

PROCJENA VASKULARNOG UPALNOG ODGOVORA KOD ENDOVASKULARNOG LIJEČENJA BOLESNIKA S PERIFERNOM ARTERIJSKOM BOLESTI

Turk, Tajana

Doctoral thesis / Disertacija

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:863935>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-16**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Tajana Turk

PROCJENA VASKULARNOG UPALNOG ODGOVORA KOD
ENDOVASKULARNOG LIJEČENJA BOLESNIKA S
PERIFERNOM ARTERIJSKOM BOLESTI

doktorska disertacija

Osijek, 2017.g.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Tajana Turk

PROCJENA VASKULARNOG UPALNOG ODGOVORA KOD
ENDOVASKULARNOG LIJEČENJA BOLESNIKA S
PERIFERNOM ARTERIJSKOM BOLESTI

doktorska disertacija

Osijek, 2017.g.

Disertacija je izrađena na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju,

Kliničkog bolničkog centra Osijek, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Osijeku

Mentor: dr.sc.Otmar Rubin

Komentor: prof.dr.sc. Dario Faj

Rad ima 81 list.

ZAHVALA

Zahvaljujem svom mentoru, dr. sc. Otmaru Rubinu, na poticanju mog znanstveno-istraživačkog rada te na nesebičnoj pomoći, uloženom trudu i mnogim savjetima za rad, struku i život.

Hvala komentoru prof.dr.sc. Dariu Faju na savjetima za izradu ovog rada.

Puno hvala voditelju i inženjerima Zavoda za kliničku laboratorijsku dijagnostiku, liječnicima i sestrama Odjela za vaskularnu kirurgiju, liječnicima i radiološkim tehnolozima Zavoda za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek, koji su pomogli u izvedbi ove ideje.

Puno hvala medicinskim sestrama angio sale, Božici Pučić, Ivanki Holeš i Editi Hunjak koje su mi pomogle u prikupljanju uzoraka i koje su uvijek i svaki dan spremne na suradnju.

Hvala kolegama iz sale, doc.dr.dc. Gordanu Šariću, dr. Tončiju Miševiću i dr.sc. Mariu Grosu na kolegijalnosti i pomoći.

Najljepša hvala doc.dr.sc. Branki Kristek na susretljivosti i podršci bez koje bi ovaj rad bio neizvediv.

Veliko, veliko hvala Tomislavu Dugaliću koji je uvijek tu kad bilo što zapne.

Hvala dragim kolegama i prijateljima Tatjani Rotim i Domagoju Kretiću na zajedničkoj borbi i podršci.

I na kraju, veliko hvala mojoj obitelji na beskrajnom strpljenju, podršci i ljubavi.

Tajana Turk

SADRŽAJ

1. UVOD I SVRHA RADA	1
1.1. Uvod	1
1.2. Patofiziologija ateroskleroze	2
1.2.1. Ateroskleroza kao upalna bolest	2
1.2.2. C – reaktivni protein	4
1.2.3. Fibrinogen	6
1.3. Periferna arterijska bolest	8
1.3.1. Klinička prezentacija	8
1.3.2. Dijagnostičke metode	9
1.4. Liječenje periferne arterijske bolesti	12
1.4.1. Endovaskularno liječenje kao okidač vaskularnog upalnog odgovora	16
1.5. Svrha rada	19
2. HIPOTEZA	20
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	21
4. ISPITANICI I METODE	22
4.1. Ustroj studije	22
4.2. Ispitanici	22
4.3. Metode	23
4.4. Statističke metode	25
5. REZULTATI	26
5.1. Osnova obilježja bolesnika	26
5.2. Inicijalne vrijednosti upalnih parametara prema komorbiditetima i stupnju težine bolesti	28
5.3. Vrijednosti i promjene upalnih parametara prema skupinama	30

5.4.	Vrijednosti i promjene upalnih parametara prema stupnju težine bolesti, lokalizaciji i kompleksnosti lezije.....	35
5.5.	Vrijednosti i promjene upalnih parametara prema karakteristikama bolesnika.....	41
6.	RASPRAVA	52
6.1.	Osvrt na kriterij odabira i stupanj težine bolesti	52
6.2.	Povezanost periproceduralne lezije arterijske stijenke i vaskularnog upalnog odgovora	53
6.3.	Povezanost vaskularnog upalnog odgovora s karakteristikama tretirane lezije	57
6.4.	Povezanost vaskularnog upalnog odgovora s karakteristikama bolesnika	58
7.	ZAKLJUČAK	61
8.	SAŽETAK	62
9.	SUMMARY	63
10.	LITERATURA	64
11.	ŽIVOTOPIS	80

POPIS POKRATA I KRATICA

CRP	C-reaktivni protein
LDL	lipoprotein male gustoće (od eng. low density lipoprotein)
ABI	pedobrahijalni indeks (od eng. ankle.brachial indeks)
CAD	koronarna vaskularna bolest (od eng. coronary artery disease)
CAMs	stanične adhezijske molekule (cellular adhesion molecules)
CDI	pregled obojenim doplerom (od eng. color-doppler imaging)
CIRSE	Europsko društvo za kardiovaskularnu i intervencijsku radiologiju (od eng. Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe)
CLI	kritična ishemija ekstremiteta (od eng. critical limb ischemia)
CTA	angiografija kompjuteriziranom tomografijom (od eng. computerised tomography angiography)
CVD	cerebrovaskularna bolest (od eng.cerebrovascular disease)
DAP	umnožak doze i površine (od eng. dose area product)
DKS	diferencijalna krvna slika
DSA	digitalna subtrakcijska angiografija
eNOS	endotelna sintaza dušičnog oksida (od eng. endothelial nitric oxid synthase)
EPC	endotelne progenitorske stanice (od eng. endothelial progenitor cells)
HDL	lipoprotein velike gustoće (od eng. high density lipoprotein)
IL-1	interleukin-1
IL-6	interleukin-6
KKS	kompletna krvna slika
mCRP	monomerni C-reaktivni protein
MRA	angiografija magnetnom rezonancijom (od eng. magnetic resonance angiography)
NIH	neointimalna hiperplazija
oxLDL	oksidirani lipoprotein male gustoće (od eng. oxidized low density lipoprotein)
PAB	periferna arterijska bolest
pCRP	pentamerni C-reaktivni protein
PTA	perkutana transluminalna angioplastika
TASC	Transatlanski međudruštveni konsenzus za liječenje periferne arterijske bolesti (od eng. Trans-Atlantic Inter.Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease)
TNF α	tumorski nekrotizirajući faktor α
VSMC	vaskularne glatke mišićne stanice (od eng. vascular smooth muscle cell)

1. UVOD I SVRHA RADA

1.1. Uvod

Perifernu arterijsku bolest (PAB) definiramo kao djelomičnu ili potpunu opstrukciju arterija donjih ekstremiteta i jedna je od najčešćih manifestacija ateroskleroze. Prevalencija PAB-a je 10-25% u populaciji iznad 55 godina, a raste na oko 40% kod osoba starijih od 80 godina (1,2). Tijekom posljednje dekade primijećen je porast broja oboljelih za od 13,1% u zemljama visokog standarda, do 28,7% u zemljama niskog i srednjeg standarda, tako da je 2010. godine procijenjeno da na svijetu od PAB-a boluje oko 202 milijuna ljudi (3).

Intermitentne klaudikacije, kao glavnu kliničku manifestaciju PAB-a, prvi je opisao francuski veterinar Bouley kod konja koji je šepao zbog okludiranih arterija stražnjih nogu. Kod ljudi je tu pojavu uočio Brodie 1846. godine, ali ju je prvi jasno definirao i imenovao Charcot 1846. godine. Iako je naziv izveden iz latinske riječi *claudicare* što znači „šepati“, bolesnici s intermitentnim klaudikacijama ne šepaju, već su prisiljeni zaustaviti se zbog jakih bolova u mišićima prouzročenih kretanjem. Dugi je niz godina liječenje takvih pacijenata bilo usmjereno ka olakšavanju simptoma i poboljšanju funkcionalnog statusa.

Tek su u 50-tim godinama 20.-tog stoljeća Stammers i Allen istovremeno uočili da pacijenti s PAB-om imaju veći kardiovaskularni rizik. Kasnije provedene prospektivne studije pokazale su da pacijentima PAB rijetko progredira do nužnosti amputacije ekstremiteta, ali da je prisutnost PAB-a neovisan i snažan prediktor srčanih i cerebralnih ishemijskih događaja (4,5). PAB je u velikoj većini slučajeva posljedica ateroskleroze i posljedične tromboze u arterijama nogu što dovodi do ishemije.

Osim intermitentnih klaudikacija, aterosklerozom uzrokovana PAB se može manifestirati i u vidu kritične ishemije ekstremiteta (CLI), koja se prezentira u vidu bolova u mirovanju, pojave ulkusa i gangrene stopala. Mortalitet kod CLI-a je 20-25% u prvoj godini od pojavljivanja, a petogodišnje preživljavanje je manje od 30% (6). S obzirom na navedeno, postoji potreba za poboljšanjem trenutnog zbrinjavanja pacijenata s PAB-om u vidu ranijeg postavljanja dijagnoze, razvoja novih učinkovitih terapija te boljeg razumijevanja i korištenja postojećih načina liječenja.

1.2. PATOFIZIOLOGIJA ATEROSKLEROZE

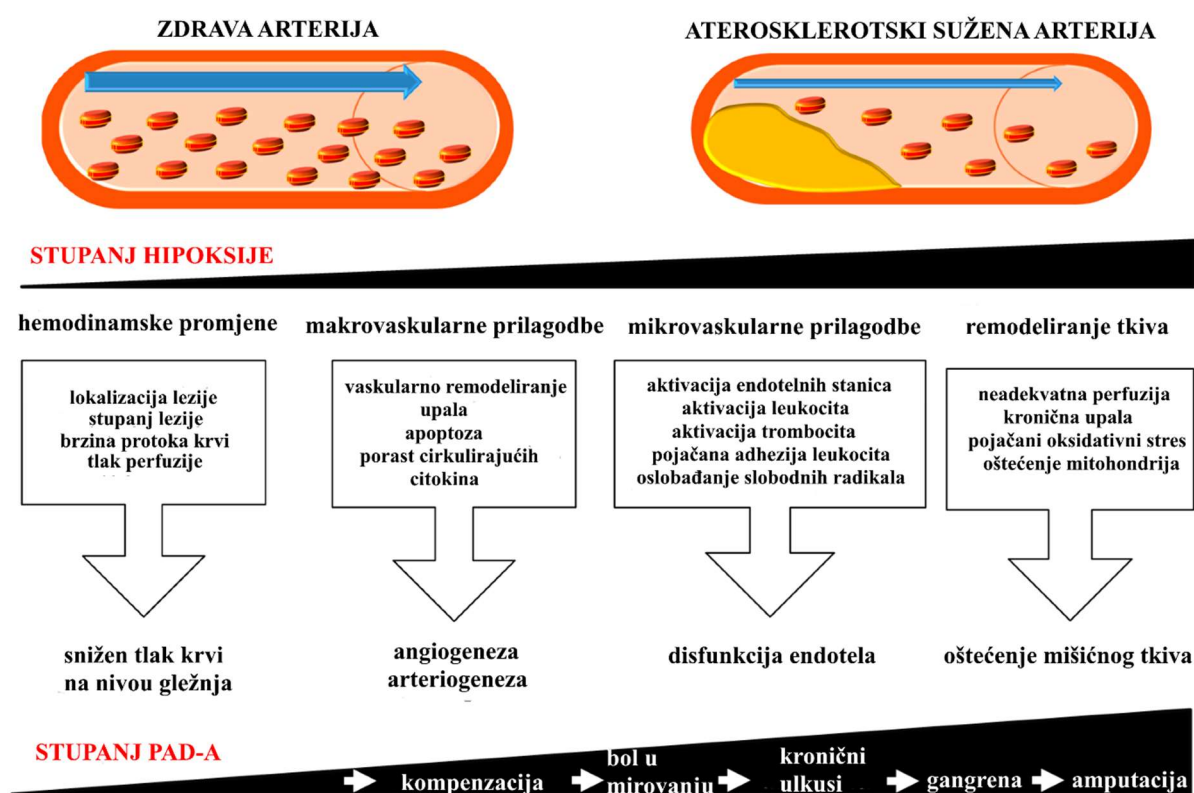
1.2.1. Ateroskleroza kao upalna bolest

Iako je još 1815. godine londonski kirurg Joseph Hodgson objavio rad o vaskularnoj bolesti gdje navodi upalu kao glavni uzrok ateroskleroze, 1858. godine njemački patolog Rudolf Virchow pronašao upalne stanice u vaskularnim plakovima, a Sir Wiliam Osler 1908. godine pretpostavio upalu i infekciju kao osnovu patogeneze ateroskleroze, sve do kraja prošlog tisućljeća vjerovalo se da je ateroskleroza dominantno kolesterolska bolest koja nastaje odlaganjem lipida u arterijsku stijenku (7,8). Tek nakon novih spoznaja i rada Russella Rossa iz 1999.g ateroskleroza se počinje smatrati upalnom bolesti (9). Patofiziologija ateroskleroze je kompleksna i uključuje cijeli niz stanica, proteina i mehanizama. Velika količina dokaza iz bazične i eksperimentalne znanosti naglasila je ulogu upale te celularnih i molekularnih mehanizama koji doprinose aterogenezi (9,10), a sve veća količina informacija pokazuje da znanja koja su dobivena povezivanjem upalnih procesa i ateroskleroze mogu imati prediktivnu i prognostičku kliničku značajnost (11). Ateroskleroza se danas može smatrati oblikom kronične upale koja nastaje kao rezultat interakcije modificiranih lipoproteina, makrofaga, T-limfocita i normalnih staničnih elemenata arterijske stijenke (12). Takav upalni proces vremenom može dovesti do nastanka kompleksnih lezija, odnosno plakova, koji se izbočuju u lumen arterije (10). Ruptura aterosklerotskog plaka i tromboza mogu dovesti do ozbiljnih kliničkim komplikacija, kao što su infarkt miokarda ili cerebrovaskularni inzult (12).

Prvi korak u razvoju ateroskleroze je izlaganje vaskularnih stanica prevelikoj količini lipida (LDL) uz istovremenu disfunkciju endotela te internalizaciju i depoziciju lipida u intimu. Kontinuirano izlaganje drugim patogenim faktorima kao što su pušenje, šećerna bolest, zarazne bolesti, kronične subkliničke upalne bolesti, arterijska hipertenzija i stres doprinosi ozljedi endotela. Disfunkcionalni i permeabilni endotel dozvoljava molekulama LDL-a dublju infiltraciju i akumulaciju u ekstracelularni matriks gdje bivaju izložene enzimatskim i oksidativnim modifikacijama. Oksidirani LDL (oxLDL) započinje seriju upalnih reakcija potičući aktivaciju i migraciju stanica imunološkog sustava od kojih najvažniju ulogu igraju monociti (13). Nakon što monociti migriraju u subendotel započinje njihova diferencijacija u makrofage koji ovisno o mikrookolišu mogu pokazivati različite fenotipe i funkcionalne karakteristike (14). Nakon diferencijacije makrofagi apsorbiraju modificirani LDL te postaju lipidima bogate pjenušave stanice (15). Pjenušave stanice oslobađaju citokine i faktore rasta koji potiču migraciju vaskularnih glatkih mišićnih stanica (VSMC) iz medije u intimu gdje

izlučuju produkte nužne za nastanak fibrozne kape (16). Dio makrofaga još u ranoj fazi aterogeneze doživljava apoptozu i biva uklonjen od strane M2 makrofaga u procesu nazvanom eferocitoza (17). Međutim, preveliko uklanjanje apoptotičnih stanica podražuje endoplazmatski retikulum i dovodi do poremećaja eferocitoze, smrti makrofaga i postapoptotične nekroze stanica što pojačava upalni odgovor i dovodi do stvaranja nekrotičnog središta sada vulnerabilnog plaka (18,19). Navedeni događaju rezultiraju oslobađanjem lipida, proinflamatornih i protrombotskih faktora što rezultira neuspješnim saniranjem upale i nastankom začaranog kruga kroničnog upalnog stanja (20,21).

Upalni mehanizmi igraju ključnu ulogu u svim fazama ateroskleroze, od inicijalne aktivacije cirkulirajućih citokina do rupture nestabilnog plaka (Slika 1.1) (22). Posljednjih godina dolazi do porasta interesa za ulogu upalnih markera u aterosklerozi, osobito za CRP i fibrinogen, te su istraživanja pokazala njihovu neovisnu povezanost s incidencijom i prevalencijom PAB-a (23), iako još uvijek nije potpuno jasno je li ta povezanost prvenstveno uzrok ili posljedica PAB-a.



Slika 1.1. Shematski prikaz odgovora na ishemiju u perifernoj arterijskoj bolesti

Preuzeto i prilagođeno uz dopuštenje prema: Krishna SM, Moxon JV, Golledge J. A Review of the Pathophysiology and Potential Biomarkers for Peripheral Artery Disease. Int J Mol Sci. 2015 May 18;16(5):11294–322.

1.2.2. C-reaktivni protein

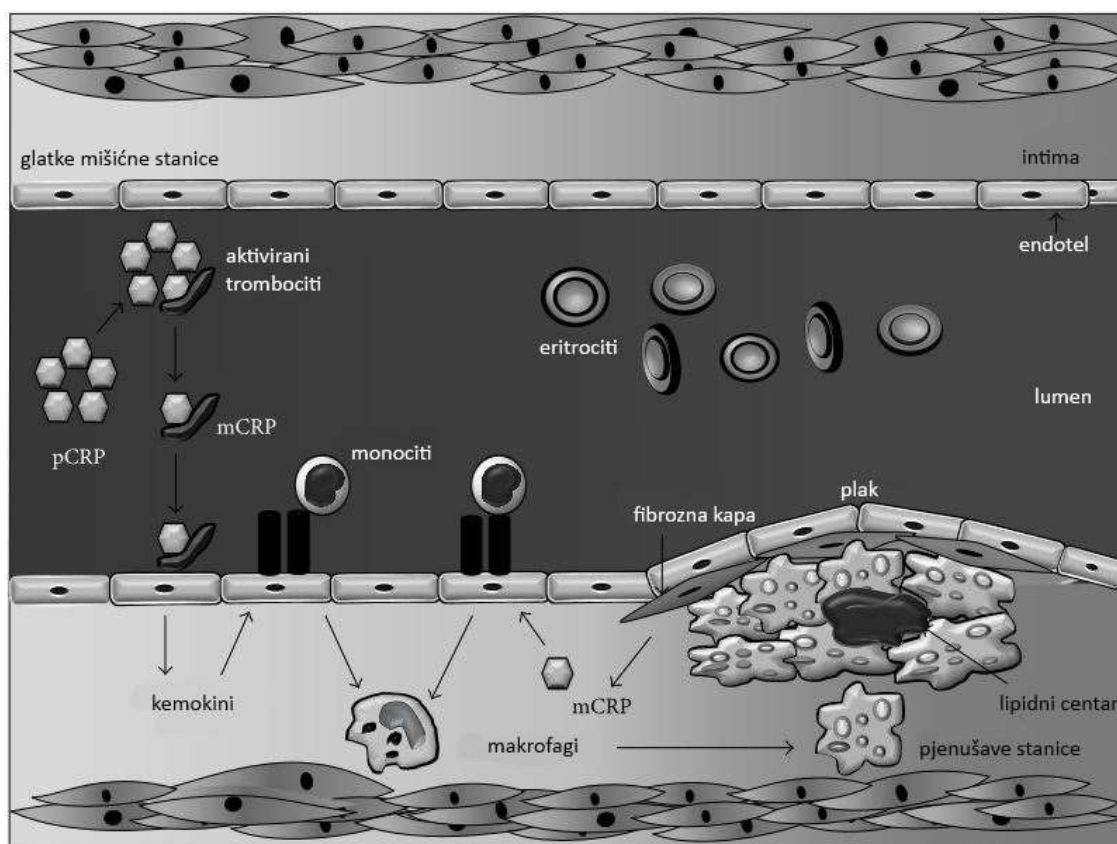
CRP je reaktant akutne faze čija se razina u plazmi povećava kao odgovor na upalni proces. Prvi put su ga opisali Tillet i Francis, a nazvali su ga tako zbog sposobnosti precipitacije i interakcije s fosforilklorinskim ostatkom polisaharida C izoliranim iz teikoične kiseline staničnog zida *Streptococcus pneumoniae* te zbog sposobnosti precipitacije s ionima kalcija (24). Pripada pentraksinskoj proteinskoj porodici, a u ljudskom serumu cirkulira kao diskoidni pentamer (pCRP) koji se sastoji od pet podjednakih podjedinica (25). Svaka podjedinica se sastoji od 206 aminokiselina, molekularne je težine 23kDa i nosi dva iona kalcija koji su nužni za održavanje pentamerske izoforme (26).

