⁷.

Uporednom prospektivnom kliničkom studijom izvedenom u periodu od decembra 2008. do februara 2010. godine, analizirali smo kliničke, biohemijske i inflamatorne parametre odgovora organizma na rekonstrukciju AAA u neposrednom postoperativnom periodu kod dve kohortne grupe bolesnika. U prvoj grupi rekonstrukcija AAA učinjena je tehnikom endovaskularne rekonstrukcije (EVAR), a u drugoj primenom OR. Pratili smo dužinu trajanja operativne procedure, dužinu trajanja hospitalizacije, brzinu uspostavljanja pune životne aktivnosti i gubitak krvi kod bolesnika tokom same operacije rekonstrukcije AAA (klinički parametri), broj leukocita i trombocita (biohemijski parametri) i koncentraciju pojedinih citokina u serumu (IL-2, IL-4, IL-6 i IL-10). Svi parametri praćeni su u ranom postoperativnom toku (do sedmog postoperativnog dana), kada se javlja najveći broj komplikacija vezanih za samu operaciju rekonstrukcije AAA. Cilj našeg istraživanja bio je da ispitamo da li odsustvo otvaranja trbušne duplje, klemovanja i opsežne disekcije abdominalne aorte, kao i manipulacije crevima (kojih nema kod EVAR tehnike) smanjuju inflamatorne manifestacije kod operisanih bolesnika.

Metode

Serijski uzorci periferne venske krvi, uz pismenu saglasnost bolesnika, prikupljani su neposredno pred operaciju

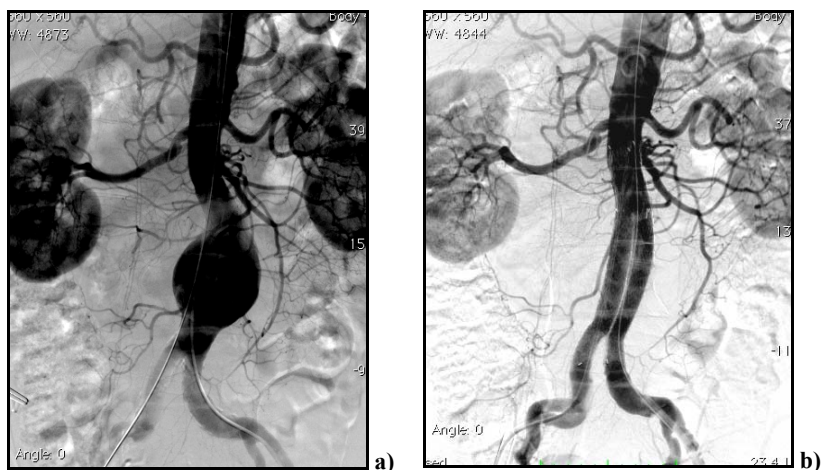
Kliničkom prospektivnom studijom obuhvaćeno je 39 bolesnika koji su elektivno operisani zbog AAA u periodu od decembra 2008. do februara 2010. godine u Klinici za vaskularnu hirurgiju Vojnomedicinske akademije u Beogradu. Kod 18 bolesnika (16 muškog i 2 ženskog pola) učinjena je transperitonealna OR abdominalne aorte (OR grupa), dok je kod 21 bolesnika (19 muškarca i 2 žene) učinjena EVAR procedura (EVAR grupa). Uslovi koje su bolesnici morali da ispune da bi bili obuhvaćeni studijom bili su: infrarenalna AAA prečnika 5 cm ili više i odsustvo kliničkih, radioloških i biohemijskih parametara zapaljenske AAA. Takođe, u studiju su ušli samo oni bolesnici koji nisu operisani kao hitni slučajevi zbog rupture ili preteće rupture (simptomatske AAA).

Sve EVAR procedure učinjene su *excluser* stentgraftom [(politetrafluoretilenski (PTFE) graft sa nitinolskim egzoskeletom – stentovima proizvođač Gore-Tex)].

Odluka o tome koja će se tehnika rekonstrukcije AAA primeniti (EVAR ili OR), donošena je na osnovu morfoloških i anatomske karakteristika same AAA uz poštovanje standarda i preporuka koje je dala Svetska zdravstvena organizacija.

Kod procedure EVAR pristup aneurizmi je transluminalnim putem, preko zajedničkih femoralnih arterija, te se tokom procedure nakon identifikacije renalnih arterija i račve ilijačnih arterija vrši plasiranje stent grafta u infrarenalnu korektnu poziciju. Konačan ishod procedure EVAR je ekskluzija (isključenje) aneurizme iz same cirkulacije, tj. kompletna rekonstrukcija abdominalne aorte. Na slici 1 prikazana je AAA pre i nakon EVAR.