Molekula CRP-a je u fiziološkim uvjetima stabilna dok se ne veže za neki od svojih specifičnih liganda (27). Osobito visok afinitet pokazuje za lizifosfolipide koji se mogu naći na površini oštećenih ili apoptotičnih stanica (28). Nakon vezivanja za ligande disocira u monomere (29,30). Za razliku od pentamernog oblika, monomerni CRP (mCRP) izravno dovodi do kaskadnih reakcija aktivacije komplementa vezivanjem C1q podjedinice (31) te poticanjem aktivacije trombocita (32) i monocita (33). Primarno se proizvodi u jetri tijekom transkripcijske faze odgovora na proinflamatorne citokine, interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 (IL-1) i tumorski nekrotizirajući faktor α (TNF α) (25). Prema novijim spoznajama CRP proizvode i glatke mišićne stanice unutar aterosklerotskog plaka (34). Unutar plaka CRP proizvode i makrofagi, a jedna studija je pokazala veću koncentraciju CRP mRNA u aterosklerotskom plaku nego u jetri (35).

Smatra se da većina stresogenih faktora dovodi do porasta CRP-a (36). Tijekom bakterijske infekcije može porasti i 10000 puta iznad bazične vrijednosti (15). Nakon sinteze i otpuštanja u cirkulaciju, razina CRP-a pokazuje znatan porast tijekom prvih 6-8 sati, a doseže vrhunac nakon 24-48 sati s poluvremenom raspada od oko 19 sati. Koncentracija CRP-a u cirkulaciji je prvenstveno određena razinom njegove sinteze (39).

Iako se isprva smatralo da je CRP samo marker sistemske upale, prema novim spoznajama CRP je mehanički uključen u razvoj i instabilitet aterosklerotskog plaka, a također sudjeluje u upalnom odgovoru aktivirajući endotelne stanice na produkciju adhezijskih molekula (Slika 1.2) (40,41). Za sada studije nisu razjasnile dovodi li nestabilni aterosklerotski plak do ekspozicije vezujućih liganda cirkulirajućem pentamernom CRP-u, što potom dovodi do

njegove disocijacije i poticanja lokalne upalne reakcije (42). Monomerni CRP se u sistemnoj cirkulaciji detektira tek u nanomolarnim koncentracijama što sugerira predominaciju lokalne ekspresije, poput one u normalnom vaskularnom tkivu (43). Uloga CRP-a u mehanizmu vaskularnog oštećenja uključuje down-regulaciju endotelne sintaze dušičnog oksida (eNOS), pojačanje endotelne ekspresije staničnih adhezijskih molekula (CAMs), aktivaciju sustava komplementa, up-regulaciju lipoproteina niske gustoće (LDL), fagocitozu makrofagima, migraciju vaskularnih glatkih mišićnih stanica, proliferaciju i formiranje neointime (44–46). U te procese su uključene obje izoforme: pCRP generira upalni odgovor vezujući se na fosfatidilkolin oksidiranog LDL-a (oxLDL) i na površinu apoptotičnih stanica (47), dok mCRP modulira funkciju trombocita pospješujući njihovu agregaciju te doprinosi aterotrombotskim komplikacijama potičući trombozu (48). Smatra se da je pCRP direktni regulator aktivacije i disunkcije endotelnih stanica poticanjem ekspresije intracelularnih adhezijskih molekula, vaskularnog E-selektina i monocitnog kemoatraktantnog proteina -1 (MCP-1) (49) koji dovode do kemotaksije i vezanja monocita na endotelne stanice u ranoj fazi aterogeneze (50). CRP potiče proliferaciju, remodeliranje i migraciju glatkih mišićnih stanica aterosklerotskih lezija putem generiranja prekomjerne ekspresije angiotenzin tip I receptora II (ATR-1) (49,51).



Slika 1.2. Uloga C-reaktivnog proteina u arterijskoj stijenci tijekom ateroskleroze

Izoforme CRP-a igraju različite uloge u modulaciji proliferacije endotelnih progenitorskih stanica (EPC). Dok pCRP potiče proliferaciju EPC-a i inducira primarnu ekspresiju protuupalnih gena na tim stanicama, mCRP potiče up-regulaciju proinflamatornih gena (52). Nadalje, disocijacija pCRP-a u monomerni oblik smatra se glavnim okidačem za fokalizaciju upalnog procesa uključenog u formiranje aterosklerotskog plaka: vezujući se za fosforilkolin na membrani aktiviranih trombocita, pCRP je u stanju lokalizirati vlastitu disocijaciju u neposrednu blizinu plaka, što dovodi do *in situ* akumulacije mCRPa koji potiče daljnji razvoj plaka ranije opisanim mehanizmima (53).

Povećana razina CRP-a uočena je kod pacijenata s angiografski dokazanom bolešću koronarnih arterija (54), a sve je više studija koje podupiru određivanje CRP-a u svrhu stratifikacije rizika za koronarnu bolest (55,56). S obzirom da je odgovor akutne faze kontinuirani, a ne trenutačni proces, teško je postaviti preciznu granicu između „normalnih“ i „nenormalnih“ vrijednosti serumske razine CRP-a. Iz praktičnih se razloga može smatrati da su vrijednosti do 3 mg/l „prave normalne“ ili „inocentne“ vrijednosti (57), dok se za vrijednosti iznad 10 mg/l već dugo smatra da su pokazatelj klinički značajne upale (58,59). Serumske vrijednosti između 3 mg/l i 10 mg/l mogu ukazivati na cijeli niz blažih upalnih stanja, ali i biti posljedica kako različitih demografskih i genetskih varijabli te prehrambenih navika, tako i velikog spektra fizikalnih stanja, koja uključuju manji stupanj tkivnog oštećenja (36). Ozljeda tkiva koja dovodi do staničnog oštećenja predstavlja okidač za proces metaboličkih promjena i lokalne ekspresije citokina što rezultira upalom. Iako se općenito smatralo da je CRP odgovor na postojeći upalni proces, jednako je vjerojatno da zapravo reflektira stanično oštećenje (36).

1.2.3. Fibrinogen

Fibrinogen je glikoprotein plazme molekularne težine 340kDa, sintetizira se u jetri, a ovisi o 23 identificirana genska lokusa (60). Osnovni je determinant viskoznosti plazme, reaktant akutne faze upale i ključna komponenta stvaranja krvnog ugruška. Kao odgovor na oštećenje vaskularnog endotela dolazi do konverzije fibrinogena u fibrin koji igra glavnu ulogu u adheziji trombocita i agregaciji u formu ugruška (61). Razina fibrinogena je kod svake osobe dijelom genetski određena (62), a povećava se s dobi, debljinom, šećernom bolesti, menopauzom (63) i pušenjem (64). Zbog ključne uloge u hemostazi, promjene u razini fibrinogena mogu imati znatne patološke posljedice. Povišena razina fibrinogena dovodi do pojačane viskoznosti plazme,

aktivacije trombocita i endotelnih stanica, agregacije eritrocita i sniženog krvnog protoka (65), što povećava predispoziciju za nastanak kardiovaskularne bolesti i cerebrovaskularnog inzulta (66).

Nekoliko prospektivnih studija je pokazalo da je razina fibrinogena u plazmi neovisan čimbenik nastanka PAB-a (23,67,68). S obzirom da je u Framingham Heart Study razina fibrinogena bila čimbenik nastanka klaudikacija, uvrštena je u Framinghamsku jednadžbu za procjenu rizika PAB-a (69). Viša razina fibrinogena je neovisan čimbenik nižeg pedobrahijalnog indeksa (ABI) u većini (70–75), ali ne svim (76) cross-sectional kohortnim studijama. U Edinburgh Artery Study je dokazano da razina fibrinogena i pušenje u anamnezi imaju sinergistički učinak na snižavanje ABI-a (77). U istoj studiji je razina fibrinogena bila prediktivni faktor za progresiju PAB-a tijekom 12 godina, ali je ta povezanost umanjena nakon korekcije uključenosti drugih makera upale kao što su CRP i IL-6 (78). Za razliku od CRP-a, fibrinogen nije neovisno povezan s razinom fizičke aktivnosti ili drugim pokazateljima funkcionalnosti donjih ekstremiteta pacijenata s PAB-om (79–81). S druge strane, pokazano je da je neovisan prediktivni faktor kardiovaskularnog mortaliteta pacijenata s PAB-om (82), a čak je i više od CRP-a povezan s vaskularnom bolešću u populaciji dijabetičara (83). Kod dijabetičara s hiperfibrinogenemijom, češća je pojava i progresija PAB-a i koronarne bolesti (84,85), a dokazana je i korelacija razine fibrinogena s angiografski utvrđenom proširenosti bolesti (86). Serumska razina fibrinogena iznad 3,5 g/l se smatra neovisnim faktorom progresije kardiovaskularne bolesti u dijabetičara (87), dok se razina iznad 4 g/l smatra rizičnim faktorom za progresiju PAB-a (85).

Statistički značajan porast razine fibrinogena uočen je 24 sata i 72 sata nakon postavljanja stenta u koronarne arterije (88). Smatra se da je restenoza nakon stentiranja koronarnih arterija prvenstveno posljedica proliferacije neointime. Migracija i proliferacija GMK kao rezultat stvaranja i oslobađanja citokina i faktora rasta te sinteze ekstracelularnog matriksa dovodi do stvaranja neointime i s vremenom eventualne restenoze (89). Fibrinogen i njegovi metaboliti mogu dovesti do disfunkcije endotela putem različitih mehanizama. Aterosklerotske lezije sadrže veliku količinu fibrina, bilo u obliku muralnog tromba, lipidima bogatog središta plaka, unutar slojeva fibrozne kape ili raspršenog kroz cijeli plak (90). Fibrinogen se može smatrati rizičnim faktorom za restenozu s obzirom da njegovi degradacijski produkti stimuliraju rast VSMC što dovodi do proliferacije neointime (91,92). Fibrinogen potiče migraciju endotelnih stanica (93) i ekstracelularnu akumulaciju LDL-a (94), kao i agregaciju trombocita interakcijom

s GP IIb/IIIa receptorima na njihovoj membrani (95). Fibrinogen također povećava viskoznost krvi, što remeti tok mikrocirkulacije, izaziva oštećenje endotela i predisponira trombozi (77).

Edinburška studija pokazala je znatan utjecaj pušenja na povezanost fibrinogena i stupnja PAB-a mjerenog ABI indeksom, što se objašnjava sinergističkim učinkom pušenja, koje oštećuje endotelne stanice i aktivira trombocite, i fibrinogena, koji infiltrira arterijsku stijenku kroz oštećeni endotel i potiče agregaciju trombocita (77,96).

1.3. PERIFERNA ARTERIJSKA BOLEST

Periferna arterijska bolest, koja se još naziva i periferna vaskularna bolest, nastaje najčešće kao posljedica ateroskleroze koja uzrokuje djelomičnu ili potpunu opstrukciju arterija donjih ekstremiteta. Oko 70% slučajeva PAB-a se može povezati s dobro utvrđenim rizičnim faktorima kao što su starija životna dob, arterijska hipertenzija, pušenje, dislipidemija i šećerna bolest (73). Povezanost sa spolom nije toliko izražena budući da je prevalencija asimptomatske i simptomatske PAB tek malo veća u muškaraca nego u žena (97). Najutjecajniji rizični faktori su šećerna bolest i pušenje pa je tako pokazano da se za svakih 1% porasta hemoglobina A1 rizik od nastanka PAB-a povećava za 26% (98). Pušenje više utječe na nastanak PAB-a nego drugih kardiovaskularnih bolesti te pušači imaju četverostruki rizik razvoja intermitentnih klaudikacija u odnosu na nepušače (97).

1.3.1. Klinička prezentacija

Klinička prezentacija PAB-a često igra glavnu ulogu u određivanju stupnja bolesti i definiranju algoritama liječenja. Prema naputcima Američkog društva za kardiologiju, PAB se može kod pacijenata očitovati na četiri načina: asimptomatski, intermitentne klaudikacije, kritična ishemija noge (CLI) i akutna ishemija noge. Asimptomatski pacijenti ne pokazuju nikakve simptome i stoga su uglavnom nedijagnosticirani (97). Dijagnosticiranje PAB-a kod ovakvih pacijenta znači da je ateroskleroza prisutna i da je potrebno uključiti mjere redukcije rizičnih faktora kako bi se smanjio kardiovaskularni rizik. Intermitentne klaudikacije se definiraju kao neugoda, zamor ili bol u nogama, najčešće listovima, koja se tipično pojavljuje tijekom kretanja, a prestaje mirovanjem. Kritična ishemija noge očituje se bolovima u mirovanju, noćnim bolovima i pojavom ishemijskih promjena na koži, uključujući ulkuse i gangrenu, a simptomi traju dulje od 2 tjedna. Akutna ishemija ekstremiteta nastaje kod naglog prekida

arterijske opskrbe što neposredno ugrožava vijabilnost noge, a prezentira se kao bol, paraliza, parestezije, gubitak pulsa, hladnoća i bljedilo ekstremiteta.

Iako postoji nekoliko različitih klasifikacija stupnja težine PAB-a, u kliničko-istraživačke svrhe najčešće se koristi klasifikacija Europskog društva za kardiovaskularnu kirurgiju iz 1952. godine, koju je dvije godine kasnije objavio Fontaine s grupom autora (99). Prema Fontaineu postoji 4 stupnja i jedan podstupanj kliničke manifestacije PAB-a, a podjela je bazirana na kliničkim simptomima bez korištenja drugih dijagnostičkih metoda (Tablica 1.1).

Tablica 1.1. Fontainova klasifikacija periferne arterijske bolesti

STUPANJ	SIMPTOMI
I	Bez simptoma
II	Blaga bol u nozi
IIA	Klaudikacije nastaju nakon prehodanih > 200 m
IIB	Klaudikacije nastaju nakon prehodanih < 200 m
III	Bol u mirovanju
IV	Nekroza sa ili bez gangrene

1.3.2. Dijagnostičke metode

Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva (100), kao i Američkog kardiološkog društva i Američkog društva za srce (101) osnovne dijagnostičke metode za utvrđivanje PAB-a su redom: određivanje ABI-a, pregled color dopplerom (CDI), angiografija kompjuteriziranom tomografijom (CTA), angiografija magnetom rezonancijom (MRA) i digitalna subtrakcijska angiografija (DSA).

Pedobrahijalni indeks primarna je neinvazivna dijagnostička metoda za utvrđivanje PAB-a. Za potrebe određivanja ABI-a, manžeta sfingomanometra postavi se iznad gležnja kako bi se izmjerio sistolički tlak u prednjoj i stražnjoj tibijalnoj arteriji, a pojava protoka ustanovi se doplerskom sondom. Najviši izmjereni sistolički tlak na razini gležnja podijeli se s najvišim brahijalnih sistoličkim tlakom i tako se dobije vrijednost ABI-a za pojedinu nogu. U zdravih je osoba $ABI > 1,0$. ABI niži od 0,9 se smatra indikativnim za dijagnozu PAB-a. Ukoliko je ABI graničan (između 0,9 i 1) može se ponovno izmjeriti nakon vježbanja (uobičajeno je hodanje na pokretnoj traci brzinom od 3,2 km/h pri nagibu 10-20%), gdje naknadni pad ABI-a budi sumnju u PAB. Bitno je napomenuti da je ABI iznad 1,4 znak kalcificiranih arterija i ne

isključuje PAB, osobito u starijih bolesnika i dijabetičara koji mogu patiti od okluzivne arterijske bolesti (102). Prednost mjerenja ABI-a je što je jednostavan i neinvazivan dijagnostički postupak koji je izvediv u ambulantama obiteljske medicine, no prema našim iskustvima nije u široj uporabi u ambulantama u Republici Hrvatskoj.

Pregled obojenim doplerom daje uvid u anatomiju i morfologiju arterija te brzinu protoka krvi. Usporedno s DSA, senzitivnost CDI-a za detekciju > 50%-ne angiografske stenoze iznosi oko 85%, dok je specifičnost > 95% (103). S obzirom na mogućnost mjerenja promjena brzina protoka spektralnom frekvencijskom analizom, CDI-om je moguće potvrditi dijagnozu PAB-a te odrediti lokalizaciju i stupanj lezije. Neinvazivnost i odsutnost ionizirajućeg zračenja čine CDI idealnom metodom za praćenje pacijenata, osobito nakon endovaskularnog ili kirurškog liječenja. Nedostatci su ove dijagnostičke metode teškoća u analizi jako kalcificiranih arterija te neadekvatan prikaz zdjeličnih arterija u pretilih pacijenata i u slučajevima izrazitog meteorizma. Za razliku od drugih metoda daje informacije o hemodinamici, ali ne daje adekvatan slikovni prikaz pa je za planiranje kirurških zahvata obično potreba dodatna slikovna dijagnostika (104).

Angiografija kompjuteriziranom tomografijom koristi tehnologiju multidetektorske kompjuterizirane angiografije i naknadnih računalnih rekonstrukcija za izradu slika visoke rezolucije. Razvojem novih tehnologija, specifičnost i osjetljivost CTA za otkrivanje aortoilijakalnih stenoza dosegla je 98%, odnosno 96% (105). U istoj meta-analizi osjetljivost je bila 97%, a specifičnost 94% za femoropoplitealnu regiju, dok je za infragenikularne arterije osjetljivost iznosila 95%, a specifičnost 91% (105).

Angiografija magnetnom rezonancijom omogućuje neinvazivni prikaz čak i najperifernijeg dijela arterijskog stabla. Usporedno s DSA, MRA pokazuje odličnu osjetljivost (93%-100%) i specifičnost (93%-100%) (106). MRA ima najveću mogućnost da u budućnosti zamijeni DSA kao zlatni standard arterijske dijagnostike, no osim uobičajenih kontraindikacija za pregled magnetnom rezonancijom ima i nedostatak nemogućnosti prikaza kalcifikacija stijenke što je bitan podatak kod planiranja operativnih zahvata (100).

Digitalna subtrakcijska angiografija je desetljećima bila zlatni standard arterijske dijagnostike, no razvojem novih tehnologija (CTA, MRA), danas je uglavnom rezervirana za pacijente kod kojih se planira endovaskularno liječenje. Obzirom da se radi o invazivnoj dijagnostičkoj metodi, postoji mogućnost postproceduralne komplikacije vezane uz arterijsku punkciju. Unatoč tome, DSA pruža najdetaljnije informacije o arterijskoj anatomiji, uključujući prikaz

opstruktivnih lezija i kolateralnog protoka, a u nejasnim se slučajevima pruža i mogućnost mjerenja gradijenta tlaka preko lezije. Radi navedenog preporuča se za definitivnu evaluaciju pacijenata s PAB-om, osobito u slučajevima kada je planirana revaskularizacija (107).

Svaki od navedenih modaliteta slikovne dijagnostike ima svoje prednosti i nedostatke (Tablica 1.2) zbog čega su metode komplementarne i njihovim kombiniranjem u svakodnevnom radu dolazimo do ključnih informacija o stupnju i proširenosti bolesti.