Klasična OR AAA vršena je transperitoneumskim pristupom kroz medijalnu laparotomiju, pri čemu je nakon pro-



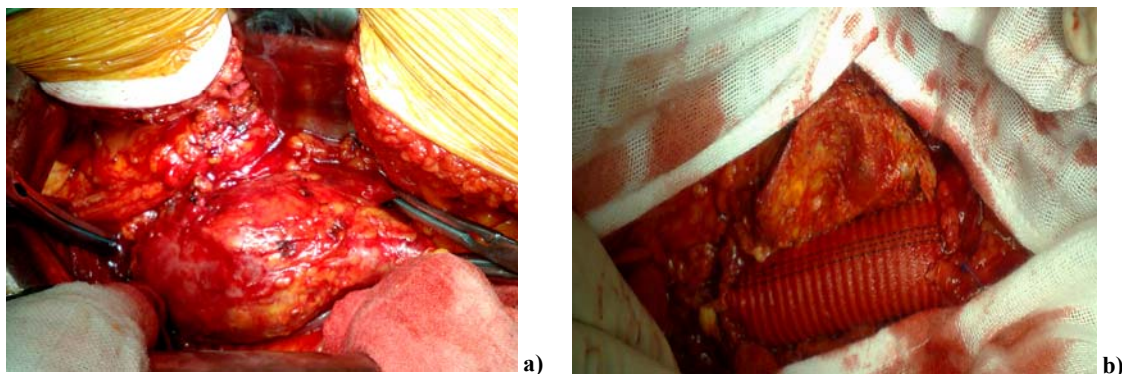
Sl. 1 – Aneurizma abdominalne aorte pre (a) i posle (b) endovaskularne rekonstrukcije

(nultog dana), i postoperativno, prvog, drugog, trećeg i sedmog dana. Iz dela krvi izdvojen je serum koji je zamrznut i uskladišten do vršenja analiza. Ostatak krvi je korišćen za određivanje osnovnog hematološkog profila bolesnika.

Određivanje koncentracije citokina u serumu vršeno je pomoću kompleta *Bender MedSystems BMS 810 Flow cytomix*, Human Th1/Th2 MULTIPLEX seta za detekciju.

ksimalnog i distalnog klemovnja infrarenalne aorte izvršena njena rekonstrukcija iste standardnim dakronskim ili PTFE tubularnim ili bifurkacionim graftom. Na slici 2 prikazan je transperitoneumski pristup AAA, postavljene kleme na vrat aneurizme i obe zajedničke ilijačne arterije.

Dobijeni rezultati analizirani su na nivou deskriptivne statistike merama centralne tendencije (aritmetička sredina i



Sl. 2 – Aneurizma abdominalne aorte pre (a) i posle (b) otvorene rekonstrukcije

medijana) i merama varijabiliteta (standardna devijacija i standardna greška). Na nivou inferencijalne statistike, značajnost hipoteza istraživanja testirana je χ^2 testom, t -testom, Fišerovim i Mann Whitney U -testom. Linearni Pearson χ^2 i neparametarski Spearman-ov koeficijent korelacije korišćeni su za testiranje povezanosti. Takođe, korišćene su i analiza varijansnog količnika za ponovljena merenja i Fridmanova dvosmerna varijansa sa rangovima u dizajnu ponovljenih merenja. Za statističku analizu svih podataka korišćen je statistički programski paket SPSS za *Windows* softver.

Vrednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom.

Rezultati

Nije bilo statistički značajne razlike u godinama starosti, niti polnoj pripadnosti među bolesnicima obe grupe. Rezultati su prikazani u tabeli 1.

Primenom *American Society of Anesthesiologists* (ASA) klasifikacije pratećih komorbidnih preoperativnih

stanja bolesnika obuhvaćenih studijom i analizom njihove zastupljenosti unutar ispitivanih grupa pokazali smo da postoji statistički značajna razlika između grupa EVAR i OR. Bolesnici u grupi EVAR imali su veći broj pridruženih oboljenja koja otežavaju hiruršku rekonstrukciju AAA. Najveći broj operisanih u grupi EVAR prema ASA klasifikaciji pripadao je ASA IV, dok je najveći broj operisanih u grupi OR pripadao ASA II klasifikaciji (tabela 1).

Najčešća prateća oboljenja kod ispitanika u obe grupe bila su okluzivna koronarna bolest, dijabetes, hronična miokardiopatija, hronična opstruktivna bolest pluća i hronična bubrežna insuficijencija.

Svi bolesnici obuhvaćeni studijom operisani su u opštoj, endotrahealnoj anesteziji i imali su multislajnsnom skenerskom angiografijom dijagnostikovanu AAA, najmanjeg prečnika 50 mm ili veću (tabela 2). Nije bilo statistički značajne razlike u veličini AAA između EVAR i OR grupa bolesnika ($p = 0,883$, Man Whitney U -test). Tokom studije nije bilo mortaliteta bolesnika ni u EVAR, ni u OR grupi.

Tabela 1
Karakteristike bolesnika podvrgnutih endovaskularnoj (EVAR) i otvorenoj rekonstrukciji (OR) aneurizme abdominalne aorte

Karakteristike bolesnika	Tip operacije		Ukupno (n = 39)
	EVAR (n = 21)	OR (n = 18)	
Godine života, $\bar{x} \pm SD$ (min–max)	74,3 \pm 8,5 (58 – 87)	66,8 \pm 8,3 (49–82)	70,8 \pm 9,1 (49–87)
Pol, n (%)			
muški	19 (90,5)	16 (88,9)	35 (89,7)
ženski	2 (9,5)	2 (11,1)	4 (10,3)
ASA klasifikacija, n (%)			
II	5 (23,8)	13 (72,2)	18 (46,1)
III	6 (28,6)	3 (16,7)	9 (23,1)
IV	10 (47,6)	2 (11,1)	12 (30,8)

ASA – *American Society of Anesthesiologists*

Tabela 2
Distribucija bolesnika podvrgnutih endovaskularnoj (EVAR) i otvorenoj rekonstrukciji (OR) aneurizme abdominalne aorte (AAA) u zavisnosti od njenog prečnika

Prečnik AAA (cm)	Tip operacije		Ukupno, n (%)
	EVAR, n (%)	OR, n (%)	
5–6	6 (28,6)	6 (33,3)	12 (30,8)
6,1–7	8 (38,1)	5 (27,8)	13 (33,3)
7,1–8	3 (14,3)	2 (11,1)	5 (12,8)
više od 8	4 (19,0)	5 (27,8)	9 (23,1)
Svega	21 (100,0)	18 (100,0)	39 (100,0)

Analizom dužine trajanja operacije pokazana je visoko statistički značajna razlika između grupa EVAR i OR ($p < 0,001$). Otvorena rekonstrukcija AAA trajala je značajno duže (tabela 3).

Tabela 3
Dužina trajanja rekonstrukcije aneurizme abdominalne aorte

Tip operacije	Trajanje operacije (min)	
	$\bar{x} \pm \text{SD}$ (min – max)	
EVAR (n = 21)	90,00 \pm 37,88 (50–210)	
OR (n = 18)	136,39 \pm 37,41 (75–225)	
Ukupno (n = 39)	111,41 \pm 43,93 (50–225)	

EVAR – endovaskularna rekonstrukcija; OR – otvorena rekonstrukcija

Kod bolesnika koji su pripadali grupi EVAR detektovan je značajno manji gubitak krvi tokom operacije (0–1 260 mL, prosečno 60 mL) u poređenju sa bolesnicima u grupi OR (0–1 280 mL, prosečno 495 mL). Supstitucija krvi intraoperativno statistički značajno češće ($p < 0,001$) primenjena je kod bolesnika grupe OR. Kod ove grupe supstitucija krvlju bila je značajno češća ($p < 0,05$) i u neposrednom postoperativnom toku (tabela 4).

Broj dana postoperativne hospitalizacije bolesnika grupe OR bio je statistički značajno veći ($p < 0,001$) u poređenju sa grupom EVAR. U grupi EVAR prosečan broj dana bio je 4 (2–7 dana), dok je a u grupi OR prosečan broj dana postoperativne hospitalizacije iznosio 8 (6–14 dana).

Promene broja leukocita i trombocita unutar grupa OR i EVAR prikazane su na slici 3. U grupi OR pokazan je statis-

tički značajan porast ($p < 0,001$) broja leukocita i statistički značajan pad broja trombocita ($p < 0,001$) u poređenju sa grupom EVAR u svim ispitivanim terminima.

Ispitivanjima koncentracije IL-2, IL-4, IL-6 i IL-10 u serumu bolesnika u testiranim grupama dobijeni su sledeći rezultati: u grupi EVAR nije nađena promena u koncentraciji IL-2 u odnosu na preoperativni nivo. U grupi OR zabeleženo je statistički visokoznačajno povećanje IL-2 prvog postoperativnog dana ($p < 0,001$) (slika 4a).

Nije pokazana značajna razlika u nivoima IL-10 između ispitivanih grupa EVAR i OR. U odnosu na preoperativne vrednosti ovog citokina, nađen je rast produkcije u prvom danu i linearni pad od prvog do trećeg dana (slika 4b).