Tablica 1.2. Modaliteti slikovne dijagnostike periferne arterijske bolesti

	COLOR DOPPLER (CDI)
OSJETLJIVOST	85%
SPECIFIČNOST	95%
PREDNOSTI	Jeftina, lako dostupna metoda, nema rizika zračenja, nema uporabe kontrastnih sredstava, dobra procjena hemodinamike
NEDOSTATCI	Preciznost ovisi o operateru, limitiranost anatomijom (aduktorni kanal, kalcifikacije, pretili pacijenti)
ANGIOGRAFIJA KOMPJUTERIZIRANOM TOMOGRAFIJOM (CTA)	
OSJETLJIVOST	95-97%
SPECIFIČNOST	91-98%
PREDNOSTI	Multiplanarne rekonstrukcije, procjena kalcifikacija, kvantitativna analiza
NEDOSTATCI	Izloženost zračenju, rizik vezan uz kontrastna sredstva, artefakti metalnih implantata
ANGIOGRAFIJA MAGNETNOM REZONANCIJOM (MRA)	
OSJETLJIVOST	>90%
SPECIFIČNOST	>90%
PREDNOSTI	Multiplanarne rekonstrukcije, kvantitativna analiza, moguće i bez kontrastnog sredstva
NEDOSTATCI	Visoka cijena, dugo trajanje sekvenci, artefakti metalnih implantata
DIGITALNA SUBTRAKCIJSKA ANGIOGRAFIJA (DSA)	
OSJETLJIVOST	Zlatni standard prema kojemu se procjenjuju drugi modaliteti
SPECIFIČNOST	Zlatni standard prema kojemu se procjenjuju drugi modaliteti
PREDNOSTI	Visoka rezolucija i kontrastnost, detaljna morfološka analiza, moguća istovremena intervencija
NEDOSTATCI	Invazivnost, izloženost zračenju, korištenje kontrasta, moguće komplikacije

1.4. Liječenje periferne arterijske bolesti

Konzervativno liječenje PAB-a je prema smjernicama Europskog društva za kardiovaskularnu i intervencijsku radiologiju (CIRSE) osnovna terapijska opcija pacijenata koji se prezentiraju intermitentnim klaudikacijama (108). Zasniva se na prestanku pušenja, kontroli šećerne bolesti, vježbanju te medikamentoznoj terapiji. Svrha prestanka pušenja je smanjenje rizičnih čimbenika za nastanak kardiovaskularnih incidenata i prevencija progresije bolesti, ali se pacijente mora upozoriti da ne očekuju poboljšanje simptoma (109). Vježbanje, najčešće u vidu hodanja na traci, može produljiti hodnu prugu u klaudikanata, no zahtijeva postojanje stručnog nadzora i osmišljenog programa vježbi, dok vježbanje bez nadzora i bez jasnih uputa ne doprinosi kliničkom poboljšanju (109). Pacijentima s indeksom tjelesne težine iznad 25 se uz vježbanje preporuča i smanjen kalorijski unos. Antiagregacijska terapija indicirana je za smanjivanje rizika infarkta miokarda, cerebrovaskularnog inzulta i smrti kod svih pacijenata s PAB-om, a najčešće propisivani lijek je acetilsalicilna kiselina u dozi 75-325 mg (101). Klopidoget, u dozi od 75 mg dnevno, se može koristiti kao alternativa acetilsalicilnoj kiselini (110). Dvojna je antiagregacijska terapija za liječenje PAB još uvijek kontroverzna i uglavnom se preporuča simptomatskim bolesnicima nakon učinjene endovaskularne ili kirurške revaskularizacije (111).

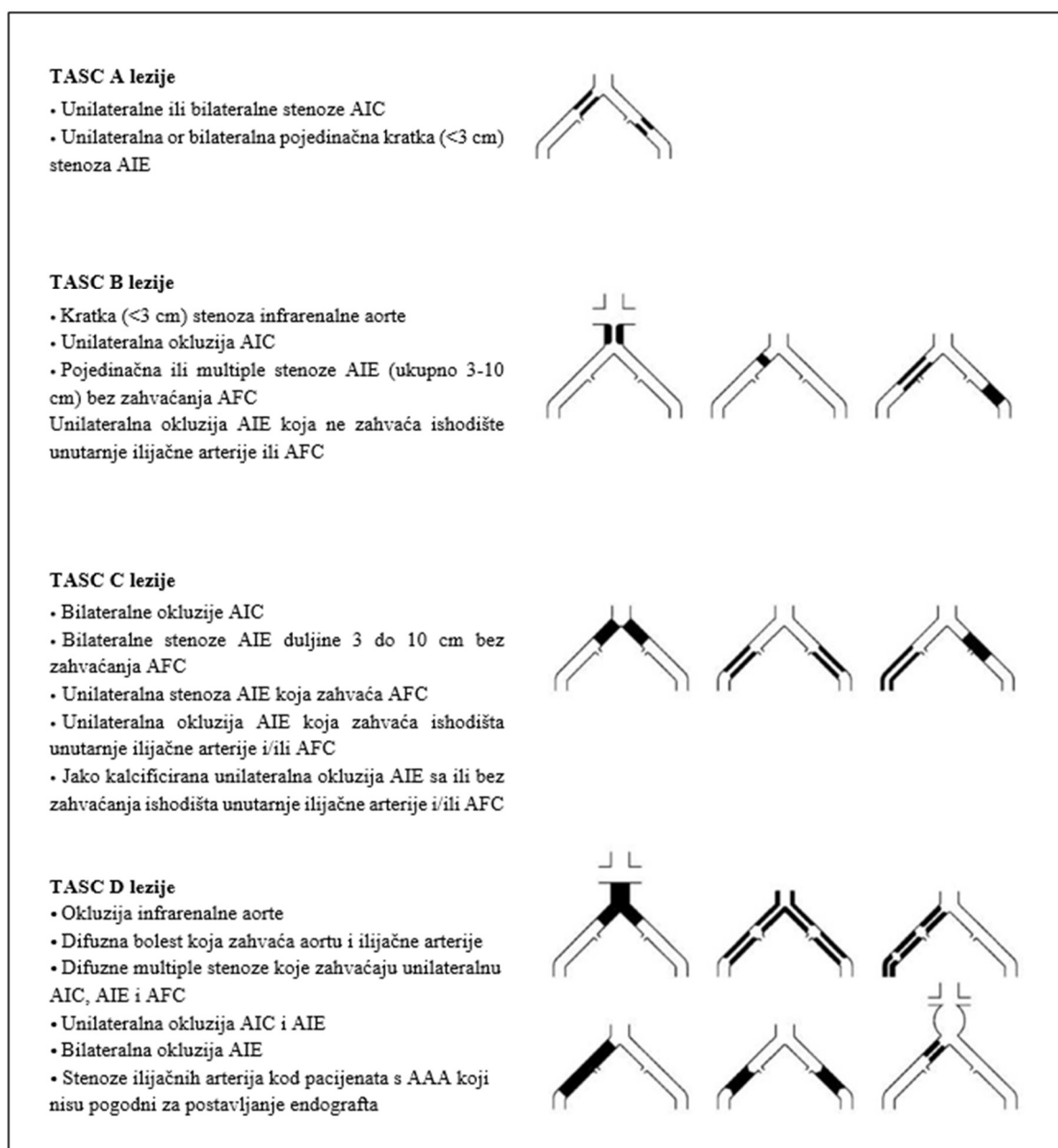
Ove mjere dovoljne su u oko 70% bolesnika s PAB, a kod pacijenata kod kojih ne dođe do poboljšanja ili postoji kritična ishemija ekstremiteta primjenjuju se metode revaskularizacije, kako bi se uspostavio kontinuitet periferne vaskulature (112). S obzirom da će tek kod manjeg dijela klaudikanata stupanj bolesti progredirati do kritične ishemije (<10-15% tijekom 5 i više godina), svrha revaskularizacije je poboljšanje simptoma i kvalitete života (113). Prema smjernicama Američkog kardiološkog društva i Američkog društva za srce (101), utječu li klaudikacije na kvalitetu života primarno treba definirati sam pacijent, a ne dijagnostička metoda.

Iako je desetljećima revaskularizacija arterijskog stabla podrazumijevala kirurško liječenje, odnosno formiranje autogenih venskih ili sintetskih prenosnica, brz razvoj endovaskularnih metoda i tehnologija posljednjih desetak godina omogućio je pozicioniranje endovaskularnog liječenja kao minimalno invazivne metode koja pruža sve bolje rezultate, čak i za kompleksne lezije (114). S obzirom da su glavne determinante izbora optimalne metode liječenja srednje- i dugoročni klinički rezultati revaskularizacije te procjena rizika za pacijenta koji se podvrgava

određenom zahvatu, 2000. godine je suradnjom 14 stručnih društava iz područja kardiovaskularne medicine, vaskularne kirurgije te intervencijske radiologije iz Europe i Sjeverne Amerike donesen dokument pod nazivom Transatlanski međudruštveni konsenzus za liječenje periferne arterijske bolesti (TASC) (115). Nova, proširena, radna skupina sastala se 2004. godine, te je 2007.g. objavljena druga verzija dokumenta pod nazivom TASC II (109). Ta, još uvijek aktualna inačica, dobila je nadopunu 2015. godine, radi pojave inovativnih metoda endovaskularnog liječenja i radi uključivanja infragenikularnih arterija u klasifikaciju (116). Prema TASC II klasifikaciji (116) odabir između kirurškog i endovaskularnog pristupa zasniva se na anatomskej lokalizaciji i kompleksnosti lezije te općem stanju pacijenta. Načelno se za jednostavne lezije, kao što su stenoze i kratke okluzije preporuča endovaskularno liječenje, dok su dugačke, kompleksne lezije u domeni kirurškog liječenja. Lezije karakterizirane kao TASC A predstavljaju najjednostavniji anatomskei scenarij i preporuča ih se rješavati endovaskularnim pristupom. TASC D lezije su najsloženije i primarno predviđene za kirurško liječenje. Lezije tipa TASC B i C rješavaju se uzimajući u obzir i druge čimbenike (konstitucija, mogućnost podvrgavanja općoj anesteziji, osobne preferencije pacijenta), iskustvo liječnika koji bi trebao izvršiti zahvat te dostupnost materijala (Tablica 1.3).

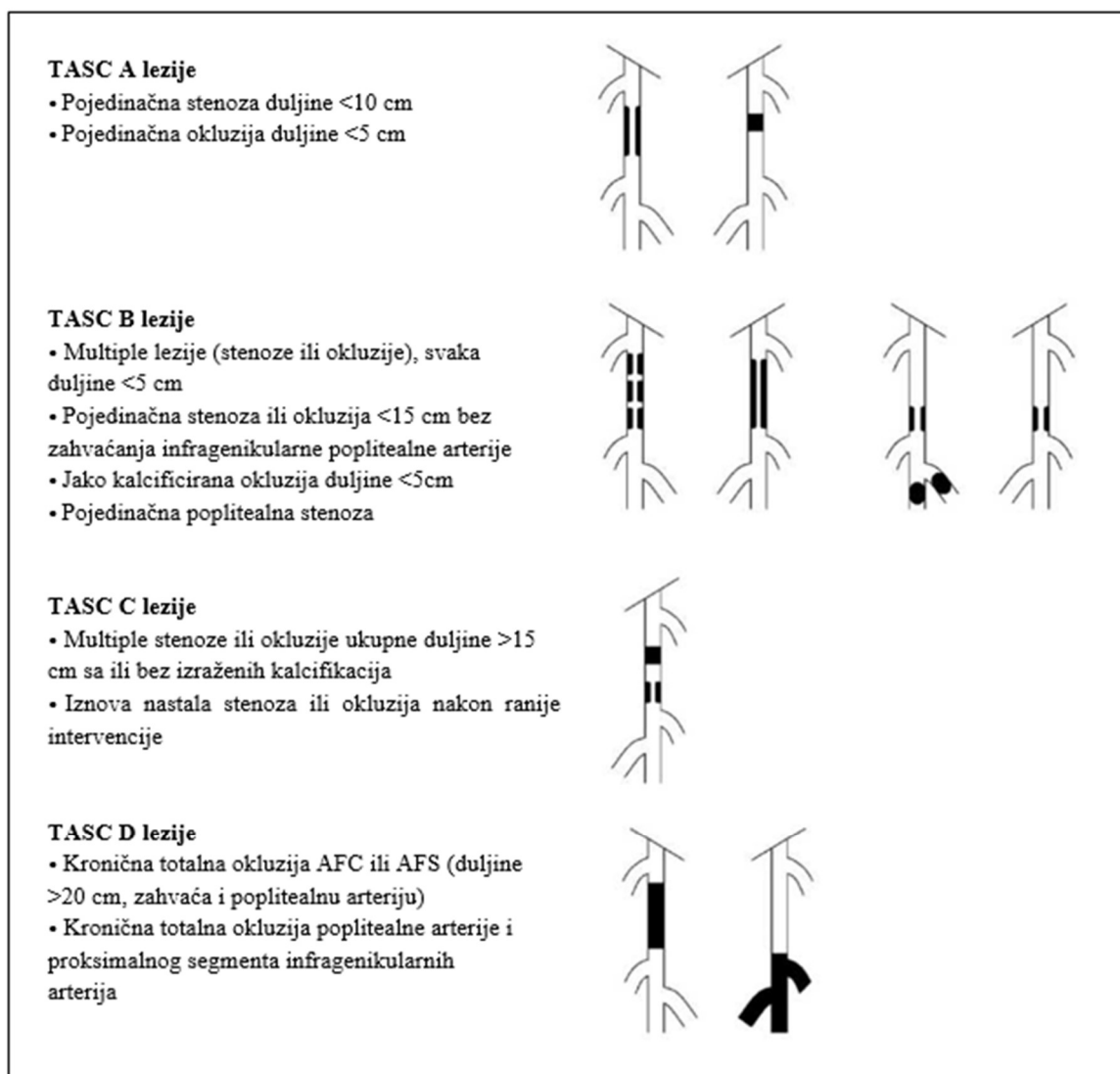
Tablica 1.3. Preporuka liječenja ovisno o tipu lezije prema TASC II klasifikaciji

TIP LEZIJE	PREPORUKA LIJEČENJA
TASC A	Endovaskularno liječenje je metoda izbora
TASC B	Endovaskularno liječenje je metoda izbora, kirurško liječenje je drugi izbor
TASC C	Kirurško liječenje je metoda izbora, endovaskularno liječenje je drugi izbor
TASC D	Kirurško liječenje je metoda izbora



Slika 1.3. TASC II klasifikacija aorto-ilijačnih lezija.

Preuzeto i prilagođeno uz dopuštenje prema TASC Steering Committee, Jaff MR, White CJ, Hiatt WR, Fowkes GR, Dormandy J, et al. An Update on Methods for Revascularization and Expansion of the TASC Lesion Classification to Include Below-the-Knee Arteries: A Supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Vasc Med Lond Engl. 2015 Oct;20(5):465–78. *AAA: aneurizma abdominalne aorte, †AFC: zajednička femoralna arterija (od lat. arteria femoris communis), ‡AIC: zajednička ilijačna arterija (od lat. arteria iliaca communis), §AIE: vanjska ilijačna arterija (od lat. arteria iliaca externa).



Slika 1.4. TASC II klasifikacija femoropoplitealnih lezija.

Preuzeto i prilagođeno uz dopuštenje prema TASC Steering Committee, Jaff MR, White CJ, Hiatt WR, Fowkes GR, Dormandy J, et al. An Update on Methods for Revascularization and Expansion of the TASC Lesion Classification to Include Below-the-Knee Arteries: A Supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Vasc Med Lond Engl. 2015 Oct;20(5):465–78. * AFC: zajednička femoralna arterija (od lat. arteria femoris communis), † AFS: površinska femoralna arterija (od lat. arteria femoralis superficialis).

U situacijama kada je očekivani rezultat endovaskularne intervencije jednake ili približno jednake kliničke učinkovitosti kao i kirurško liječenje, pacijentima se nastoji kao prvi izbor ponuditi metoda koja ima niži morbiditet i mortalitet. Odluka o načinu liječenja pacijenta trebala bi po smjernicama Europskog društva za kardiovaskularnu i intervencijsku radiologiju (108) biti donesena na multidisciplinarnom timu uzimajući u obzir cjelovito stanje pacijenta, odnosno kliničke simptome, morfološku klasifikaciju lezije, anatomske osobitosti, renalnu

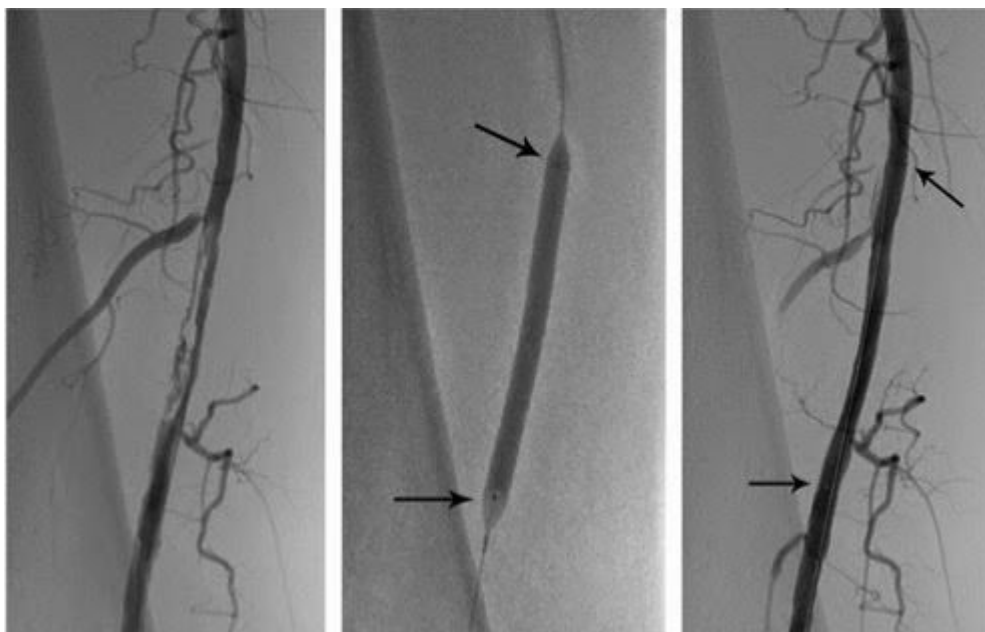
funkciju, postojanje koagulopatije ili alergije na kontrastna sredstva i adekvatne vene za izradu premosnice (Tablica 1.4) Tako se kod pacijenata s ugroženim ekstremitetom i očekivanim preživljavanjem kraćim od 2 godine ili u slučaju nepostojanja prikladne vene za premosnicu, preporučuje endovaskularno liječenje neovisno o TASC kategorizaciji lezije.

Tablica 1.4. Indikacije i kontraindikacije za endovaskularnu revaskularizaciju.

INDIKACIJE
Intermitentne klaudikacije
Kritična ishemija ekstremiteta, bol u mirovanju ili nezacjeljujući ulkus ili gangrena
Hemodinamski značajna proksimalna ili distalna stenoza na pripoju premosnice
APSOLUTNE KONTRAINDIKACIJE
Hemodinamski nestabilan pacijent
Životno ugrožavajuća inficirana gangrena i/ili životno ugrožavajući osteomijelitis (indicirano samo u svrhu omogućavanja poštene amputacije)
Nekorigirana koagulopatija
RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE
Trudnoća
Nesuradljiv pacijent
Kritično bolesni stariji pacijenti
Demencija, smanjena mobilnost i kratko očekivano trajanje života
Oslabljena renalna funkcija (eGFR <30ml/min/1,73m ²)
Alergija na kontrastna sredstva
Kontraindikacija za antiagregacijsku ili antikoagulantnu terapiju

1.4.1. Endovaskularno liječenje kao okidač vaskularnog upalnog odgovora

Endovaskularno je liječenje minimalno invazivna metoda rješavanja arterijskih stenoza ili okluzija kod pacijenata s PAB-om. Glavne su prednosti niski postotak komplikacija (između 0,5% i 4%) , visoki postotak tehničkog uspjeha koji je oko 90% čak i kod vrlo dugačkih lezija, te prihvatljivo kliničko poboljšanje (109). Perkutana transluminalna angioplastika (PTA) je osnovna metoda revaskularizacije u aortoilijačnom, femoropoplitealnom i infragenikularnom segmentu. Iako je koncept perkutanog transluminalnog remodeliranja sužene arterije uveo Charles Dotter još 1964.godine, a prvu angioplastiku korištenjem balon-katetera izveo Andreas Grüntzig 1974. godine, i danas je još uvijek PTA (Slika 1.5) prva i najčešće korištena metoda endovaskularnog rješavanja PAB-a. Osnovni nedostaci PTA su česte restenoze, osobito kod dugačkih i kompleksnih lezija.



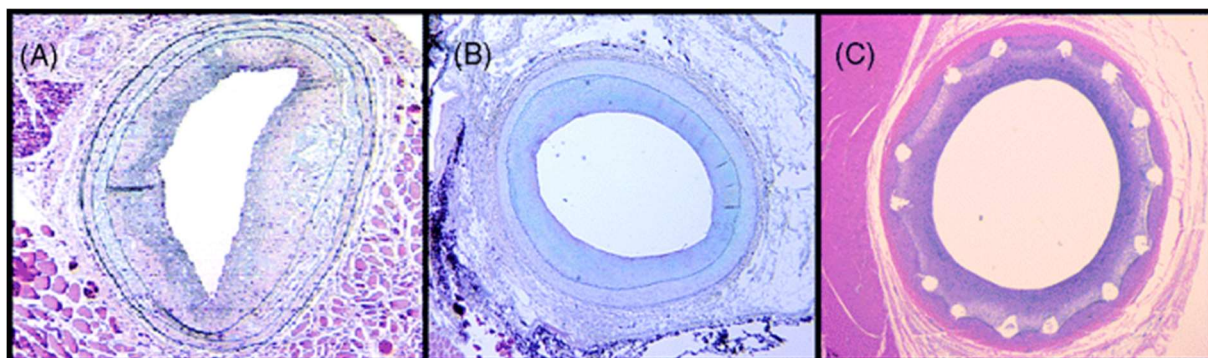
Slika 1.5. Subokluzija površne femoralne arterije prije, tijekom i nakon angioplastike balonom.