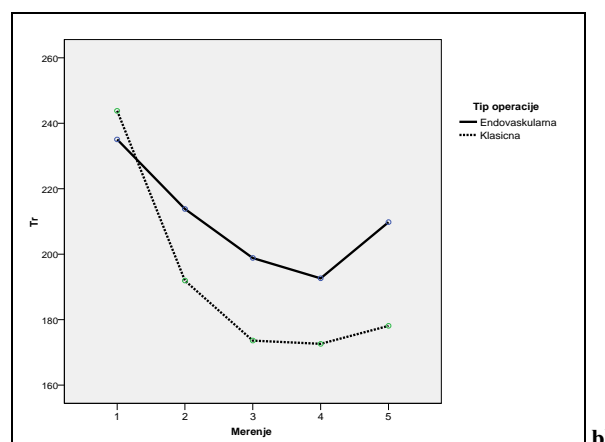
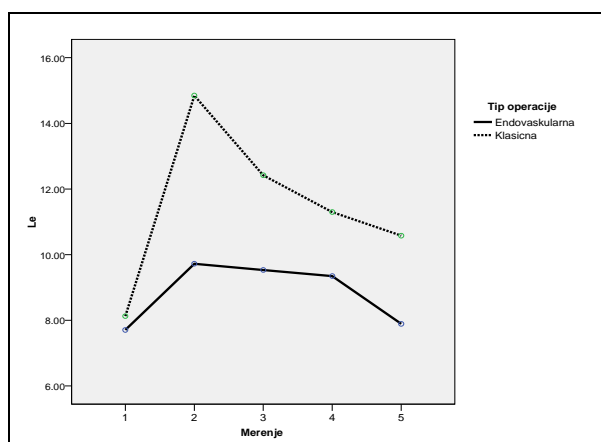
Prvog postoperativnog dana nađen je statistički značajan porast koncentracije IL-6 kod bolesnika grupe EVAR. Nasuprot tome, drugog postoperativnog dana zabeležen je značajan pad nivoa IL-6 kod bolesnika u grupi EVAR i njegovo vraćanje na preoperativne vrednosti, u poređenju sa bolesnicima grupe OR kod kojih je došlo do normalizacije vrednosti IL-6 tek sedmog postoperativnog dana (slika 4c).

Nivoi IL-4 u plazmi bolesnika ispitivanih grupa prikazani su na slici 4d. U odnosu na preoperativne vrednosti, zabeleženo je povećanje koncentracije cirkulišućeg IL-4 kod bolesnika obe ispitivane grupe u prva 24 h. Poređenjem nivoa ovog citokina među grupama pokazan je porast koncentracije IL-4 u grupi OR od trećeg do sedmog dana nakon intervencije i statistički značajno povećanje proizvodnje u poređenju sa grupom EVAR.

Tabela 4
Supstitucija krvi bolesnika tokom operacije i u neposrednom postoperativnom toku

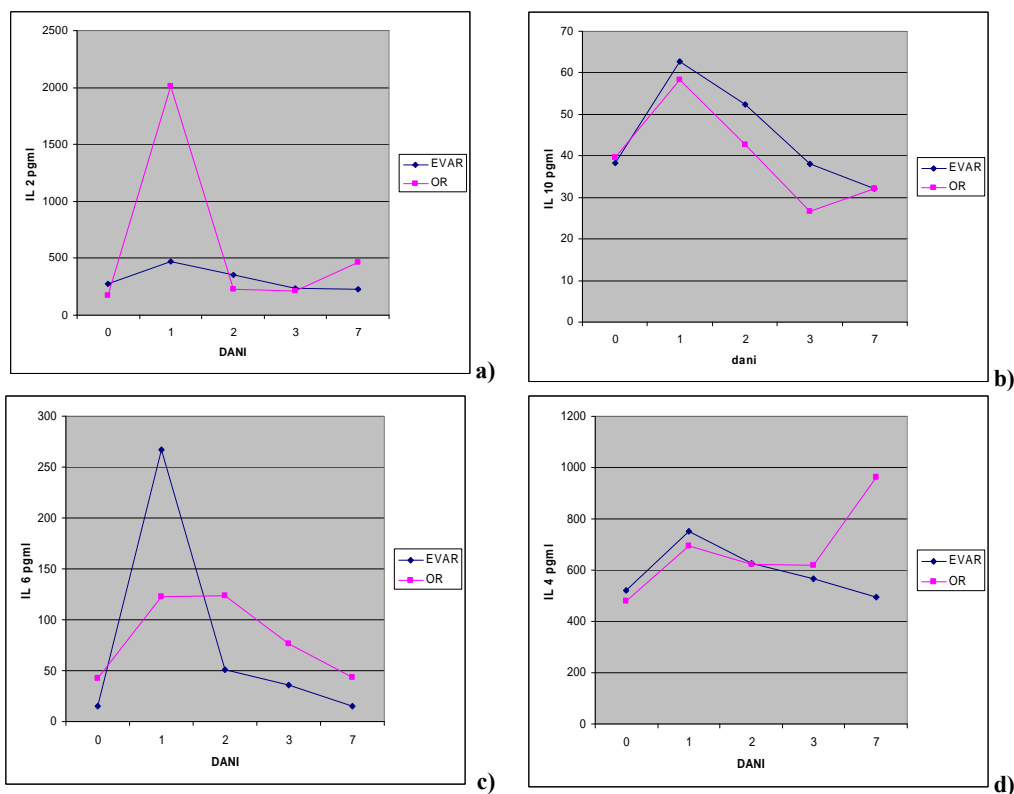
Tip operacije	Nadoknada krvi, n (%)					
	pre operacije		ukupno	posle operacije		ukupno
	ne	da		ne	da	
EVAR	20 (95,2)	1 (4,8)	21 (100,0)	20 (95,2)	1 (4,8)	21 (100,0)
OR	12 (66,7)	6 (33,3)	18 (100,0)	12 (66,7)	6 (33,3)	18 (100,0)
Svega	32 (82,1)	7 (17,9)	39 (100,0)	32 (82,1)	7 (17,9)	39 (100,0)

EVAR – endovaskularna rekonstrukcija; OR – otvorena rekonstrukcija



Sl. 3 – Promene u broju leukocita (Le) i trombocita (Tr) kod bolesnika podvrgnutih endovaskularnoj i klasičnoj rekonstrukciji aneurizme abdominalne aorte

a) Le ($\times 10^{12}/L$); b) Tr ($\times 10^9/L$)



Sl. 4 – Dinamika produkcije pojedinih citokina kod bolesnika podvrgnutih endovaskularnoj (EVAR) i otvorenoj rekonstrukciji (OR) aneurizme abdominalne aorte
a) IL-2; b) IL-10; c) IL-6 i d) IL-4

Diskusija

Cilj naše studije bio je ispitivanje inflamatornog odgovora bolesnika na elektivnu rekonstrukciju AAA u neposrednom postoperativnom toku. Analizirali smo uticaj hirurških tehnika EVAR i OR na neke od parametara inflamacije (broj leukocita, trombocita i nivoe cirkulišućih citokina IL-2, IL-4, IL-6 i IL-10). Veliki broj svetskih studija bavio se procenom invazivnosti i traume koje kod bolesnika indukuju OR i EVAR AAA. Najčešće su ispitivani parametri sistemskog inflamatornog odgovora organizma¹⁸. Nalazi većine autora ukazivali su na izraženiji inflamatorni odgovor, meren proizvodnjom proinflatornih citokina, nakon primene OR AAA¹⁹.

Trauma izazvana obimnim hirurškim intervencijama može da dovede do pokretanja različitih procesa u organizmu, kao što su aktivacija komplementa, aktivacija koagulacione kaskade, aktivacija fibrinolitičke i kalikreinske kaskade, aktivacija leukocita, oslobađanje proteaza, slobodnih radikala i proizvodnju citokina²⁰. Svi ovi faktori mogu da utiču na nastanak i razvoj inflamacije.

Citokini su veoma važni solubilni faktori uključeni u međućelijsku interakciju tokom imunskih i inflamatornih procesa i imaju veliki uticaj na amplitudu i dužinu trajanja inflamatornog odgovora. Tokom hirurške traume, citokini se oslobađaju iz oštećenog i devitaliziranog tkiva, aktiviraju ćelije imunskog odgovora koje i same počinju da sekretuju citokine²¹.

Citokinski odgovor tokom traume može se podeliti u tri faze²². U prvoj fazi (u prvim satima nakon traume) postoji

lokalna proizvodnja citokina na mestu traume. U drugoj fazi (u prvih 48 h nakon traume) pojedini proizvedeni citokini (IL-2, IL-6, TNF) mogu se detektovati u sistemskoj cirkulaciji. Citokini proizvedeni u prvoj i drugoj fazi deluju protektivno. U trećoj fazi (48 h od traume) proinflatorni cirkulišući citokini, kojih je značajno više nego što je potrebno za protektivno delovanje, mogu indukovati povećanu propustljivost endotela, kapilarno krvarenje, edem i organsku disfunkciju. Sve to može dovesti do razvoja klinički manifestnog sindroma sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS), koji može preći u multiplo organsko otkazivanje (MOF – *Multi Organ Failure*), pri čemu se plućna i bubrežna funkcija prve kompromituju. Sistemski inflamatorni odgovor predstavlja prvi korak u razvoju multiorganskog otkazivanja, a rezultat je aktivacije čitavog niza inflamatornih reakcija koje su podstaknute oslobođenim citokinima²².