Korištenje metalnih stentova (u vidu balonom širećih stentova izrađenih od legura kobalta i kroma ili samoširećih nitinolskih stentova) koji služe kao mehanička potpora arterijskoj stijenci, poboljšalo je dugotrajnost rezultata endovaskularnog liječenja. Glavni problem koji nastaje kao posljedica korištenja stentova izražena je neointimalna hiperplazija koja dovodi do in-stent restenoze u 25% do 50% slučajeva unutar 12 do 24 mjeseca, ovisno o topografskoj lokalizaciji tretirane lezije (117).

Stentiranje je indicirano u situacijama kada se s PTA ne može postići zadovoljavajući rezultat, odnosno kod postdilatacijskih disekcija koje ometaju protok (eng. flow-limiting dissection), a koje zaostaju i nakon prolongirane PTA, kod rezidualnih stenoza $>30\%$, akutnog ili subakutnog elastičnog povrata (eng. recoil) $>50\%$ i kod akutne ili subakutne reokluzije tretirane lezije (114)

Glavni krivac za neuspjeh endovaskularnih intervencija je neointimalna hiperplazija (NIH) koja sužava rezidualni arterijski lumen i dovodi do restenoze (Slika 1.6). Iako je restenoza kao glavni marker neuspjeha zajednička stentiranju i angioplastici, nastaje ponešto različitim mehanizmima. Tijekom angioplastike balonom dolazi do pucanja plaka, ogoljenja kompletnog endotela tretiranog segmenta arterije, oštećenja oko 20% VSMC-a, pucanja unutarnje elastične membrane i *tunicae intimae* te izlaganja lipidima bogate jezgre plaka strujanju krvi, što služi kao okidač za oslobađanje brojnih upalnih medijatora i kaskade bioloških reakcija na staničnom nivou, a jačina tih oštećenja korelira s naknadnom NIH (118). Postavljanjem stenta u arterijsku stijenu, odmah započinje odlaganje fibrinogena i trombotskog sadržaja između njegovih niti,

a potom dolazi i do nakupljanja leukocita i drugih upalnih medijatora, bujanja granulacijskog tkiva (119,120), glatkih mišićnih stanica i neointimalne hiperplazije, što zapravo predstavlja upalom potpomognut način cijeljenja specifičan za žilni endotel (121).



Slika 1.6. Neointimalna hiperplazija nakon ozljede arterijske stijenke

A: karotidna arterija miša nakon oštećenja angiografskom žicom, B: femoralna arterija zeca nakon disekcije uzrokovane zrakom, C: koronarna arterija svinje nakon postavljanja stenta. Preuzeto i prilagođeno uz dopuštenje prema Davis C, Fischer J, Ley K, Sarembock IJ. The role of inflammation in vascular injury and repair. *J Thromb Haemost JTH*. 2003 Aug;1(8):1699–709.

Najveći broj studija koje su istraživale povezanost serumske razine upalnih parametara i endovaskularne intervencije rađen je na koronarnim arterijama (120,122,123). Postproceduralni porast upalnih parametara korelirao je s duljinom stentiranog segmenta i brojem stentiranih arterija, ali nije pokazana korelacija s kompleksnošću lezija (124). Stentiranje koronarnih arterija izazvalo je jači upalni odgovor u odnosu na PTA bez postavljanja stenta (125). Stentovi koji otpuštaju lijek (DES) doveli su do slabijeg upalnog odgovora i neointimalne proliferacije stijenke koronarne arterije u usporedbi s običnim metalnim stentovima (BMS) (126), no zbog suprimirane endotelizacije njihovom uporabom povećava se mogućnost kasne tromboze (127).

Daleko je manje istraživanja o povezanosti vaskularnog upalnog odgovora i periproceduralne lezije arterijske stijenke rađeno na perifernim arterijama. Najveći broj istraživanja proveo je Schillinger sa suradnicima (128–130) te su dokazali postproceduralni porast markera akutne faze upale (CRP, fibrinogen i serumski amiloid A) nakon dilatacije perifernih arterija balonom ili stentiranja. Jačina vaskularnog upalnog odgovora, ali i bazična, preproceduralna vrijednost upalnih markera korelirale su s učestalošću postintervencijskih restenoza u 6-mjesečnom

praćenju. U navedenim istraživanjima nije pokazana korelacija porasta upalnih markera i duljine tretiranih lezija.

S druge strane, u studiji koju su proveli Ammar i suradnici (131) u 48 pacijenata zabilježen je vaskularni upalni odgovor u vidu porasta CRP-a nakon stentiranja perifernih arterija, a koji je pokazivao korelaciju s duljinom stentirane lezije.

Većina do sada objavljenih studija, istraživala je povezanost upalnih parametara s restenozom, učestalošću amputacija te angiografskom ili kliničkom progresijom bolesti, a samo manji broj uključivao je i procjenu ovisnosti upalnih parametara o opsegu periproceduralne lezije arterijske stijenke.

1.5. Svrha rada

Očekujemo da će naši rezultati donijeti nove spoznaje o pobudi vaskularnog upalnog odgovora nakon endovaskularnih intervencija kod bolesnika s PAD te dati podatke o ovisnosti jačine vaskularnog upalnog odgovora o opsegu periproceduralnog oštećenja arterijske stijenke tijekom endovaskularnog intervencijskog zahvata.

2. HIPOTEZA

Hipoteza ovog istraživanja je da kod bolesnika s PAB postoji povezanost razine reaktanata akutne faze upale (CRP-a i fibrinogena) i proširenosti bolesti. Nakon PTA i stentiranja dolazi do vaskularnog upalnog odgovora koji se očituje porastom CRP-a i fibrinogena koji je veći o odnosu na bolesnike kod kojih je učinjena invazivna dijagnostička angiografija. Jačina vaskularnog upalnog odgovora ovisi o opsegu periproceduralne lezije arterijske stijenke.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Specifični ciljevi istraživanja:

1. Odrediti veličinu serumske razine CRP-a i fibrinogena u bolesnika s PAB prije te 8, 24 i 48 sati nakon endovaskularne intervencije
2. Odrediti postoji li povezanost između preproceduralne razine te postproceduralnog porasta CRP-a i fibrinogena ovisno o stadiju bolesti prema Fontaine klasifikaciji
3. Odrediti postoji li povezanost postproceduralnog porasta razine CRP-a i fibrinogena ovisno o tipu tretirane lezije prema TASC II klasifikaciji
4. Odrediti postoji li ovisnost porasta CRP-a i fibrinogena o mjeri periproceduralnog oštećenja arterijske stijenke (ukupna duljina tretiranog segmenta, vrijeme inflacije balona, duljina stentiranog segmenta)
5. Odrediti postoji li povezanost jačine vaskularnog upalnog odgovora i čimbenika ateroskleroze (dob, spol, tjelesna težina, pušenje, povišeni lipidi, dijabetes) kod ispitanika

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Istraživanje je bilo koncipirano kao prospektivna kohortna studija. Provedeno je na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Kliničkoga bolničkoga centra Osijek u razdoblju od lipnja 2014. godine do veljače 2017. godine.

4.2. Ispitanici

U istraživanje je ukupno uključeno 155 ispitanika. Ispitanici kojima je učinjena samo dijagnostička angiografija (84 ispitanika) činili su kontrolnu skupinu, a ispitanici kojima je učinjena endovaskularna intervencija na perifernim arterijama (71 ispitanika) činili su eksperimentalnu skupinu.

Kriteriji za uključivanje ispitanika u istraživanje: u istraživanje su bili uključeni pacijenti sa PAB-om upućeni od strane kliničara (vaskularnog kirurga) na dijagnostičku angiografiju i eventualno endovaskularno liječenje.

Isključni kriteriji: maligna bolest; trudnoća; očekivano trajanje života kraće od 6 mjeseci; operacija, infarkt miokarda ili koronarna endovaskularna intervencija u zadnja 3 mjeseca; endovaskularna intervencija na perifernim arterijama u zadnja 2 tjedna; kronični ulkusi ili gangrena; bolesnici na terapiji imunosupresivima te oni koji boluju ili se liječe od kroničnih upalnih bolesti kao što su reumatoidni artritis, psorijaza, upalne bolesti probavnog trakta ili autoimunih bolesti; febrilno stanje bilo koje etiologije te prisustvo kliničkih ili laboratorijskih znakova koji govore za akutni infekt (preproceduralni CRP ≥ 10 mg/l).

Tijekom provedbe istraživanja također su isključeni svi pacijenti kod kojih su osim PTA običnim balonom ili stentiranja metalnim stentom korištene druge tehničke mogućnosti endovaskularnih intervencija poput balona koji otpuštaju lijek (DEB), mehaničke trombektomije, trombolize ili zastrtih stentova.

Svi ispitanici potpisali su informirani pristanak za sudjelovanje u studiji koja je odobrena od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Osijek.

4.3. Metode

Svim ispitanicima uzeti su anamnestički podatci te podatci iz medicinske dokumentacije.

Uzeti su podatci o:

1. osnovnim obilježjima bolesnika: dob, spol, tjelesna težina, tjelesna visina
2. komorbiditetima: hipertenzija, dijabetes melitus, cerebrovaskularna bolest (CVD), koronarna vaskularna bolest (CAD)
3. navikama: pušenje
4. simptomima: hodna pruga, bolovi u mirovanju, pojava ulkusa ili gangrene
5. stupnju bolesti prema Fontaine klasifikaciji
6. osnovnim laboratorijskim nalazima: kompletna krvna slika (KKS), diferencijalna krvna slika (DKS), kolesterol, lipoprotein velike gustoće (HDL), lipoprotein male gustoće (LDL), trigliceridi, glukozi u plazmi, urea, kreatinin, CRP, koagulogram.

Hipertenzija je definirana kao tlak $>140/90$ mmHg ili povijest uzimanja antihipertenziva. Neregulirana dislipidemija definirana je kao vrijednost serumskog LDL-a >3 mmol/l, HDL-a <1 mmol/l, triglicerida $>1,7$ mmol/l ili kolesterola >5 mmol/l, neovisno o povijesti uzimanja hipolipemika. Koronarna vaskularna bolest definirana je kao prisustvo angine pektoris, infarkta miokarda ili koronarne bolesti dokazane koronarografijom. Cerebrovaskularna bolest je definirana kao prisustvo cerebrovaskularnog infarkta, tranzitorne ishemijske atake, revaskularizacije karotidne arterije ili cerebralne hemoragije u anamnezi. Šećerna bolest definirana je kao vrijednost glukoze u krvi na tašte $> 6,4$ mmol/l, hemoglobin A1c $\geq 6.5\%$ ili uzimanje terapije za šećernu bolest.

Svatom ispitaniku učinjena dijagnostička angiografija standardnom Seldingerovom tehnikom, transfemoralnim pristupom, koristeći uređaj za digitalnu subtrakcijsku angiografiju Shimadzu Bransist Sapphire.

Ukoliko je prema TASC klasifikaciji i tegobama pacijenta postojala indikacija, učinjena je endovaskularna intervencija standardnom tehnikom sukladno smjernicama CIRSE-a (108) i TASC II konsenzusu (116). Odabir duljine i promjera balona za angioplastiku vršio se prema kvantitativnoj analizi tretirane arterije. Indikacija za stentiranje samoširećim nitinolnim stentovima bila je postdilatacijska rezidualna stenoza $> 30\%$, elastični povrat aterijske stijenke

(eng. recoil) nakon PTA ili disekcija koja kompromitira krvni protok. Korišteni stentovi bili su za 1 mm širi od promjera referentne krvne žile. Tijekom endovaskularne intervencije svakom je bolesniku dano 5000 IU Heparina intraarterijski u bolusu. Za svakog ispitanika zabilježena je utrošena količina i koncentracija uporabljenog kontrastnog sredstva, količina intraarterijski apliciranog heparina i doza ozračivanja kao umnožak doze i površine (DAP) (izražena u Gycm^2), kumulativna doza (CD) (izražena u Gy), vrijeme dijaskopije (FT) (izraženo u minutama) te ukupan broj ekspozicija. Kod svakog ispitanika iz eksperimentalne skupine zabilježen je stupanj tretirane lezije prema TASC klasifikaciji, duljina balonom dilatiranog segmenta, promjer i duljina balona, vrijeme inflacije balona i duljina stentiranog segmenta ako je stent upotrijebljen. Pacijentima kod kojih je učinjena endovaskularna intervencija je tijekom naredna 3 dana davan enoksaparin subkutano u dozi od 40 mg dnevno za prevenciju tromboembolijskih komplikacija. Kod svakog je pacijenta praćena pojava peri- ili postproceduralnih komplikacija tijekom prvih 48 sati. Malim komplikacijama smatrani su hematomi ili pseudoaneurizmi na mjestu punkcije, disekcija ili periferna embolizacija. Velikim komplikacijama su smatrani veliko krvarenje (pad u hemoglobinu $>2\text{mg/dl}$) ili pojava bilo kakve komplikacije koja bi zahtijevala operativni zahvat unutar 48 sati.

Svakom ispitaniku su prije zahvata uzeti uzorci venske krvi za laboratorijsku dijagnostiku iz koje su određeni KKS, DKS, kompletni lipidogram, CRP, koagulogram, urea, kreatinin. Kontrolni uzorci venske krvi za određivanje KKS, DKS, CRP-a i fibrinogena uzeti su ispitanicima 8 sati, 24 sata i 48 sati nakon angiografije ili endovaskularne intervencije.

Laboratorijska dijagnostika učinjena je na Odjelu za kliničku laboratorijsku dijagnostiku Kliničkoga bolničkog centra Osijek.

Određivanje koncentracije CRP-a u mg/l provodilo se imunoturbidimetrijskom metodom na instrumentu Olympus AU480 od tvrtke Beckman Coulter. Određivanje koncentracije fibrinogena u g/l provodilo se koagulometrijskom metodom po Claussu na instrumentu BCS XP od tvrtke Siemens Healthcare Diagnostics. Određivanje brojčane koncentracije krvnih stanica učinjeno je metodom impedancije i optičkom metodom na automatskom brojaču krvnih stanica Sysmex XN 2000 od tvrtke Sysmex Co.

4.4. Statističke metode

Brojčani podatci opisani su osnovnim mjerama sredine i raspršenja. Normalnost raspodjele promatranih numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Kategoričke varijable opisane su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Za utvrđivanje razlika u mjerenim parametrima između skupina, te podskupina unutar svake skupne korišten je Studentov t-test za parametrijsku, a Mann-Whitney U-test za neparametrijsku razdiobu, dok se za utvrđivanje razlika upalnih parametara između mjerenja prije zahvata, 8, 24 i 48 sati nakon zahvata pri parametrijskoj razdiobi koristio T-test zavisnih uzoraka ili Wilcoxonov test i Friedmanov test za neparametrijsku razdiobu. Za utvrđivanje razlika među proporcijama između nezavisnih uzoraka upotrijebio se χ^2 -test i Fisherov egzaktni test. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $\alpha=0,05$. Za statističku analizu koristio se statistički program MedCalc Statistical Software version 14.12.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2014).

5. REZULTATI

5.1. Osnovna obilježja ispitanika

Istraživanje je provedeno na 155 ispitanika od kojih je 116 (74,8 %) muškaraca i 39 (25,2 %) žena, podijeljenih u dvije skupine, njih 84 (54,2 %) kojima je učinjena samo dijagnostička angiografija (kontrolna skupina) i 71 (45,8 %) ispitanik s učinjenom endovaskularnom intervencijom (eksperimentalna skupina). Prema Fontaine klasifikaciji stupnja bolesti, 34 (21,9%) ispitanika je IIA stupnja, 107 (69 %) ispitanika je IIB stupnja. Osam (5,2%) ispitanika boluje od PAB-a III stupnja po Fontainu, a 6 (3,9%) ima četvrti stupanj bolesti. Od popratnih bolesti 106 (68,4 %) ispitanika ima hipertenziju, njih 111 (87,4 %) nereguliranu dislipidemiju, značajno češće ispitanici iz kontrolne skupine (Fisherov egzaktni test, $P = 0,003$). Prema TASC II smjernicama, 38 (59,4%) ispitanika iz eksperimentalne skupine ima leziju A klasifikacije, lezija B klasifikacije tretirana je u 21 (32,8%) ispitanika, a lezija TASC C liječena je u 5 (7,8%) ispitanika. Stent je ugrađen kod 27 (38 %) ispitanika eksperimentalne skupine, dok je kod preostalih 44 (62%) ispitanika učinjena PTA (Tablica 5.1).

Medijan dobi ispitanika je 63 godine (interkvartilnog raspona od 58 do 70 godina), a indeks tjelesne mase $27,8 \text{ kg/m}^2$ (interkvartilnog raspona od $24,7 \text{ kg/m}^2$ do $30,4 \text{ kg/m}^2$, bez značajnih razlika prema skupinama).

Središnja vrijednosti količine kontrastnog sredstva koju su ispitanici primili je 110 ml (interkvartilnog raspona od 86,3 ml do 150 ml), značajno više kod ispitanika eksperimentalne skupine (Mann Whitney U test, $P = 0,02$), kod kojih je i značajno duže vrijeme fluoroskopije od 4,3 minute (interkvartilnog raspona 3,1 minuta do 6,6 minuta) u odnosu na kontrolnu skupinu (Mann Whitney U test, $P < 0,001$).

Tablica 5.1. Osnovna obilježja ispitanika prema skupinama

	Broj (%) ispitanika			P*
	Kontrolna skupina	Eksperimentalna skupina	Ukupno	
Spol				
Muškarci	64 (76,2)	52 (73,2)	116 (74,8)	0,71
Žene	20 (23,8)	19 (26,8)	39 (25,2)	
Stupanj bolesti prema Fontaine klasifikaciji				
II A	17 (20,2)	17 (23,9)	34 (21,9)	0,84
II B	58 (69)	49 (69)	107 (69)	
III	5 (6)	3 (4,2)	8 (5,2)	
IV	4 (4,8)	2 (2,8)	6 (3,9)	
Dijabetes melitus	30 (35,7)	26 (36,6)	56 (36,1)	> 0,99
Hipertenzija	55 (65,5)	51 (71,8)	106 (68,4)	0,49
Cerebrovaskularna bolest	14 (16,7)	10 (14,1)	24 (15,5)	0,82
Koronarna arterijska bolest	16 (19)	12 (16,9)	28 (18,1)	0,84
Pušači	45 (53,6)	35 (49,3)	80 (51,6)	0,63
Dislipidemija	66 (95,7)	45 (77,6)	111 (87,4)	0,003
Lezije prema TASC klasifikaciji				
A		38 (59,4)		
B		21 (32,8)		
C		5 (7,8)		
D		0		
Ishod				
Angiografija	84 (100)	0	84 (100)	
Perkutana transluminalna angioplastika (PTA)	0	44 (62)	44 (62)	
Stent	0	27 (38)	27 (17,4)	

*Fisherov egzaktni test; †TASC - Transatlanski međudruštveni konsenzus za liječenje periferne arterijske bolesti

U eksperimentalnoj skupini značajno su veće vrijednosti kumulativne doze (Mann Whitney U test, $P < 0,001$) i broja ekspozicija (Mann Whitney U test, $P = 0,001$) (Tablica 5.2).

Tablica 5.2. Središnje vrijednosti (medijan) parametara prema skupinama

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Kontrolna skupina	Eksperimentalna skupina	Ukupno	
Dob ispitanika	64,5 (58 - 71,8)	62 (58 - 69)	63 (58 - 70)	0,29
Indeks tjelesne mase [kg/m ²]	27,5 (24,5 - 30)	28,2 (24,8 - 30,9)	27,8 (24,7 - 30,4)	0,28
Količina kontrastnog sredstva [ml]	110 (93,5 - 127,5)	140 (80 - 180)	110 (86,3 - 150)	0,02
Vrijeme fluoroskopije (min)	0,6 (0,4 - 0,9)	4,3 (3,1 - 6,6)	1,8 (0,6 - 4,4)	< 0,001
DAP (dGycm ²)	302 (187 - 431)	398 (160 - 655)	348 (185 - 532)	0,06
Kumulativna doza (mGy)	61,3 (41,4 - 89,7)	166,3 (85,3 - 304,6)	89,6 (56,2 - 179,2)	< 0,001
Broj ekspozicija [N]	102,5 (84,8 - 129,5)	144 (97,5 - 179,3)	121 (88,3 - 155,5)	0,001
Vrijeme inflacije balona (s)	-	360(180 - 431,3)	-	-
Duljina tretiranog segmenta (cm)	-	8 (6 - 15)	-	-
Duljina stentiranog segmenta (cm)	-	5 (4 - 6)	-	-

*Mann Whitney U test; †DAP – umnožak doze i površine

5.2. Inicijalne vrijednosti upalnih parametara prema komorbiditetima i stupnju težine bolesti

Nema značajnih razlika u vrijednostima upalnih parametara s obzirom na pušenje, dijabetes melitus i cerebrovaskularni inzult. Kod hipertoničara značajno su više vrijednosti CRP-a, s medijanom 3,6 mg/l (interkvartilnog raspona 1,9 mg/l do 6,5 mg/l) (Mann Whitney U test, $P = 0,02$) u odnosu na ispitanike s normalnim vrijednostima tlaka. Kod ispitanika s infarktom miokarda fibrinogen je značajno viši s medijanom 3,4 g/l (interkvartilnog raspona 3,2 g/l do 4,2 g/l) (Mann Whitney U test, $P = 0,03$), a značajno je viši i kod ispitanika s dislipidemijom (Mann Whitney U test, $P = 0,01$) (Tablica 5.3).

Tablica 5.3. Vrijednosti CRP-a (mg/l) i fibrinogena (g/l) prema komorbiditetima

		Medijan (interkvartilni raspon)		P*
		Ne	Da	
Pušenje				
CRP		3,1(1,4 - 5,3)	3,4 (2,2 - 5,2)	0,15
Fibrinogen		3,8 (3,2 - 4,4)	3,8 (3,4 - 4,7)	0,29
Dijabetes melitus				
CRP		3,2 (2 - 5)	3,2 (1,4 - 6)	0,69
Fibrinogen		3,7 (3,4 - 4,3)	3,9 (3,2 - 4,8)	0,87
Hipertenzija				
CRP		2,7 (1,9 - 3,9)	3,6 (1,9 - 6,5)	0,02
Fibrinogen		3,6 (3,4 - 4,3)	3,8 (3,3 - 4,8)	0,27
Cerebrovaskularni inzult				
CRP		3,2 (1,9 - 5,1)	3,8 (3,3 - 4,5)	0,47
Fibrinogen		3,5 (2 - 5,3)	3,8 (3,3 - 4,8)	0,89
Infarkt miokarda				
CRP		3,3 (2 - 5,4)	2,6 (1,8 - 4,8)	0,17
Fibrinogen		3,9 (3,4 - 4,5)	3,4 (3,2 - 4,2)	0,03
Dislipidemija				
CRP		2,45 (0,8 - 5,9)	3,25 (1,9 - 5,35)	0,35
Fibrinogen		3,3 (3,0 - 3,97)	3,9 (3,4 - 4,7)	0,01

*Mann Whitney U test; †CRP – C-reaktivni protein

U inicijalnim vrijednostima upalnih parametara nema značajnih razlika prema Fontaine klasifikaciji kod CRP-a, no u vrijednostima fibrinogena postoje značajne razlike između ispitanika s II A vs. III / IV (Mann Whitney U test, $P = 0,01$), te između ispitanika sa stupnjem II B vs. III / IV (Mann Whitney U test, $P = 0,01$) (Tablica 5.4).

Tablica 5.4. Značajnost razlika inicijalnih upalnih parametara prema Fontaine klasifikaciji stupnja težine bolesti

	P * vrijednost		
	II A vs. II B	II A vs. III/IV	II B vs. III/IV
CRP (mg/l)	0,50	0,37	0,59
Fibrinogen (g/l)	0,40	0,01	0,01

*Mann Whitney U test; †CRP – C-reaktivni protein

5.3. Vrijednosti i promjene upalnih parametara prema skupinama

U kontrolnoj skupini nema značajnog porasta upalnih parametara CRP-a i fibrinogena između mjerenja prije angiografije, te 8, 24 i 48 sati nakon angiografije. U eksperimentalnoj skupini značajno je povećanje CRP-a i fibrinogena od mjerenja prije endovaskularne intervencije do 48 sati poslije intervencije (Friedmanov test, $P < 0,001$). Uspoređujući skupine, 24 sata nakon zahvata značajno više vrijednosti CRP-a, medijana 6,2 mg/dl (interkvartilnog raspona od 3,4 mg/l do 11,5 mg/l) imaju ispitanici eksperimentalne skupine (Mann Whitney U test, $P = 0,03$), dok u vrijednostima fibrinogena nema značajnih razlika u skupinama u pojedinom mjerenju (Tablica 5.4).

Tablica 5.4. Medijan CRP-a (mg/l) i fibrinogena (g/l) prema skupinama

	Medijan (interkvartilni raspon)				P†
	Kontrolna skupina	P*	Eksperimentalna skupina	P*	
CRP 0	3 (1,9 - 4,7)	0,13	3,7 (2,05 - 6)	<0,001	0,17
CRP 8h	3,1 (1,8 - 5,3)		3,7 (1,9 - 6,75)		0,42
CRP 24h	4,75 (2,83 - 6,8)		6,2 (3,4 - 11,5)		0,03
CRP 48h	6,5 (3,25 - 8,4)		9,1 (4,3 - 17,7)		0,09
Fibrinogen 0	3,7 (3,3 - 4,3)	0,18	3,8 (3,3 - 4,7)	<0,001	0,38
Fibrinogen 8h	3,5 (3,2 - 4,18)		3,6 (3,13 - 4,1)		0,76
Fibrinogen 24h	3,8 (3,33 - 4,7)		4 (3,45 - 4,9)		0,42
Fibrinogen 48h	4,3 (3,3 - 5,3)		4,3 (3,7 - 5,2)		0,93

*Friedmanov test; †Mann Whitney U test; ‡CRP – C-reaktivni protein

Značajno je veća promjena CRP-a u eksperimentalnoj skupini unutar 24 sata nakon intervencije u odnosu na vrijednosti prije zahvata (Mann Whitney U test, $P = 0,002$) (Tablica 5.5).

Tablica 5.5. Promjene CRP-a (mg/l) i fibrinogena (g/l) u odnosu na vrijednosti prije intervencije prema skupinama

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Kontrolna skupina	Eksperimentalna skupina	Ukupno	
Δ CRP (0-8h)	0 (-0,7 - 0,5)	0 (-0,7 - 0,6)	0 (-0,7 - 0,5)	0,75
Δ CRP (0-24h)	0,65 (-0,4 - 2,95)	2,4 (0,65 - 4,85)	1,5 (0,1 - 3,5)	0,002
Δ CRP (0-48h)	2,8 (0,3 - 4,7)	4,6 (1,8 - 10,5)	4,05 (1,23 - 8,5)	0,09
Δ Fibrinogen (0-8h)	-0,2 (-0,6 - 0,13)	-0,4 (-0,7 - 0,1)	-0,2 (-0,7 - 0,1)	0,27
Δ Fibrinogen (0-24h)	0,2 (-0,23 - 0,6)	0,1 (-0,3 - 0,6)	0,1 (-0,3 - 0,6)	0,69
Δ Fibrinogen (0-48h)	0,5 (0,1 - 7,05)	0,3 (-0,1 - 0,9)	0,4 (-0,1 - 0,9)	0,40

* Mann Whitney U test; †CRP – C-reaktivni protein

U razdoblju od 8 do 24 sata nakon intervencije, značajno je veća promjena CRP-a (više vrijednosti) u eksperimentalnoj skupini (Mann Whitney U test, $P = 0,001$), dok u ostalim promjenama nema značajnih razlika prema skupinama (Tablica 5.6).

Tablica 5.6. Promjene CRP-a (mg/l) i fibrinogena (g/l) prema skupinama

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Kontrolna skupina	Eksperimentalna skupina	Ukupno	
Δ CRP (0-8h)	0 (-0,7 - 0,5)	0 (-0,7 - 0,6)	0 (-0,7 - 0,5)	0,75
Δ CRP (8h-24h)	0,9 (0,2 - 2,1)	2,2 (1 - 3,88)	1,4 (0,5 - 3,08)	0,001
Δ CRP (24h-48h)	0,3 (-0,6 - 1,75)	2,15 (0,05 - 6,8)	1,5 (-0,1 - 5,1)	0,11
Δ Fibrinogen (0-8h)	-0,2 (-0,6 - 0,13)	-0,4 (-0,7 - 0,1)	-0,2 (-0,7 - 0,1)	0,27
Δ Fibrinogen (8h-24h)	0,45 (0,1 - 0,78)	0,4 (0,1 - 0,6)	0,4 (0,1 - 0,7)	0,55
Δ Fibrinogen (24h-48h)	0,3 (0,1 - 0,5)	0,35 (-0,03 - 0,63)	0,3 (0 - 0,6)	0,89

*Mann Whitney U test; †CRP – C-reaktivni protein

U skupinama ispitanika kod kojih je učinjena PTA ili stentiranje značajno se povećavaju vrijednosti upalnih parametara (CRP, fibrinogen) u odnosu na vrijednosti prije intervencije (Friedmanov test, $P < 0,001$). U vremenu 48 sati nakon intervencije, značajno više vrijednosti CRP-a imaju ispitanici kojima je ugrađen stent, medijana 12,8 mg/l (interkvartilnog raspona 8,05 mg/l do 23,9 mg/l) (Mann Whitney U test, $P = 0,03$) (Tablica 5.7).

Tablica 5.7. Medijan CRP-a (mg/l) i fibrinogena (g/l) prema ishodu (perkutana transluminalna angioplastika ili stent)

	Medijan (interkvartilni raspon)					P [†]
	PTA	P*	Stent	P*	Ukupno	
CRP 0	3,6 (2 - 5,9)		4,6 (2,13 - 7,65)		3,7 (2,05 - 6)	0,33
CRP 8h	3,3 (1,65 - 5,75)		4,6 (2,1 - 12)		3,7 (1,9 - 6,75)	0,09
CRP 24h	6,2 (3,4 - 9,85)	<0,001	10,1 (3,08 - 14,73)	<0,001	6,2 (3,4 - 11,45)	0,18
CRP 48h	7 (3,65 - 14,05)		12,8 (8,05 - 23,9)		9,1 (4,3 - 17,7)	0,03
Fibrinogen 0	3,8 (3,4 - 4,5)		3,8 (3,28 - 4,93)		3,8 (3,3 - 4,7)	0,91
Fibrinogen 8h	3,55 (3,2 - 4,03)		3,7 (3 - 4,35)		3,6 (3,13 - 4,1)	0,94
Fibrinogen 24h	4,05 (3,43 - 4,68)	<0,001	4 (3,35 - 5,15)	<0,001	4 (3,45 - 4,85)	0,77
Fibrinogen 48h	4,3 (3,6 - 5)		4,9 (3,7 - 5,4)		4,3 (3,7 - 5,2)	0,15

*Friedmanov test; [†]Mann Whitney U test; ; [‡]CRP – C-reaktivni protein

U odnosu na vrijednosti upalnih parametara prije intervencije, nema značajnih razlika porasta parametara u zadanim vremenskim intervalima obzirom na ishod (Tablica 5.8).

Tablica 5.8. Medijan promjene CRP-a (mg/l) i fibrinogena (g/l) u odnosu na vrijednosti prije zahvata, prema ishodu (perkutana transluminalna angioplastika ili stent)

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	PTA	Stent	Ukupno	
ΔCRP (0-8h)	0 (-0,6 - 0,55)	0,2 (-0,85 - 1,05)	0 (-0,7 - 0,5)	0,62
ΔCRP (0-24h)	2,6 (0,85 - 4,45)	2,15 (0,18 - 6,55)	1,4 (0,5 - 3,08)	0,92
ΔCRP (0-48h)	3,2 (1 - 9,1)	6,2 (2,9 - 12,85)	1,5 (-0,1 - 5,1)	0,21
ΔFibrinogen (0-8h)	-0,35 (-0,63 - 0,13)	-0,4 (-0,83 - 0,1)	-0,2 (-0,7 - 0,1)	0,42
ΔFibrinogen (0-24h)	0,1 (-0,28 - 0,58)	0,2 (-0,4 - 0,7)	0,4 (0,1 - 0,7)	0,97
ΔFibrinogen (0-48h)	0,2 (-0,2 - 0,85)	0,5 (-0,02 - 1,43)	0,3 (0 - 0,6)	0,20

* Mann Whitney U test; †CRP – C-reaktivni protein; ‡PTA – perkutana transluminalna angioplastika

U razdoblju od 24 do 48 sata nakon zahvata, značajno je veća promjena fibrinogena (više vrijednosti) u stentiranoj skupini (Mann Whitney U test, P = 0,04), dok u ostalim promjenama nema značajnih razlika prema skupinama (Tablica 5.9).

Tablica 5.9. Medijan promjene CRP-a (mg/l) i fibrinogena (g/l) prema mjerenjima i ishodu (perkutana transluminalna angioplastika ili stent)

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	PTA	Stent	Ukupno	
ΔCRP (0-8h)	0 (-0,6 - 0,55)	0,2 (-0,85 - 1,05)	0 (-0,7 - 0,5)	0,62
ΔCRP (8h-24h)	2,5 (1,05 - 4,1)	1,5 (0,6 - 3,8)	1,4 (0,5 - 3,08)	0,54
ΔCRP (24h-48h)	1,4 (-0,15 - 4,35)	3,1 (0,25 - 10,15)	1,5 (-0,1 - 5,1)	0,19
ΔFibrinogen (0-8h)	-0,35 (-0,63 - 0,13)	-0,4 (-0,83 - 0,1)	-0,2 (-0,7 - 0,1)	0,42
ΔFibrinogen (8h-24h)	0,4 (0,1 - 0,5)	0,45 (0,1 - 0,7)	0,4 (0,1 - 0,7)	0,62
ΔFibrinogen (24h-48h)	0,1 (-0,15 - 0,6)	0,5 (0,25 - 0,75)	0,3 (0 - 0,6)	0,04

*Mann Whitney U test; †CRP – C-reaktivni protein; ‡PTA – perkutana transluminalna angioplastika

Spearmanovim koeficijentom korelacije utvrdili smo da nema značajnih povezanosti razine upalnih parametara s duljinom tretiranog segmenta, stentiranog segmenta i vremena inflacije balona (Tablica 5.10).

Tablica 5.10. Spearmanov koeficijent korelacije između upalnih parametara te duljine tretiranog segmenta, stentiranog segmenta i vremena inflacije balona

	Spearmanov koeficijent korelacije (Rho) (P-vrijednost)		
	Duljina tretiranog segmenta	Vrijeme inflacije balona	Duljina stentiranog segmenta
CRP 0	- 0,141	- 0,099	- 0,129
CRP 8h	- 0,188	- 0,181	0,010
CRP 24h	0,017	0,020	0,002
CRP 48h	- 0,014	- 0,017	- 0,272
Fibrinogen 0	0,009	- 0,007	0,081
Fibrinogen 8h	0,122	0,088	0,049
Fibrinogen 24h	0,121	0,041	0,209
Fibrinogen 48h	0,113	- 0,003	- 0,017

*CRP – C-reaktivni protein

Postoji dobra pozitivna povezanost promjene CRP-a unutar prvih osam sati nakon zahvata s duljinom stentiranog segmenta (Spearmanov koeficijent korelacije $\rho = 0,535$ $P = 0,01$), kao i promjena CRP-a unutar 24 sata s duljinom tretiranog segmenta (Spearmanov koeficijent korelacije $\rho = 0,310$ $P = 0,02$), dok po ostalim vrijednostima povezanosti nisu značajne (Tablica 5.11).

Tablica 5.11. Spearmanov koeficijent korelacije između promjena upalnih parametara te duljine tretiranog segmenta, stentiranog segmenta i vremena inflacije balona

	Spearmanov koeficijent korelacije (Rho) (P-vrijednost)		
	Duljina tretiranog segmenta	Vrijeme inflacije balona	Duljina stentiranog segmenta
Δ CRP (0-8h)	0,015	- 0,114	0,535 (0,01)
Δ CRP (0-24h)	0,310 (0,02)	0,195	0,310
Δ CRP (0-48h)	0,161	- 0,006	0,061
Δ Fibrinogen (0-8h)	0,131	0,081	- 0,083
Δ Fibrinogen (0-24h)	0,093	- 0,031	0,168
Δ Fibrinogen (0-48h)	0,235	- 0,061	0,185

*CRP – C-reaktivni protein

Postoji dobra pozitivna povezanost promjene CRP-a unutar prvih osam sati nakon zahvata s duljinom stentiranog segmenta (Spearmanov koeficijent korelacije $\rho = 0,535$ $P = 0,01$), kao i

promjena CRP-a od 8 do 24 sata s duljinom tretiranog segmenta (Spearmanov koeficijent korelacije $\rho = 0,313$ $P = 0,02$), s vremenom inflacije balona (Spearmanov koeficijent korelacije $\rho = 0,270$ $P = 0,03$) dok ostale promjene nisu značajno povezane s duljinom tretiranog ili stentiranog segmenta i vremenom inflacije balona (Tablica 5.12).

Tablica 5.12. Spearmanov koeficijent korelacije između promjena upalnih parametara te duljine tretiranog segmenta, stentiranog segmenta i vremena inflacije balona

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P-vrijednost)		
	Duljina tretiranog Segmenta	Vrijeme inflacije balona	Duljina stentiranog segmenta
Δ CRP (0-8h)	0,015	- 0,114	0,535 (0,01)
Δ CRP (8h-24h)	0,313 (0,02)	0,270 (0,03)	0,202
Δ CRP (24h-48h)	0,109	- 0,035	- 0,011
Δ Fibrinogen (0-8h)	0,131	0,081	- 0,083
Δ Fibrinogen (8h-24h)	- 0,059	- 0,117	0,173
Δ Fibrinogen (24h-48h)	0,073	0,021	- 0,076

*CRP – C-reaktivni protein

5.4. Vrijednosti i promjene upalnih parametara prema stupnju težine bolesti, lokalizaciji i kompleksnosti lezije

U skupini ispitanika eksperimentalne skupine s Fontaine stupnjem II A značajno je povećanje CRP-a s 3,15 mg/l (interkvartilnog raspona 2,2 mg/l do 6 mg/l) na 13,1 mg/l (interkvartilnog raspona od 5,1 mg/l do 15,9 mg/l) (Friedmanov test, $P = 0,001$), kao i fibrinogena s 4,4 g/l (interkvartilnog raspona od 3,45 g/l do 5 g/l) na 5 g/l (interkvartilnog raspona od 4,23 g/l do 5,33 g/l) (Friedmanov test, $P = 0,002$). Kod stupnja II B, također, značajno je povećanje i CRP-a i fibrinogena (Friedmanov test, $P < 0,001$), dok kod ispitanika sa stupnjevima III/ IV nema značajne promjene u upalnim parametrima. Prema Fontaine klasifikaciji stupnja težine bolesti nema značajnih razlika upalnih parametara unutar pojedinog mjerenja (Tablica 5.13).

Tablica 5.13. Medijan CRP-a (mg/l) i fibrinogena (g/l) prema Fontaine klasifikaciji (eksperimentalna skupina)

	Medijan (interkvartilni raspon) prema Fontaine klasifikaciji					P [†]
	II A	P*	II B	P*	III / IV	P*
CRP 0	3,15 (2,2 - 6)	0,001	3,75 (1,93 - 5,9)	<0,001	3,9(2 - 32,4)	0,77
CRP 8h	2,5 (1,7 - 9)		3,7(1,78 - 6,6)		3,8(2,6 - 36,1)	0,70
CRP 24h	5,7 (3,6 - 15)		6,2 (2,85 - 10,8)		12,8 (6,5 - 48,6)	0,18
CRP 48h	13,1 (5,1 - 15,9)		8,9 (3,85 - 19,4)		10,9 (4,8 - 72,7)	0,85
Fibrinogen 0	4,4 (3,45 - 5)	0,002	3,7 (3,3 - 4,5)	<0,001	4 (3,7 - 5,6)	0,13
Fibrinogen 8h	3,9 (3,03 - 4,7)		3,5 (3,1 - 4)		3,8 (3,5 - 5,2)	0,49
Fibrinogen 24h	4,5 (3,95 - 5,3)		3,7 (3,4 - 4,6)		4,3 (3,8 - 6,05)	0,07
Fibrinogen 48h	5 (4,23 - 5,33)		4,4 (3,6 - 5,28)		4,1 (4,1 - 4,3)	0,54

*Friedmanov test; [†]Kruskal Wallis test; [‡]CRP – C-reaktivni protein

Promjena fibrinogena u prvih osam sati nakon zahvata značajno je manja kod ispitanika s Fontaine stupnjem II B u odnosu na ostale stupnjeve težine bolesti (Kruskal Wallis test, $P = 0,04$), u ostalim promjenama nema značajnih razlika prema Fontaine klasifikaciji (Tablica 5.14).