Inflamatorni odgovor je kompleksan i multifaktorijalan, i na njega ne utiče samo hirurška trauma, već i anestetici, lekovi, klemovanje aorte, visceralna ishemija i reperfuzija, kao i transfuzije krvi tokom i nakon operacije. Balans između proinflatornih i antiinflatornih citokina u značajnoj meri može da odredi tok nekog oboljenja.

Početna pretpostavka bila je da EVAR sa sobom nosi značajno manje manipulacije i oštećenja tkiva, a samim tim izaziva i manju hiruršku traumu i, sledstveno, manji sistemski inflamatorni odgovor. U pojedinim studijama ova pretpostavka je potvrđena¹⁹. Tako su Galle i sar.²³ istražujući inflamatorni odgovor u neposrednom postoperativnom toku (prvih 7 dana) u studiji izvedenoj na 12 bolesnika (6 operisa-

nih tehnikom EVAR i 6 tehnikom OR), pokazali da kod bolesnika u grupi OR postoji značajniji porast citokina u serumu, pre svega IL-6 i IL-8 u poređenju sa grupom EVAR²³. Na još većem broju bolesnika (23 operisana tehnikom EVAR i 20 operisanih tehnikom OR), Boyle i sar.²⁴ pokazali su statistički značajno povećanje nivoa IL-6 i TNF- α u grupi OR u poređenju sa grupom EVAR u svim ispitivanim terminima (do petog dana). I mi smo našli veće koncentracije IL-6 u grupi OR od drugog do sedmog postoperativnog dana. Utvrdili smo, takođe, značajno veći gubitak krvi i duže trajanje operacije u grupi OR. Ovi nalazi su u saglasnosti sa rezultatima drugih autora da su sistemske koncentracije IL-6 u korelaciji sa dužinom trajanja operacije i neophodnošću supstitucije krvi¹⁹.

Nasuprot ovome, u nekim studijama pokazano je da postoji značajan inflamatorni odgovor organizma nakon rekonstrukcije AAA tehnikom EVAR²⁵, čak da je inflamatorni odgovor, izražen kroz proizvodnju citokina IL-6 i TNF- α , veći nego kod bolesnika operisanih tehnikom OR¹⁶. Norgren i Swartbol¹⁶ otkrili su značajniji porast broja granulocita, telesne temperature i nivoa IL-6 i TNF- α u cirkulaciji bolesnika operisanih tehnikom EVAR u poređenju sa tehnikom OR AAA. Ovi autori pokazali su da je porast nivoa IL-6 značajno veći u grupi EVAR 1 h nakon operacije. Mi smo otkrili značajno veću koncentraciju IL-6 u grupi EVAR nego u grupu OR u prva 24 h postoperativno, nakon čega se koncentracija IL-6 vrlo brzo vratila na preoperativni nivo. Ovakva dinamika proizvodnje IL-6 u saglasnosti je sa ranijim nalazima drugih autora da je pik proizvodnje IL-6 nakon elektivne operacije od 4 h do 48 h postoperativno i da se normalizuje nakon ovog perioda, osim kod bolesnika koji razvijaju komplikacije kod kojih se beleži povećana koncentracija IL-6 i nakon ovog perioda²⁶.

Sistemska inflamatorna reakcija koja se javlja kod endovaskularne rekonstrukcije AAA može se dovesti u vezu sa intraluminalnom manipulacijom u krvnim sudovima (ostavljanjem sajli vodilja, dilatatora i raznih katetera) i aktivacijom endotela koji oslobađa citokine ili muralnog tromba za koji je pokazano da može biti izvor IL-6^{23,25}. Naime, Swartbol i sar.²⁷ u supernatantima trombnih masa izolovanih iz infrarenalne aorte otkrili su visoke koncentracije (oko 3 000 pg/mL) IL-6. Jedna od pretpostavki bila je i da bi inflamatorni odgovor prilikom procedure EVAR mogao biti pokrenut delovanjem kontrastnog radiografskog sredstva. Međutim, ova pretpostavka nije potvrđena²⁸. Rezultati naše studije koji se odnose na broj leukocita i trombocita, kao ćelijske elemente krvi koji indirektno ukazuju na odgovor organizma na traumu, potvrdili su nalaze nekih autora²³. Kod bolesnika u grupi OR otkrili smo značajan porast broja leukocita i pad broja trombocita u poređenju sa grupom EVAR. U skladu sa ovim mogla bi biti i značajno povećana koncentracija IL-2 detektovana u grupi OR prvog postoperativnog dana. Zabeležena dinamika produkcije IL-2 u saglasnosti je