Tablica 5.14. Medijan promjene CRP-a (mg/l) i fibrinogena (g/l) prema inicijalnim vrijednostima po Fontaine klasifikaciji ispitanika eksperimentalne skupine

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	II A	II B	III / IV	
Δ CRP (0-8h)	-0,2 (-0,7 - 1,1)	0,1 (-0,7 - 0,53)	0,3 (-1,1 - 5,25)	0,77
Δ CRP (0-24h)	2,3 (0,4 - 4,3)	2,1 (0,8 - 4,45)	8,9 (1,3 - 19,4)	0,30
Δ CRP (0-48h)	4,8 (0,7 - 7,9)	4,5 (2 - 11,48)	6,25 (-0,28 - 29,8)	0,85
Δ Fibrinogen (0-8h)	-0,75 (-1,13 - -0,1)	-0,2 (-0,6 - 0,2)	-0,4 (-0,6 - 0,1)	0,04
Δ Fibrinogen (0-24h)	0,05 (-0,38 - 0,53)	0,1 (-0,3 - 0,6)	0,2 (-0,15 - 0,75)	0,81
Δ Fibrinogen (0-48h)	-0,05 (-0,28 - 0,78)	0,55 (-0,05 - 1)	0,2 (-0,3 - 0,6)	0,13

*Kruskal Wallis test; [†]CRP – C-reaktivni protein

Promjena fibrinogena u prvih osam sati nakon zahvata značajno je manja kod ispitanika s Fontaine stupnjem II B u odnosu na ostale stupnjeve (Kruskal Wallis test, $P = 0,04$), kao i u vremenu od 8 do 24 sata nakon zahvata (Kruskal Wallis test, $P = 0,02$), u ostalim promjenama nema značajnih razlika prema Fontaine klasifikaciji (Tablica 5.15).

Tablica 5.15. Medijan promjene CRP-a (mg/l) i fibrinogena (g/l) prema mjerenjima po Fontaine klasifikaciji ispitanika eksperimentalne skupine

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	II A	II B	III / IV	
Δ CRP (0-8h)	-0,2 (-0,7 - 1,1)	0,1 (-0,7 - 0,53)	0,3 (-1,1 - 5,25)	0,77
Δ CRP (8h-24h)	1,9 (1,1 - 3,2)	1,95 (0,68 - 3,75)	9 (2,2 - 14,15)	0,12
Δ CRP (24h-48h)	2,3 (-0,15 - 4,48)	2,3 (0,1 - 8,13)	0,5 (-0,93 - 7,85)	0,59
Δ Fibrinogen (0-8h)	-0,75 (-1,13 - -0,1)	-0,2 (-0,6 - 0,2)	-0,4 (-0,6 - 0,1)	0,04
Δ Fibrinogen (8h-24h)	0,5 (0,38 - 0,88)	0,3 (0,05 - 0,5)	0,5 (0,05 - 1,1)	0,02
Δ Fibrinogen (24h-48h)	0,1 (-0,3 - 0,6)	0,4 (0,03 - 0,78)	0 (0 - 0,6)	0,26

*Kruskal Wallis test; †CRP – C-reaktivni protein

U podskupinama ispitanika, ovisno je li intervencija učinjena supraingvinalno ili infraingvinalno, značajno se povećavaju vrijednosti upalnih parametara (CRP, fibrinogen) u odnosu na vrijednosti prije zahvata (Friedmanov test, $P < 0,001$). Među skupinama prema lokalizaciji nema statistički značajne razlike u vrijednostima upalnih parametara unutar pojedinog mjerenja (Tablica 5.16).

Tablica 5.16. Medijan CRP-a (mg/l) i fibrinogena (g/l) prema lokalizaciji

	Medijan (interkvartilni raspon) prema lokalizaciji				P [†]	
	Supraingvinalno	P*	Infraingvinalno	P*		Ukupno
CRP 0	3,7 (2,2 - 7,6)	<0,001	3,8 (1,95 - 5,9)	<0,001	3,7 (2,05 - 6)	0,42
CRP 8h	3,6 (2,25 - 9,73)		3,7 (1,85 - 5,93)		3,7 (1,9 - 6,75)	0,24
CRP 24h	9,35 (3,88 - 13,63)		6,2 (3,3 - 10,3)		6,2 (3,4 - 11,45)	0,21
CRP 48h	18,55 (3,98 - 24,03)		8,3 (4,68 - 13,3)		9,1 (4,3 - 17,7)	0,17
Fibrinogen 0	4,2 (3,48 - 5,23)	<0,001	3,7 (3,3 - 4,45)	<0,001	3,8 (3,3 - 4,7)	0,10
Fibrinogen 8h	4 (3 - 4,8)		3,5 (3,2 - 4)		3,6 (3,13 - 4,1)	0,37
Fibrinogen 24h	4,5 (3,63 - 5,3)		3,8 (3,45 - 4,55)		4 (3,45 - 4,85)	0,09
Fibrinogen 48h	5 (3,9 - 5,63)		4,3 (3,6 - 5,03)		4,3 (3,7 - 5,2)	0,13

*Friedmanov test; [†]Mann Whitney U test; ; [‡]CRP – C-reaktivni protein

Nema značajne razlike u promjeni upalnih parametara u odnosu na inicijalne vrijednosti (Tablica 5.17), kao ni u promjenama s obzirom na pojedina mjerenja (Tablica 5.18) među podskupinama ovisno o lokalizaciji intervencije.

Tablica 5.17. Medijan promjene CRP-a (mg/l) i fibrinogena (g/l) u odnosu na inicijalne vrijednosti prema lokalizaciji

	Medijan (interkvartilni raspon) prema lokalizaciji			P*
	Supraingvinalno	Infraingvinalno	Ukupno	
ΔCRP (0-8h)	0,2 (-0,4 - 0,93)	0 (-0,73 - 0,53)	0 (-0,7 - 0,6)	0,29
ΔCRP (0-24h)	2,55 (1,5 - 5)	2,6 (0,6 - 5,7)	2,4 (0,65 - 4,85)	0,54
ΔCRP (0-48h)	5,6 (1,83 - 17,58)	4,6 (1,9 - 7,9)	4,6 (1,8 - 10,5)	0,43
ΔFibrinogen (0-8h)	-0,4 (-0,8 - -0,1)	-0,2 (-0,5 - 0,2)	-0,4 (-0,7 - 0,1)	0,21
ΔFibrinogen (0-24h)	0,15 (-0,3 - 0,7)	0,1 (-0,3 - 0,6)	0,1 (-0,3 - 0,6)	0,63
ΔFibrinogen (0-48h)	0,55 (-0,08 - 1,3)	0,25 (-0,1 - 0,83)	0,3 (-0,1 - 0,9)	0,42

* Mann Whitney U test; [†]CRP – C-reaktivni protein

Tablica 5.18. Medijan promjene CRP-a (mg/l) i fibrinogena (g/l) prema lokalizaciji

	Medijan (interkvartilni raspon) promjena prema lokalizaciji			P*
	Supraingvinalno	Infraingvinalno	Ukupno	
ΔCRP (0-8h)	0,2 (-0,4 - 0,93)	0 (-0,73 - 0,53)	0 (-0,7 - 0,5)	0,29
ΔCRP (8h-24h)	2,5 (1,1 - 3,6)	2,3 (0,9 - 4,9)	1,4 (0,5 - 3,08)	0,98
ΔCRP (24h-48h)	2,9 (-0,13 - 11,28)	2,1 (0,1 - 4,7)	1,5 (-0,1 - 5,1)	0,46
ΔFibrinogen (0-8h)	-0,4 (-0,8 - -0,1)	-0,2 (-0,5 - 0,2)	-0,2 (-0,7 - 0,1)	0,21
ΔFibrinogen (8h-24h)	0,5 (0,2 - 0,75)	0,3 (0,1 - 0,5)	0,4 (0,1 - 0,7)	0,13
ΔFibrinogen (24h-48h)	0,4 (0 - 0,6)	0,3 (0 - 0,7)	0,3 (0 - 0,6)	0,64

*Mann Whitney U test; †CRP – C-reaktivni protein

Vrijednosti upalnih parametara (CRP i fibrinogen) značajno se povećavaju u skupinami ispitanika koji pripadaju u skupinu A prema TASC klasifikaciji (Friedmanov test, $P < 0,001$), kao i vrijednosti CRP-a u skupini B (Friedmanov test, $P = 0,001$) i fibrinogena (Friedmanov test, $P = 0,005$). U skupini ispitanika koji su C prema TASC klasifikaciji značajan je porast CRP-a (Friedmanov test, $P = 0,03$) dok u promjenama fibrinogena nema značajne razlike. Između skupina ispitanika prema TASC klasifikaciji unutar pojedinog mjerenja nema statistički značajne razlike (Tablica 5.19).

Tablica 5.19. Medijan CRP-a (mg/l) i fibrinogena (g/l) prema TASC klasifikaciji

	Medijan (interkvartilni raspon) prema TASC klasifikaciji						P†
	A	P*	B	P*	C	P*	
CRP 8h (mg/l)	3,8 (2,5 - 7,3)		2,6 (1,2 - 6,7)		3,05 (1,15 - 50,18)		0,32
CRP 24h (mg/l)	6,2 (3,7 - 12,45)	<0,001	6,2 (2,7 - 11,2)	0,001	6,35 (3,75 - 63,78)	0,03	0,64
CRP 48h (mg/l)	8,75 (4,13 - 15,38)		9,1 (5 - 25,1)		7,25 (3,73 - 71,83)		0,80
Fibrinogen 8h (g/l)	3,6 (3,05 - 4)		3,7 (3,23 - 4,35)		4,1 (3,7 - 6)		0,13
Fibrinogen 24h (g/l)	4 (3,4 - 5,15)	<0,001	4 (3,6 - 4,65)	0,005	4,6 (3,9 - 6,3)	0,08	0,29
Fibrinogen 48h (g/l)	4,3 (3,5 - 5,05)		4,8 (3,68 - 5,43)		4,3 (4,3 - 5,4)		0,51

*Friedmanov test; †Kruskal Wallis test; ; ‡CRP – C-reaktivni protein

Nema značajnih razlika u promjeni upalnih parametara s obzirom na inicijalnu vrijednost i TASC klasifikaciju (Tablica 5.20).

Tablica 5.20. Medijan promjene CRP-a (mg/l) i fibrinogena (g/l) prema inicijalnim vrijednostima prema TASC

	Medijan (interkvartilni raspon) prema TASC klasifikaciji			P*
	A	B	C	
ΔCRP (0-8h)	0,1 (-0,3 - 1)	-0,3 (-1,3 - 0,5)	0,25 (0,2 - 7,28)	0,07
ΔCRP (0-24h)	2,3 (1,05 - 5,05)	1,5 (0,6 - 5,2)	3,7 (2,68 - 20,85)	0,33
ΔCRP (0-48h)	3,6 (1,68 - 10,35)	4,9 (1,75 - 15,65)	4,85 (2,4 - 28,9)	0,27
ΔFibrinogen (0-8h)	-0,4 (-0,7 - 0,25)	-0,35 (-0,88 - 0,08)	-0,1 (-0,55 - 0,9)	0,56
ΔFibrinogen (0-24h)	0,1 (-0,15 - 0,7)	0 (-0,45 - 0,55)	0,2 (-0,1 - 1,05)	0,65
ΔFibrinogen (0-48h)	0,3 (-0,1 - 0,83)	0,5 (-0,1 - 1,05)	0,9 (-0,3 - 1)	0,29

*Kruskal Wallis test; †CRP – C-reaktivni protein

Nema značajnih razlika u promjeni upalnih parametara s obzirom na prethodno mjerenje i TASC klasifikaciju (Tablica 5.21).

Tablica 5.21. Medijan promjene CRP-a (mg/l) i fibrinogena (g/l) prema mjerenjima i TASC klasifikaciji

	Medijan (interkvartilni raspon) prema TASC klasifikaciji			P*
	A	B	C	
ΔCRP (0-8h)	0,1 (-0,3 - 1)	-0,3 (-1,3 - 0,5)	0,25 (0,2 - 7,28)	0,07
ΔCRP (8h-24h)	2,5 (0,95 - 3,65)	1,65 (0,73 - 4,53)	3,5 (2,4 - 13,6)	0,33
ΔCRP (24h-48h)	1,4 (-0,05 - 4,85)	3,6 (1,15 - 9,65)	1,15 (-0,28 - 8,05)	0,27
ΔFibrinogen (0-8h)	-0,4 (-0,7 - 0,25)	-0,35 (-0,88 - 0,08)	-0,1 (-0,55 - 0,9)	0,56
ΔFibrinogen (8h-24h)	0,5 (0,1 - 0,63)	0,3 (0,1 - 0,78)	0,4 (0,05 - 0,5)	0,65
ΔFibrinogen (24h-48h)	0,3 (-0,1 - 0,45)	0,55 (0,07 - 0,7)	0,8 (0 - 0,8)	0,29

*Kruskal Wallis test; †CRP – C-reaktivni protein

5.5. Vrijednosti i promjene upalnih parametara prema karakteristikama bolesnika

Prema spolu nema značajnih razlika u vrijednostima CRP-a. Vrijednosti CRP-a nakon 48 sati od intervencije značajno su više kod ispitanika mlađih od 65 godina (Mann Whitney U test, $P = 0,02$). Kod ispitanika s nereguliranom dislipidemijom značajno su više vrijednosti CRP-a 8 sati nakon zahvata (Mann Whitney U test, $P = 0,03$), 24 sata nakon zahvata (Mann Whitney U test, $P = 0,04$), i nakon 48 sati nakon zahvata (Mann Whitney U test, $P = 0,04$). Nema značajne povezanosti indeksa tjelesne mase s vrijednostima CRP-a (Tablica 5.22).

Tablica 5.22. Vrijednosti CRP-a (mg/l) prema obilježjima ispitanika

		Medijan (interkvartilni raspon)			
		CRP0	CRP 8h	CRP 24h	CRP 48h
Spol	Muškarci	3,4 (2 - 5,9)	3,7 (2,5 - 7,3)	6,5 (3,8 - 11,2)	11,4 (6,1 - 21,5)
	Žene	4,5 (2,3 - 6,9)	4,4 (2,1 - 7,7)	10,1 (4,3 - 12,8)	10,5 (4,4 - 19,4)
	P vrijednost*	0,33	0,35	0,13	0,65
Dob ispitanika					
	Do 65 godina	3,9 (2,3 - 6,1)	3,7 (2,5 - 7,3)	6,5 (3,8 - 11,2)	11,4 (6,1 - 21,5)
	više od 65 godina	2,2 (0,8 - 5,1)	3,1 (1,3 - 5,6)	5,6 (2,8 - 12)	5,6 (2,9 - 12,2)
	P vrijednost*	0,06	0,11	0,31	0,02
Dislipidemija					
	Ne	2,2 (0,8 - 5,1)	1,9 (1 - 4,7)	3,6 (2,7 - 8,2)	5,6 (3,5 - 8)
	Da	3,9 (2,1 - 6)	4 (2,2 - 7,3)	8,2 (3,4 - 13,1)	12,9 (4,5 - 22,7)
	P vrijednost*	0,17	0,03	0,04	0,04
Indeks tjelesne mase (ITM)					
	ρ (Rho)	-0,190	0,060	-0,076	-0,020
	P vrijednost [†]	0,87	0,64	0,58	0,89

*Mann Whitney U test; [†]Spearmanov koeficijent korelacije; [‡]CRP – C-reaktivni protein

Prema spolu nema značajnih razlika u vrijednostima fibrinogena. Vrijednosti inicijalnog fibrinogena značajno su više kod ispitanika mlađih od 65 godina (Mann Whitney U test, $P = 0,03$), nakon 24 sata od zahvata (Mann Whitney U test, $P = 0,02$) i nakon 48 sati od zahvata (Mann Whitney U test, $P = 0,04$). Kod ispitanika s dislipidemijom značajno su više vrijednosti inicijalnog fibrinogena (Mann Whitney U test, $P = 0,001$), nakon 8 sati od zahvata (Mann Whitney U test, $P = 0,03$), 24 sata nakon zahvata (Mann Whitney U test, $P = 0,02$). Nema značajne povezanosti indeksa tjelesne mase s vrijednostima fibrinogena (Tablica 5.23).

Tablica 5.23. Vrijednosti fibrinogena (g/l) prema obilježjima ispitanika

		Medijan (interkvartilni raspon)			
		Fibrinogen 0	Fibrinogen 8h	Fibrinogen 24h	Fibrinogen 48h
Spol					
	Muškarci	3,8 (3,3 - 4,5)	3,5 (3,1 - 4)	3,8 (3,4 - 4,6)	4,3 (3,6 - 5,1)
	Žene	3,8 (3,5 - 5,4)	4 (3,5 - 4,8)	4,4 (3,8 - 5,3)	4,6 (4,2 - 5,7)
	P vrijednost*	0,22	0,06	0,08	0,15
Dob ispitanika					
	Do 65 godina	4 (3,4 - 4,9)	3,7 (3,1 - 4,2)	4,3 (3,5 - 5,3)	4,7 (3,7 - 5,4)
	više od 65 godina	3,6 (3,1 - 4,2)	3,6 (3,1 - 4)	3,7 (3,4 - 4,2)	4,2 (3,5 - 4,7)
	P vrijednost*	0,03	0,55	0,02	0,04
Dislipidemija					
	Ne	3,3 (3 - 3,9)	3,3 (2,9 - 3,5)	3,6 (3,3 - 4)	4 (3,5 - 4,5)
	Da	4,1 (3,5 - 5,1)	3,7 (3,3 - 4,3)	4,2 (3,5 - 5,2)	4,6 (3,7 - 5,4)
	P vrijednost*	0,001	0,03	0,02	0,09
Indeks tjelesne mase (ITM)					
	ρ (Rho)	-0,194	-0,002	-0,155	0,008
	P vrijednost [†]	0,11	0,99	0,23	0,96

*Mann Whitney U test; [†]Spearmanov koeficijent korelacije

Žene imaju značajno veću promjenu CRP-a nakon 24 sata u odnosu na inicijalno mjerenje (Mann Whitney U test, $P = 0,02$). Prema dobi i dislipidemiji nema značajnih razlika. Nema značajne povezanosti indeksa tjelesne mase s vrijednostima promjenama CRP (Tablica 5.24).

Tablica 5.24. Vrijednosti promjene CRP-a (mg/l) prema obilježjima ispitanika

		Medijan (interkvartilni raspon)		
		Δ CRP (0-8h)	Δ CRP (0-24h)	Δ CRP (0-48h)
Spol				
	Muškarci	0 (-0,7 - 0,6)	1,8 (0,4 - 4,3)	3,7 (1,3 - 7,9)
	Žene	-0,1 (-0,4 - 0,9)	3,2 (2,2 - 7,8)	7,3 (2,4 - 11,8)
	P vrijednost*	0,80	0,02	0,32
Dob ispitanika				
	Do 65 godina	0 (-0,7 - 0,5)	2,4 (0,3 - 4,4)	4,9 (2,3 - 16)
	više od 65 godina	0,2 (-0,4 - 1,1)	2,4 (0,9 - 6,2)	2,9 (0,7 - 7,5)
	P vrijednost*	0,26	0,64	0,06
Dislipidemija				
	Ne	-0,3 (-0,8 - 0,2)	1,2 (0,2 - 2,9)	2,9 (0,6 - 4,8)
	Da	0,1 (-0,4 - 0,8)	2,7 (1 - 5,7)	6 (1,9 - 13,9)
	P vrijednost*	0,17	0,14	0,11
Indeks tjelesne mase (ITM)				
	ρ (Rho)	0,187	0,020	0,079
	P vrijednost [†]	0,15	0,88	0,60

*Mann Whitney U test; [†]Spearmanov koeficijent korelacije; [‡]CRP – C-reaktivni protein

Žene imaju značajno veću promjenu CRP-a nakon 24 sata u odnosu na mjerenje 8 sati nakon zahvata (Mann Whitney U test, $P = 0,03$). Prema dobi značajno su veće promjene CRP kod ispitanika do 65 godina u vremenu 48 sati od zahvata u odnosu na 24 sata od zahvata. Nema značajne povezanosti indeksa tjelesne mase s vrijednostima promjenama CRP (Tablica 5.25).