sa poznatim pikom sekrecije ovog citokina od 8 h do 12 h nakon specifične aktivacije T-limfocita. IL-2 je prototip autokrinog faktora rasta T-ćelija koji skoro isključivo proizvode aktivisani T-limfociti. Osim indukcije proliferacije T-limfocita, IL-2 je faktor rasta B-limfocita i NK ćelija i aktivator makrofaga. Takođe, IL-2 stimuliše produkciju drugih citokina od strane T-limfocita. Jedan od citokina na čiju proizvodnju utiče IL-2 je i IL-4²⁹. Mi smo pokazali statistički značajno povećanje proizvodnje IL-4 u grupi OR sedmog postoperativnog dana. Poznato je da IL-4 inhibira aktivaciju makrofaga, suprimira celularni imunski odgovor, inhibira proizvodnju proinflamatornih citokina i antagonizuje njihove efekte³⁰. Navedeno delovanje IL-4 išlo bi u prilog pretpostavci da bi povećana proizvodnja ovog citokina koju smo našli od trećeg do sedmog dana mogla biti posledica težnje organizma da suprimira proinflamatornu reakciju uzrokovanu velikim traumatizmom same OR AAA.

Nasuprot našim očekivanjima, nije pokazana značajna razlika u nivoima IL-10 između ispitivanih grupa EVAR i OR. Porast proizvodnje ovog citokina u obe ispitivane grupe našli smo prvog postoperativnog dana. Taj rezultat je bio u skladu sa poznatom dinamikom sekrecije IL-10 nakon hirurške intervencije i pikom proizvodnje u neposrednom postoperativnom vremenu¹⁹. IL-10 jedan je od ključnih antiinflamatornih citokina koji se otkriva u sistemske cirkulaciji mnogih inflamatornih poremećaja i jedan je od endogenih inhibitora celularnog imunskog odgovora³⁰. Imajući na umu ove činjenice i s obzirom na početnu pretpostavku da dve različite tehnike indukuju različit stepen inflamacije, očekivali smo razliku u proizvodnji IL-10 među ispitivanim grupama OR i EVAR, što se nije desilo. Međutim, dobijeni rezultat ne isključuje mogućnost različite proizvodnje lokalno, na mestu traume.

Zaključak

Preliminarni rezultati kliničke retrospektivne studije inflamatornog odgovora organizma u neposrednom postoperativnom periodu kod bolesnika kod kojih je učinjena elektivna rekonstrukcija AAA podržavaju koncept da je primena tehnike EVAR bezbednija i za bolesnika manje invazivna i manje traumatska procedura, u poređenju sa tehnikom OR, naročito kod visokorizičnih bolesnika. Rezultati ove studije otvaraju polja za buduća istraživanja kojima će moći da se utvrdi preciznija uloga različitih proinflamatornih i antiinflamatornih citokina u oštećenju tkiva tokom hirurške rekonstrukcije AAA i da se pronikne u mehanizme koji se nalaze u osnovi zapaženih inflamatornih dešavanja. Takođe, dobijeni rezultati predstavljaju značajan doprinos u daljem formulisanju mesta i uloge endovaskularne hirurgije u odnosu na klasičnu hirurgiju i podsticaj za dalji razvoj endovaskularne hirurgije kako u Vojnomedicinskoj akademiji, tako i u ostalim medicinskim centrima u Srbiji.

L I T E R A T U R A

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. *J Vasc Surg* 1991; 13(3): 452–8.
2. *O'Rourke MF, Nichols WW.* Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2005; 45(4): 652–8.
3. *Dubost C, Chaubin F.* Aortic aneurysms. Technique – indications – results. 1958. *Ann Chir* 1997; 51(5): 531–6. (French)
4. *Katz DA, Littenberg B, Cronenwett JL.* Management of small abdominal aortic aneurysms. Early surgery vs watchful waiting. *JAMA* 1992; 268(19): 2678–86.
5. *Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Gordon IL, Chute EP, Littooy FN, et al.* Relationship of age, gender, race, and body size to infrarenal aortic diameter. The Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. *J Vasc Surg* 1997; 26(4): 595–601.
6. *Singh K, Banaa KH, Jacobsen BK, Bjork L, Solberg S.* Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study: The Tromsø Study. *Am J Epidemiol* 2001; 154(3): 236–44.
7. *Campa JS, Greenhalgh RM, Powell JT.* Elastin degradation in abdominal aortic aneurysms. *Atherosclerosis* 1987; 65(1–2): 13–21.
8. *Busutil RW, Abou-Zamzam AM, Machleder HI.* Collagenase activity of the human aorta. A comparison of patients with and without abdominal aortic aneurysms. *Arch Surg* 1980; 115(11): 1373–8.
9. *White JV, Haas K, Phillips S, Comerota AJ.* Adventitial elastolysis is a primary event in aneurysm formation. *J Vasc Surg* 1993; 17(2): 371–81.
10. *Bengtsson H, Bergqvist D.* Ruptured abdominal aortic aneurysm: a population-based study. *J Vasc Surg* 1993; 18(1): 74–80.
11. *Lawrence PF, Gazak C, Bhirangi L, Jones B, Bhirangi K, Oderich G, et al.* The epidemiology of surgically repaired aneurysms in the United States. *J Vasc Surg* 1999; 30(4): 632–40.
12. *Khaira HS, Maxwell SR, Thomason H, Thorpe GH, Green MA, Shearman CP.* Antioxidant depletion during aortic aneurysm repair. *Br J Surg* 1996; 83(3): 401–3.
13. *Smith FC, Gosling P, Sanghera K, Green MA, Paterson IS, Shearman CP.* Microproteinuria predicts the severity of systemic effects of reperfusion injury following infrarenal aortic aneurysm surgery. *Ann Vasc Surg* 1994; 8(1): 1–5.
14. *Froon AH, Greve JW, Van der Linden CJ, Buurman WA.* Increased concentrations of cytokines and adhesion molecules in patients after repair of abdominal aortic aneurysm. *Eur J Surg* 1996; 162(4): 287–96.
15. *Swartbol P, Norgren L, Albrechtsson U, Cwikiel W, Jahr J, Jonung T, et al.* Biological responses differ considerably between endovascular and conventional aortic aneurysm surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12(1): 18–25.
16. *Norgren L, Swartbol P.* Biological responses to endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms. *J Endovasc Surg* 1997; 4(2): 169–73.
17. *Bradbury A, Adam D, Garrioch M, Brittenden J, Gillies T, Ruckley CV.* Changes in platelet count, coagulation and fibrinogen associated with elective repair of asymptomatic abdominal aortic aneurysm and aortic reconstruction for occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13(4): 375–80.
18. *Lin E, Calvano SE, Lowry SF.* Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 2000; 127(2): 117–26.
19. *Swartbol P, Truedsson L, Norgren L.* The inflammatory response and its consequence for the clinical outcome following aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21(5): 393–400.
20. *Butler J, Rucker GM, Westaby S.* Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 55(2): 552–9.
21. *Fong Y, Moldaver LL, Shires GT, Lowry SF.* The biologic characteristics of cytokines and their implication in surgical injury. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170(4): 363–78.
22. *Bone RC.* Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996; 24(1): 163–72.
23. *Galle C, De Maertelaer V, Motte S, Zhou L, Stordeur P, Delville JP, et al.* Early inflammatory response after elective abdominal aortic aneurysm repair: a comparison between endovascular procedure and conventional surgery. *J Vasc Surg* 2000; 32(23): 234–46.
24. *Boyle JR, Goodall S, Thompson JP, Bell PR, Thompson MM.* Endovascular AAA repair attenuates the inflammatory and renal responses associated with conventional surgery. *J Endovasc Ther* 2000; 7(5): 359–71.
25. *Morikage N, Esato K, Zenpo N, Fujioka K, Takenaka H.* Is endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms less invasive regarding the biological responses? *Surg Today* 2000; 30(2): 142–6.
26. *Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ.* Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg* 1992; 79(8): 757–60.
27. *Swartbol P, Truedsson L, Norgren L.* Adverse reactions during endovascular treatment of aortic aneurysms may be triggered by interleukin 6 release from the thrombotic content. *J Vasc Surg* 1998; 28(8): 664–8.
28. *Odegard A, Lundbom J, Myhre HO, Hatlinghus S, Bergh K, Waage A, et al.* The inflammatory response following treatment of abdominal aortic aneurysms: a comparison between open surgery and endovascular repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19(5): 536–44.
29. *Bachmann MF, Oxenius A.* Interleukin 2: from immunostimulation to immunoregulation and back again. *EMBO Rep* 2007; 8(12): 1142–8.
30. *Opal SM, DePalo VA.* Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000; 117(4): 1162–72.

Priljubljen 16. VI 2010.
Revidiran 08. XII 2010.
Prihvaćen 21. II 2011.