Tablica 5.25. Vrijednosti promjene CRP-a (mg/l) prema obilježjima ispitanika

	Medijan (interkvartilni raspon)		
	Δ CRP (0-8h)	Δ CRP (8-24h)	Δ CRP (24-48h)
Spol			
Muškarci	0 (-0,7 - 0,6)	1,5 (0,7 - 3,5)	2,3 (0 - 5,4)
Žene	-0,1 (-0,4 - 0,9)	3,1 (2,2 - 8,6)	0,8 (-0,1 - 8,6)
P vrijednost*	0,80	0,03	0,97
Dob ispitanika			
Do 65 godina	0 (-0,7 - 0,5)	2,2 (1,1 - 3,8)	3,3 (0,5 - 10,4)
više od 65 godina	0,2 (-0,4 - 1,1)	2,3 (0,8 - 5,3)	0,2 (-0,2 - 1,9)
P vrijednost*	0,26	0,89	0,008
Dislipidemija			
Ne	-0,3 (-0,8 - 0,2)	2 (0,7 - 3)	0,6 (0 - 4,3)
Da	0,1 (-0,4 - 0,8)	2,5 (1 - 4,6)	2,3 (-0,2 - 9,7)
P vrijednost*	0,17	0,42	0,40
Indeks tjelesne mase (ITM)			
ρ (Rho)	0,187	0,002	0,002
P vrijednost [†]	0,15	0,98	0,98

*Mann Whitney U test; [†]Spearmanov koeficijent korelacije; [‡]CRP – C-reaktivni protein

Prema spolu nema značajnih promjena fibrinogena prema mjerenjima. Promjena fibrinogena 8 sati nakon zahvata u odnosu na inicijalni značajno je veća kod ispitanika do 65 godina (Mann Whitney U test, $P = 0,003$). Značajno je veća promjena i kod ispitanika s dislipidemijom 8 sati nakon zahvata u odnosu na inicijalno mjerenje (Mann Whitney U test, $P = 0,02$). Nema značajne povezanosti indeksa tjelesne mase s vrijednostima promjen fibrinogena (Tablica 5.26).

Tablica 5.26. Vrijednosti promjene fibrinogena (g/l) prema obilježjima ispitanika

		Medijan (interkvartilni raspon)		
		Δ fibrinogen (0-8h)	Δ fibrinogen (0-24h)	Δ fibrinogen (0-48h)
Spol				
	Muškarci	-0,4 (-0,7 - 0)	0,1 (-0,3 - 0,6)	0,2 (-0,1 - 0,9)
	Žene	-0,2 (-0,8 - 0,2)	-0,1 (-0,3 - 0,5)	0,5 (0 - 0,9)
	P vrijednost*	0,91	0,39	0,96
Dob ispitanika				
	Do 65 godina	-0,5 (-0,8 - -0,2)	0,1 (-0,3 - 0,6)	0,2 (-0,1 - 0,9)
	više od 65 godina	0,1 (-0,5 - 0,3)	0,2 (-0,3 - 0,6)	0,7 (-0,1 - 1)
	P vrijednost*	0,003	0,85	0,61
Dislipidemija				
	Ne	0,1 (-0,5 - 0,3)	0,2 (-0,1 - 0,5)	0,5 (-0,1 - 1)
	Da	-0,5 (-0,8 - -0,1)	0 (-0,3 - 0,4)	0,3 (-0,1 - 0,9)
	P vrijednost*	0,02	0,20	0,60
Indeks tjelesne mase (ITM)				
	ρ (Rho)	0,213	0,052	0,146
	P vrijednost [†]	0,09	0,69	0,33

*Mann Whitney U test; [†]Spearmanov koeficijent korelacije

Prema spolu nema značajnih promjena fibrinogena unutar određenih vremenskih intervala. Prema dobi značajno su veće promjene fibrinogena kod ispitanika do 65 godina u vremenu 8 sati od zahvata (Mann Whitney U test, $P = 0,003$), te 24 sata od zahvata u odnosu na 8 sati od zahvata (Mann Whitney U test, $P = 0,003$). Ispitanici s dislipidemijom imaju veću promjenu fibrinogena 8 sati nakon zahvata u odnosu na inicijalno mjerenje (Mann Whitney U test, $P = 0,02$). Nema značajne povezanosti indeksa tjelesne mase s vrijednostima promjenama fibrinogena (Tablica 5.27).

Tablica 5.27. Vrijednosti promjene fibrinogena (g/l) prema obilježjima ispitanika

	Medijan (interkvartilni raspon		
	Δ fibrinogen (0-8h)	Δ fibrinogen (8-24h)	Δ fibrinogen (24-48h)
Spol			
Muškarci	-0,4 (-0,7 - 0)	0,4 (0,1 - 0,7)	0,3 (-0,1 - 0,6)
Žene	-0,2 (-0,8 - 0,2)	0,4 (-0,2 - 0,5)	0,5 (0,3 - 0,8)
P vrijednost*	0,91	0,32	0,08
Dob ispitanika			
Do 65 godina	-0,5 (-0,8 - -0,2)	0,5 (0,2 - 0,8)	0,3 (-0,1 - 0,6)
više od 65 godina	0,1 (-0,5 - 0,3)	0,2 (-0,2 - 0,5)	0,5 (0,1 - 0,8)
P vrijednost*	0,003	0,003	0,17
Dislipidemija			
Ne	0,1 (-0,5 - 0,3)	0,1 (-0,2 - 0,7)	0,3 (0 - 0,7)
Da	-0,5 (-0,8 - -0,1)	0,4 (0,1 - 0,6)	0,4 (-0,1 - 0,6)
P vrijednost*	0,02	0,15	0,92
Indeks tjelesne mase (ITM)			
ρ (Rho)	0,213	-0,214	0,189
P vrijednost [†]	0,09	0,10	0,21

*Mann Whitney U test; [†]Spearmanov koeficijent korelacije

Kod pušača su značajno više vrijednosti CRP-a mjerene 48 h nakon zahvata (Mann Whitney U test, $P = 0,04$). Ispitanici s cerebrovaskularnom bolesti imaju značajno više vrijednosti CRP-a 24 sata nakon zahvata (Mann Whitney U test, $P = 0,03$) (Tablica 5.28).

Tablica 5.28. Vrijednosti CRP-a (mg/l) prema komorbiditetima

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Ne	Da	
Pušenje			
CRP 0	2,5 (1 - 6,1)	3,9 (2,7 - 6)	0,07
CRP 8h	3,3 (1,3 - 6,3)	3,7 (2,5 - 7,8)	0,15
CRP 24h	5,9 (2,8 - 10,5)	8,5 (3,7 - 12,5)	0,22
CRP 48h	6,3 (3 - 12,9)	12,3 (7,2 - 23,2)	0,02
Dijabetes melitus			
CRP 0	3,9 (2,2 - 6,3)	2,4 (0,9 - 5,2)	0,07
CRP 8h	3,8 (2,4 - 7,3)	3,1 (1,4 - 4,6)	0,17
CRP 24h	7,8 (3,6 - 12,1)	5,1 (2,7 - 10,8)	0,33
CRP 48h	11,4 (5,6 - 19,4)	7,5 (3,7 - 13)	0,23
Hipertenzija			
CRP 0	2,9 (1,4 - 4,7)	3,9 (2,2 - 6,7)	0,13
CRP 8h	2,6 (1,6 - 3,9)	4,4 (1,9 - 7,2)	0,11
CRP 24h	4,5 (3 - 9,9)	7,9 (3,6 - 12,5)	0,18
CRP 48h	7 (3,3 - 13,1)	11,4 (4,8 - 19,4)	0,19
Cerebrovaskularna bolest			
CRP 0	3,5 (2 - 6)	4,4 (3 - 8,5)	0,40
CRP 8h	3,4 (1,8 - 6,7)	4,6 (3,2 - 16,7)	0,11
CRP 24h	5,7 (2,9 - 10,8)	11,1 (6,3 - 25,4)	0,03
CRP 48h	7,9 (3,9 - 19)	11,4 (9,6 - 14,6)	0,39
Kardiovaskularna bolest			
CRP 0 (mg/l)	3,8 (2,2 - 6)	2,1 (1,1 - 5,8)	0,24
CRP 8h (mg/l)	3,7 (1,9 - 6,7)	3,1 (1,9 - 7,1)	0,97
CRP 24h (mg/l)	6,2 (3,5 - 12,1)	7 (2,5 - 9,6)	0,48
CRP 48h (mg/l)	9,1 (4,8 - 19,4)	8,8 (3 - 13,7)	0,34

*Mann Whitney U test; †CRP – C-reaktivni protein

Ispitanici s kardiovaskularnom bolesti imaju značajno više vrijednosti fibrinogena 24 sata nakon zahvata (Mann Whitney U test, $P = 0,03$) (Tablica 5.29).

Tablica 5.29. Vrijednosti fibrinogena (g/l) prema komorbiditetima

		Medijan (interkvartilni raspon)		p*
		Ne	Da	
Pušenje				
	Fibrinogen 0	3,7 (3,2 - 4,6)	3,9 (3,4 - 4,8)	0,10
	Fibrinogen 8h	3,6 (3,2 - 4,1)	3,7 (3,1 - 4,1)	0,71
	Fibrinogen 24h	3,7 (3,4 - 4,5)	4,4 (3,7 - 5,3)	0,03
	Fibrinogen 48h	4,3 (3,6 - 5,1)	4,6 (3,9 - 5,4)	0,14
Dijabetes melitus				
	Fibrinogen 0	3,9 (3,5 - 4,7)	3,4 (3,1 - 4,7)	0,09
	Fibrinogen 8h	3,7 (3,2 - 4,1)	3,5 (3 - 4,3)	0,62
	Fibrinogen 24h	4,1 (3,6 - 4,8)	3,8 (3,4 - 5)	0,43
	Fibrinogen 48h	4,4 (3,7 - 5,2)	4,3 (3,4 - 5,3)	0,56
Hipertenzija				
	Fibrinogen 0	4,1 (3,6 - 4,7)	3,8 (3,3 - 4,8)	0,33
	Fibrinogen 8h	3,7 (3,1 - 4,1)	3,5 (3,1 - 4,2)	0,58
	Fibrinogen 24h	4,5 (3,9 - 5)	3,8 (3,4 - 4,7)	0,14
	Fibrinogen 48h	4,3 (3,7 - 5,3)	4,4 (3,6 - 5,2)	0,97
Cerebrovaskularna bolest				
	Fibrinogen 0	3,8 (3,3 - 4,7)	3,8 (3,3 - 4,8)	0,88
	Fibrinogen 8h	3,6 (3,1 - 4,1)	3,5 (3,5 - 4,5)	0,56
	Fibrinogen 24h	4 (3,4 - 4,7)	4 (3,6 - 5,3)	0,52
	Fibrinogen 48h	4,3 (3,6 - 5,3)	4,7 (4,3 - 5,2)	0,45
Kardiovaskularna bolest				
	Fibrinogen 0	3,8 (3,4 - 4,8)	3,4 (3 - 4,6)	0,15
	Fibrinogen 8h	3,7 (3,2 - 4,2)	3,5 (3 - 4,1)	0,46
	Fibrinogen 24h	4,1 (3,5 - 5)	4 (3,2 - 4,4)	0,19
	Fibrinogen 48h	4,3 (3,7 - 5,3)	4,5 (3,3 - 5)	0,60

*Mann Whitney U test

Kod pušača su značajno veće promjene CRP-a 48 sati nakon zahvata u odnosu na inicijalno mjerenje (Mann Whitney U test, $P = 0,03$). Kod ispitanika s dijabetesom značajno su veće promjene u CRP-a u prvih osam sati od zahvata (Mann Whitney U test, $P = 0,03$), kao i kod ispitanika s cerebrovaskularnom bolesti (Mann Whitney U test, $P = 0,04$) (Tablica 5.30).

Tablica 5.30. Promjene vrijednosti CRP-a (mg/l) prema komorbiditetima

	Medijan (interkvartilni raspon)		p*
	Ne	Da	
Pušenje			
ΔCRP (0-8h)	0,2 (-0,2 - 0,8)	-0,3 (-0,7 - 0,5)	0,19
ΔCRP (0-24h)	2,3 (1,1 - 4,3)	2,7 (0,4 - 5,7)	0,78
ΔCRP (0-48h)	3,2 (1 - 7,8)	6,7 (2,8 - 17,6)	0,03
Dijabetes melitus			
ΔCRP (0-8h)	-0,1 (-0,8 - 0,5)	0,3 (-0,1 - 0,9)	0,03
ΔCRP (0-24h)	2,4 (0,2 - 4,4)	2,5 (1,2 - 5,7)	0,36
ΔCRP (0-48h)	4,9 (0,9 - 11,8)	3,4 (2,1 - 8,6)	0,79
Hipertenzija			
ΔCRP (0-8h)	0,2 (-0,6 - 0,9)	0 (-0,7 - 0,5)	0,29
ΔCRP (0-24h)	2,3 (0,3 - 4,4)	2,6 (1 - 5,9)	0,58
ΔCRP (0-48h)	4,1 (1,8 - 6,3)	5,8 (1,3 - 11,8)	0,47
Cerebrovaskularna bolest			
ΔCRP (0-8h)	0 (-0,6 - 0,5)	0,9 (-0,9 - 4,3)	0,19
ΔCRP (0-24h)	2,1 (0,7 - 4,3)	6,7 (0,4 - 11,8)	0,11
ΔCRP (0-48h)	4,1 (1,4 - 11,4)	6 (3 - 10,5)	0,65
Kardiovaskularna bolest			
ΔCRP (0-8h)	-0,1 (-0,7 - 0,5)	0,6 (0,2 - 1,1)	0,04
ΔCRP (0-24h)	2,6 (0,6 - 5,7)	2 (1 - 4,3)	0,75
ΔCRP (0-48h)	4,8 (1,8 - 11,8)	3,9 (1,3 - 7,9)	0,68

*Mann Whitney U test; †CRP – C-reaktivni protein

Kod nepušača je značajno manja promjena fibrinogena 8 sati nakon zahvata u odnosu na inicijalno mjerenje (Mann Whitney U test, $P = 0,004$), kod ispitanika s dijabetesom značajno je veća promjena fibrinogena 0- 8 sata (Mann Whitney U test, $P = 0,005$) i 0 - 48 sati (Mann Whitney U test, $P = 0,02$) nakon zahvata. (Tablica 5.31).

Tablica 5.31. Promjene vrijednosti fibrinogena (g/l) prema komorbiditetima

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Ne	Da	
Pušenje			
ΔFibrinogen (0-8h)	0 (-0,5 - 0,3)	-0,5 (-0,8 - -0,3)	0,004
ΔFibrinogen (0-24h)	0,1 (-0,4 - 0,6)	0,1 (-0,3 - 0,4)	0,95
ΔFibrinogen (0-48h)	0,4 (-0,1 - 0,9)	0,3 (-0,1 - 0,9)	0,92
Dijabetes melitus			
ΔFibrinogen (0-8h)	-0,5 (-0,8 - 0)	0,3 (-0,1 - 0,9)	0,005
ΔFibrinogen (0-24h)	0 (-0,4 - 0,4)	2,5 (1,2 - 5,7)	0,07
ΔFibrinogen (0-48h)	0,1 (-0,1 - 0,7)	3,4 (2,1 - 8,6)	0,02
Hipertenzija			
ΔFibrinogen (0-8h)	-0,4 (-0,9 - 0)	-0,3 (-0,7 - 0,2)	0,34
ΔFibrinogen (0-24h)	0,2 (-0,1 - 0,6)	0 (-0,3 - 0,6)	0,41
ΔFibrinogen (0-48h)	0,1 (-0,2 - 0,9)	0,4 (-0,1 - 1)	0,69
Cerebrovaskularna bolest			
ΔFibrinogen (0-8h)	-0,4 (-0,8 - 0)	0,1 (-0,5 - 0,3)	0,28
ΔFibrinogen (0-24h)	0,1 (-0,3 - 0,6)	0,3 (-0,3 - 0,8)	0,53
ΔFibrinogen (0-48h)	0,2 (-0,1 - 0,9)	0,7 (-0,1 - 1,4)	0,35
Kardiovaskularna bolest			
ΔFibrinogen (0-8h)	-0,4 (-0,8 - 0)	-0,2 (-0,6 - 0,3)	0,18
ΔFibrinogen (0-24h)	0,1 (-0,3 - 0,5)	0,3 (-0,6 - 0,8)	0,69
ΔFibrinogen (0-48h)	0,3 (-0,1 - 0,9)	0,5 (0 - 1,3)	0,43

*Mann Whitney U test

Kod pušača su značajno veće promjene CRP-a 48 sati nakon zahvata u odnosu na 24 sata nakon zahvata (Mann Whitney U test, $P = 0,01$), a kod ispitanika s dijabetesom značajno su veće promjene CRP u prvih osam sati nakon zahvata (Mann Whitney U test, $P = 0,03$). Ispitanici s kardiovaskularnom bolesti imaju značajno veću promjenu CRP-a u prvih osam sati od zahvata u odnosu na inicijalno mjerenje (Mann Whitney U test, $P = 0,04$) (Tablica 5.32).

Tablica 5.32. Promjene vrijednosti CRP-a (mg/l) prema komorbiditetima

	Medijan (interkvartilni raspon)		p*
	Ne	Da	
Pušenje			
ΔCRP (0-8h)	0,2 (-0,2 - 0,8)	-0,3 (-0,7 - 0,5)	0,19
ΔCRP (8h-24h)	2 (0,7 - 3,7)	2,6 (1,2 - 4,2)	0,32
ΔCRP (24h-48h)	0,4 (-0,1 - 3)	4,3 (1,5 - 11,7)	0,01
Dijabetes melitus			
ΔCRP (0-8h)	-0,1 (-0,8 - 0,5)	0,3 (-0,1 - 0,9)	0,03
ΔCRP (8h-24h)	2,1 (1 - 3,5)	2,4 (1 - 5,3)	0,86
ΔCRP (24h-48h)	2,6 (-0,1 - 8,2)	1,3 (0 - 4)	0,46
Hipertenzija			
ΔCRP (0-8h)	0,2 (-0,6 - 0,9)	0 (-0,7 - 0,5)	0,29
ΔCRP (8h-24h)	1,5 (0,8 - 3,2)	2,5 (1 - 5,6)	0,39
ΔCRP (24h-48h)	2,2 (0,3 - 3,4)	2,3 (-0,2 - 8,6)	0,82
Cerebrovaskularna bolest			
ΔCRP (0-8h)	0 (-0,6 - 0,5)	0,9 (-0,9 - 4,3)	0,19
ΔCRP (8h-24h)	2 (1 - 3,6)	3,8 (1,1 - 8,9)	0,26
ΔCRP (24h-48h)	2,2 (0,1 - 7,1)	0,2 (-1,4 - 6,2)	0,41
Kardiovaskularna bolest			
ΔCRP (0-8h)	-0,1 (-0,7 - 0,5)	0,6 (0,2 - 1,1)	0,04
ΔCRP (8h-24h)	2,4 (1 - 4,5)	1,5 (0,9 - 3,3)	0,38
ΔCRP (24h-48h)	2,1 (0 - 8,6)	2,9 (-0,1 - 3,5)	0,79

*Mann Whitney U test; †CRP – C-reaktivni protein

Kod nepušača je značajno veća promjena fibrinogena 8 sati nakon zahvata u odnosu na inicijalno mjerenje (Mann Whitney U test, $P = 0,004$), kao i 24 sata u odnosu na 8 sati nakon zahvata (Mann Whitney U test, $P = 0,01$). Ispitanici s dijabetesom imaju značajno manju promjenu fibrinogena 8 sati nakon zahvata u odnosu na inicijalno mjerenje (Mann Whitney U test, $P = 0,005$) (Tablica 5.33).

Tablica 5.33. Promjene vrijednosti fibrinogena (g/l) prema komorbiditetima

	Medijan (interkvartilni raspon)		p*
	Ne	Da	
Pušenje			
ΔFibrinogen (0-8h)	0 (-0,5 - 0,3)	-0,5 (-0,8 - -0,3)	0,004
ΔFibrinogen (8h-24h)	0,3 (-0,1 - 0,5)	0,5 (0,3 - 0,7)	0,01
ΔFibrinogen (24h-48h)	0,3 (0 - 0,6)	0,4 (-0,1 - 0,7)	0,82
Dijabetes melitus			
ΔFibrinogen (0-8h)	-0,5 (-0,8 - 0)	0 (-0,5 - 0,3)	0,005
ΔFibrinogen (8h-24h)	0,4 (0,1 - 0,7)	0,4 (0,1 - 0,5)	0,61
ΔFibrinogen (24h-48h)	0,3 (-0,1 - 0,6)	0,5 (0 - 0,8)	0,13
Hipertenzija			
ΔFibrinogen (0-8h)	-0,4 (-0,9 - 0)	-0,3 (-0,7 - 0,2)	0,34
ΔFibrinogen (8h-24h)	0,4 (0,2 - 0,8)	0,4 (0 - 0,6)	0,24
ΔFibrinogen (24h-48h)	0,3 (-0,3 - 0,6)	0,4 (0 - 0,7)	0,23
Cerebrovaskularna bolest			
ΔFibrinogen (0-8h)	-0,4 (-0,8 - 0)	0,1 (-0,5 - 0,3)	0,28
ΔFibrinogen (8h-24h)	0,4 (0,1 - 0,7)	3,8 (1,1 - 8,9)	0,62
ΔFibrinogen (24h-48h)	0,3 (-0,1 - 0,6)	0,2 (-1,4 - 6,2)	0,48
Kardiovaskularna bolest			
ΔFibrinogen (0-8h)	-0,4 (-0,8 - 0)	-0,2 (-0,6 - 0,3)	0,18
ΔFibrinogen (8h-24h)	0,4 (0,1 - 0,7)	0,4 (0 - 0,5)	0,53
ΔFibrinogen (24h-48h)	0,4 (0 - 0,6)	0,5 (-0,1 - 0,8)	0,92

*Mann Whitney U test; †CRP – C-reaktivni protein

6. RASPRAVA

Uloga cirkulirajućih biomarkera u procesu nastanka i progresije aterosklerotske bolesti predmet je istraživanja posljednjih dvadesetak godina. Unatoč brojnim studijama i velikim meta-analizama, i dalje ostaje nejasno u kojoj su mjeri CRP i fibrinogen pokretači, a u kojoj mjeri posljedica upale. Prvotno je nađena povezanost slabo izražene upale s rizikom razvoja cerebrovaskularnih i kardiovaskularnih incidenata (132). U velikom istraživanju koje je obuhvatilo više od 13000 osoba, CRP i fibrinogen su istaknuti kao cirkulirajući biomarkeri čija je razina prediktivna, ne samo za rizik razvoja infarkta miokarda i tromboembolijskog cerebrovaskularnog inzulta, već i za rizik razvoja PAB-a (133). Na uzorku od više od 3000 osoba utvrđeno je da je razina CRP-a kod oboljelih od PAB-a češće iznad „inocentnih“ vrijednosti od 3mg/dl, a zabilježena prosječna razina CRP-a je kod oboljelih također bila viša nego u osoba koje ne boluju od PAB-a (134). Nadalje, u istom istraživanju su najviše vrijednosti CRP-a uočene upravo kod osoba kod kojih je radi intermitentnih klaudikacija učinjena revaskularizacija.

6.1. Osvrt na kriterij odabira i stupanj težine bolesti

Ovo je istraživanje provedeno na uzorku od 155 bolesnika s ranije dokazanim PAB-om. U istraživanje je uključeno značajno više bolesnika s intermitentnim klaudikacijama (Fontaine stupnjevi IIA i IIB) nego s ishemijom ekstremiteta (Fontaine stupnjevi III i IV). Ta razlika je posljedica činjenice da kod pacijenata s ishemijom često postoje klinički i laboratorijski znakovi infekcije radi kojih ne bi bila moguća adekvatna procjena vaskularnog upalnog odgovora. Asimptomatski pacijenti (Fontaine stupanj I) nisu uključeni u istraživanje obzirom da kod njih prema smjernicama (100,101,108) ne postoji indikacija za invazivnu dijagnostičku obradu i intervenciju. U ukupnom broju ispitanika nije uočena statistički značajna razlika inicijalne razine CRP-a između pojedinih stupnjeva težine PAB-a prema Fontainu. Ti su rezultati sukladni ranijem istraživanju koje je provela Rossi sa suradnicima (135), gdje na uzorku od pedeset i jednog pacijenta nije nađena korelacija razine CRP-a i stupnjeva prema Fontaineu. Korelacija inicijalne razine CRP-a i stupnja težine PAB-a nije nađena niti kada je kao mjera proširenosti PAB-a korišten ABI (136). U istraživanju koju je proveo Silvestro sa

suradnicima (137) uočene su više vrijednosti CRP-a u klaudikanata (Fontaine II) usporedno s asimptomatskim pacijentima (Fontaine I). Razlika rezultata Silvestrove studije u odnosu na ranije navedena istraživanja može biti posljedica malog uzorka od 19 pacijenata i uključivanja asimptomatskih pacijenata kao kontrolne skupine. Navedeni podaci sugeriraju da, iako postoji korelacija razine CRP-a s progresijom kardiovaskularne bolesti, kod bolesnika s PAB-om CRP ne možemo koristiti kao pokazatelj stupnja težine bolesti.

Prema ranijim istraživanjima (67,77), postoji korelacija razine fibrinogena sa sužavanjem arterijskog lumena u pacijenata s PAB-om. U studiji koju je proveo Sartori sa suradnicima (138), utvrđene su više razine fibrinogena kod pacijenata s ishemijom ekstremiteta nego u asimptomatskih pacijenata ili pacijenata s intermitentnim klaudikacijama. Takvu korelaciju potvrđuju i naši rezultati gdje je statistički značajno viša razina fibrinogena kod pacijenata s ishemijom noge (Fontaine stupnjevi III i IV) nego u pacijenata s intermitentnim klaudikacijama. Međutim, nije nađena razlika u razini fibrinogena između bolesnika s blagim (Fontaine stupanj IIA) te onih s umjerenim ili teškim klaudikacijama (Fontaine IIB). Nešto drukčiji rezultati objavljeni su u istraživanju koje su proveli McDermott i suradnici (76) gdje je utvrđena korelacija težine PAB-a i fibrinogena samo kod bolesnika bez dijagnosticiranih CAD-a ili CVD-a, dok ta korelacija nije postojala u podgrupi s navedenim komorbiditetima. Uočena razlika u rezultatima mogla bi se objasniti činjenicom da značajna aterosklerotska bolest drugih vaskularnih teritorija može utjecati na razinu cirkulirajućih biomarkera.

6.2. Povezanost periproceduralne lezije arterijske stijenke i vaskularnog upalnog odgovora

Endovaskularni postupci su posljednjih dvadesetak godina široko primjenjivanja i opće prihvaćena minimalno invazivna metoda liječenja aterosklerozom uzrokovane PAB. Endovaskularna terapija postala je ravnopravna kirurškim metodama obzirom da je danas tehnički uspjeh endovaskularne revaskularizacije oko 90%, čak i kod vrlo dugačkih lezija (139). Unatoč visokom postotku primarnog, tehničkog uspjeha i dalje je velika učestalost restenoza koje se pojavljuju u 5-60% slučajeva, ovisno o lokalizaciji i kompleksnosti lezije te različitim proceduralnim i endogenim faktorima (140–142). Osim što je glavni pokretač aterosklerotske bolesti (9), upala ima i ključnu ulogu u vaskularnom odgovoru na intervenciju. Mehanička ozljeda, nastala posljedično angioplastici balonom ili postavljanju metalnog stenta, dovodi do

složenih upalnih reakcija koje potiču proliferaciju elemenata arterijske stijenke kao što su endotelne stanice, vaskularne glatke mišićne stanice i proteini ekstracelularnog matriksa. Upalne stanice, koje inicijalno migriraju u arterijsku stijenku kako bi započele reparacijske mehanizme, postaju ključne u procesu neointimalne hiperplazije i nastanku restenoze (143).

Postoje razne poteškoće s trenutnim strategijama liječenja pacijenata s PAB-om kao što je odabir optimalnog terapijskog pristupa za pojedine pacijente. Mnogi bolesnici završe na amputaciji nakon višekratnih pokušaja revaskularizacije zbog čega postoji potreba za pronalaskom novih metoda prepoznavanja pacijenata koji neće imati koristi od revaskularizacije. Cirkulirajuću biomarkeri, koji predviđaju progresiju PAB-a i odgovor na terapiju, mogu biti od koristi u prilagođavanju postojeće terapije pacijentima (144).

Austrijski angiolog Martin Schillinger 2002. godine prvi sa suradnicima objavljuje istraživanje (128) kojim dokazuje da dilatacija balonom, sa ili bez postavljanja stenta, uzrokuje vaskularni upalni odgovor koji se manifestira porastom serumskih parametara akutne faze upale – CRP-a, fibrinogena i serumskog amiloida A. U navedenom istraživanju, porast CRP-a je bio značajno veći u pacijenata nakon PTA, sa ili bez postavljanja stenta, nego u pacijenata kod kojih je učinjena samo angiografija. Kasnije objavljena istraživanja na perifernim i koronarnim arterijama potvrđuju da nakon endovaskularne intervencije dolazi do porasta upalnih parametara – CRP-a, fibrinogena, IL-6, TNF α i monocita (88,145–147). Tome u prilog govore i naši rezultati, gdje je značajan porast serumske razine CRP-a i fibrinogena zabilježen u skupini pacijenata nakon endovaskularne intervencije, dok taj porast nije bio značajan u pacijenata nakon angiografije. Povećanje razine CRP-a i fibrinogena ostaje značajno i nakon podjele eksperimentalne skupine u dvije podgrupe – pacijente kojima je učinjena samo PTA i one kojima je stavljen vaskularni stent.

Koliku prediktivnu ulogu ima navedeni postintervencijski porast upalnih parameta nije potpuno razjašnjeno, s obzirom da su rezultati do sada objavljenih istraživanja različiti. U istraživanju koje su objavili Wahlgren i suradnici (148), porast CRP-a nakon intervencije na perifernim arterijama nije korelirao s učestalošću restenoza nakon 6 mjeseci. Suprotni rezultat objavio je Schillinger sa suradnicima (130) s obzirom da je na njihovom uzorku pacijenata, kojima je rađena PTA femoropoplitealnog segmenta, uočena povezanost porasta CRP-a, ali ne i fibrinogena, sa nastankom restenoza unutar 6 mjeseci. Također je objavljeno istraživanje koje je pokazalo povezanost postproceduralnog porasta oba promatrana biomarkera, i CRP-a i fibrinogena, s nastankom restenoza (149). Iz navedenog je razvidna važnost daljnjih

istraživanja koja bi dodatno objasnila ulogu navedenih biomarkera u vaskularnom upalnom odgovoru.

Aktivacija patofizioloških mehanizama nakon angioplastike balonom prvotno je proučavana na životinjskim modelima, gdje je uočeno da je balonom uzrokovano oštećenje arterijske stijenke izraženije od onoga koje nastane uslijed kirurške manipulacije (150). Tijekom napuhivanja balona dolazi do rastezanja arterijske stijenke, ogoljenja intime, gubitka antitrombogenog sloja te rupture aterosklerotskog plaka s posljedičnim pucanjem svih slojeva stijenke do adventicije. Ukoliko je tijekom intervencije postavljen i stent, tome se nadodaje imunološka reakcija organizma radi kontinuirano prisutnog stranog tijela, kroničnih sila rastezanja koja djeluju na stijenku te odgođena reendotelizacija uz njome uzrokovano protrombogeno stanje (151).

Tijekom izvođenja endovaskularnih intervencija nailazimo na problem koje je vrijeme napuhivanja balona optimalno za postizanje adekvatnog lumena aterosklerotski izmijenjene arterije, a da istovremeno prolongiranom inflacijom ne dovedemo do pretjerane lezije stijenke, koja bi, u procesu reparacije, prejakim upalnim odgovorom rezultirala pretjeranom formacijom neointime. Nažalost, ne postoji zlatni standard koji bi dao odgovor na to pitanje. Mjerenja optičkom koherentnom tomografijom pokazala su da prolongirano vrijeme inflacije osigurava bolje širenje stenta i apoziciju njegovih niti u arterijsku stijenku tijekom intervencija na koronarnim arterijama (152). Prilikom PTA infraingvinalnih arterija, dulje vrijeme inflacije rezultiralo je boljim primarnim angiografskim rezultatom i manjim postotkom disekcija (153). U našem istraživanju nađena je dobra pozitivna povezanost vremena inflacije balona i porasta serumske razine CRP-a u vremenskom intervalu od 8 do 24 sata nakon PTA. U istraživanju koje je proučavalo učinke različitih vremena inflacije balona na aterosklerotski izmjenjenu aortu štakora (154), nije nađena povezanost sa stupnjem neointimalne hiperplazije, zadebljanja intime ili promjerom prohodnog arterijskog lumena. S druge strane, izraženija disfunkcija vaskularnih glatkih mišićnih stanica uočena je nakon prolongiranog vremena inflacije balona u vanjskim ilijačnim arterijama zečeva nego u arterijama gdje je vrijeme inflacije bilo kraće (155). Vrlo malo kliničkih studija je istraživalo utjecaj vremena inflacije na rezultate angioplastike. Kraće vrijeme inflacije bilo je povezano sa duljom prohodnošću nakon dilatacija arteriovenskih fistula za hemodijalizu u istraživanju koje je objavio Elamah sa suradnicima (156), dok takva povezanost nije uočena u drugom objavljenom istraživanju (157).

Nastanak neointimalne hiperplazije uočen je jedan do dva tjedna, a završen oko četiri tjedna nakon PTA u istraživanju koje je koristilo svinje kao eksperimentalne životinje (158). Mjesec

dana nakon postavljanja stenta u svinjske ilijačne arterije tretirano područje također bude potpuno prekiriveno neointimom (159). S obzirom da se u realnim kliničkim uvjetima PTA i stentiranje često izvode na istom segmentu arterije, teško je razdvojiti utjecaj pojedinog od dva navedena postupka na arterijsku stijenkku. Morfometrijska analiza svinjskih ilijačnih arterija četiri tjedna nakon endovaskularne intervencije pokazala je da je neointimalna hiperplazija bila izraženija nakon PTA i stentiranja, nego na arterijama gdje je učinjena samo PTA, sugerirajući doprinos stenta vaskularnom upalnom odgovoru (158). Drukčije postavljeno istraživanje koje je proveo Harnek sa suradnicima (160), također na svinjskim ilijačnim arterijama, je pokazalo izraženiju hiperplaziju neointime u uzorcima gdje su učinjeni i PTA i stentiranje, usporedno s uzorcima gdje je samo postavljen stent bez prethodne ili naknadne dilatacije balonom. Stentiranje bez pre- ili postdilatacije, međutim, nije uobičajeno u kliničkoj praksi.

Problem na koji nailazimo sa životinjskim modelima je dvojak. Kao prvo, vaskularna biologija i histopatologija čovjeka i životinje nije identična, što može rezultirati pogrešnom interpretacijom uočenih patofizioloških promjena. Osim toga, u životinjskim modelima se uglavnom za proučavanje endovaskularnih intervencija koriste zdrave krvne žile zbog čega se ne može napraviti adekvatna korelacija sa mehanizmima koji se odvijaju nakon angioplastike i stentiranja izrazito aterosklerotski izmjenjenih arterija (161).

U našem istraživanju je razina CRP-a 48 sati nakon intervencije bila izraženija kod pacijenata kojima je postavljen stent u odnosu na PTA grupu. Zabilježen je i značajno veći porast razine fibrinogena u intervalu od 24 do 48 sati nakon intervencije u stentiranoj grupi pacijenata usporedno sa pacijentima gdje je učinjena samo PTA. S obzirom da se u ovom istraživanju stentiranje koristilo u slučaju rezidualne stenoze nakon PTA, elastičnog vraćanja (eng. recoil) ili disekcije koja utječe na protok, razvidno je da je kod svih pacijenata prije implantacije stenta učinjena PTA što sugerira da je navedeni porast CRP-a vjerojatno povezan s implantacijom stenta. Patofiziološki, implantacija stenta dovodi do jače stanične proliferacije, apoptoze i akumulacije makrofaga u odnosu na dilataciju balonom (162). Nadalje, porast CRP-a u prvih 8 sati nakon intervencije je u našim rezultatima značajno pozitivno korelirao s duljinom stentiranog segmenta. Veći porast CRP-a nakon postavljanja više stentova u koronarne arterije zabilježen je u istraživanju koje su objavili Kralisz i suradnici (124). Oprečni rezultati su dobiveni u istraživanju koje su Wu i suradnici (160) radili na koronarnim arterijama, gdje je uočen postintervencijski porast CRP-a, ali koji nije korelirao s duljinom stentiranog segmenta. Ta razlika u rezultatima mogla bi biti posljedica korištenja stentova koji otpuštaju imunosupresivni lijek rapamicin, a također i zbog različitih demografskih karakteristika

pacijenata s obzirom da su u Wuovom istraživanju sudjelovali samo pacijenti sa stabilnom anginom pektoris.

Povezanost duljine dilatiranog segmenta i porasta upalnih parametara nije nađena u istraživanju koje je proveo Schillinger sa suradnicima (164). U tom su istraživanju, međutim, endovaskularne intervencije rađene na gracilnim, potkoljениčnim arterijama koje se svojim histopatološkim karakteristikama razlikuju od natkoljениčkih muskularnih ili zdjeličnih, elastičnih arterija. U našim je rezultatima nađena pozitivna korelacija porasta vrijednosti CRP-a unutar 24 sata od intervencije i duljine balonom dilatiranog segmenta što potvrđuje hipotezu da veća periproceduralna lezija arterijske stijenke uzrokuje jači upalni odgovor. U literaturi nismo našli na druga istraživanja koja su proučavala takav fenomen na perifernim arterijama.

6.3. Povezanost vaskularnog upalnog odgovora s karakteristikama tretirane lezije

Prema lokalizaciji lezija, kod klaudikanata je u oko 30% slučajeva lezija odgovorna za simptome smještena iznad nivoa ingvinalnog ligamenta, odnosno u području predbifurkacijske aorte i ilijačnih arterija, dok su u 70% slučajeva bolešću zahvaćene infraingvinalne, femoropoplitealne i tibijalne arterije (165). Sličan omjer lokalizacije tretiranih lezija bio je prisutan i u našem istraživanju, gdje je u 61% slučajeva lezija odgovorna za tegobe bila smještena ispod ingvinalnog ligamenta, a u 39% slučajeva supraingvinalno. Ako promatramo zasebno svaku od te dvije podskupine pacijenata, unutar obje je uočen značajan porast razine oba promatrana biomarkera. Međutim, za razliku od ranije objavljenog istraživanja (166), gdje je veći postproceduralni porast CRP-a i fibrinogena bio u muskularnim, infraingvinalnim arterijama nego u elastičnim supraingvinalnim arterijama, u našim rezultatima ta razlika nije bila značajna. Druga objavljena istraživanja, koja bi procjenjivala koliko gustoća i distribucija vaskularnih glatkih mišićnih stanica utječu na postproceduralni porast upalnih markera, nismo našli.

Uzimajući u obzir kompleksnost tretiranih lezija, njihova distribucija u našem istraživanju je u skladu s preporukama TASC klasifikacije s obzirom da je više od polovice tretiranih lezija u TASC A skupini, a najmanji postotak pacijenata TASC C skupini. U istraživanju nisu endovaskularno liječeni pacijenti čije su lezije u TASC D skupini budući da je kod tih pacijenata optimalan terapijski izbor kirurška revaskularizacija. Značajan porast serumske razine CRP-a

zabilježen je unutar sve tri skupine kompleksnosti. Razina fibrinogena je značajno porasla u pacijenata klasificiranih kao TASC A i B, međutim isto nije uočeno kod TASC C lezija što pripisujemo malom uzorku pacijenata koji su unutar navedene skupine. Iako smo očekivali da će porast upalnih parametara biti značajniji kod kompleksnijih lezija, obzirom da je za njihovo endovaskularno rješavanje potrebno više manipulacije žicama i kateterima, prema dobivenim rezultatima nema značajne razlike. Usporedba navedenih odnosa vjerojatno zahtijeva veće uzorke i daljnja istraživanja.

6.4. Povezanost vaskularnog upalnog odgovora s karakteristikama bolesnika

Pacijenti koji boluju od dijabetesa imaju veći rizik za nastanak vaskularnih bolesti te ubranu progresiju ateroskleroze. Prvotno se smatralo da je kod dijabetičara optimalan pristup liječenju PAB-a kirurška revaskularizacija. Posljedično razvoju novih materijala i tehnologija te sve većem broju dokaza o koristi endovaskularnog pristupa, osobito kod infragenikularnih arterija, danas se endovaskularna revaskularizacija smatra jednako vrijednom metodom liječenja u dijabetičara (167). Iako se ne zna puno u specifičnostima vaskularnog upalnog procesa kod pacijenata oboljelih od šećerne bolesti, upalni biomarkeri, kao što su CRP i fibrinogen, igraju važnu ulogu u inicijaciji, pojačavanju i progresiji ateroskleroze kod dijabetičara (168). Hiperglikemija utječe na razinu oksidativnog stresa i endotelnu disfunkciju te je povezana s većom učestalošću restenoza nakon angioplastike (169). Tijekom prva dva tjedna nakon endovaskularne intervencije, kod dijabetičara se može zamijetiti značajan porast razine upalnih parametara (170). U prilog tome govore i naši rezultati gdje je u prvih 8 sati nakon intervencije izmjeren značajno veći porast razine CRP-a i fibrinogena u dijabetičara usporedno s pacijentima koji ne boluju od šećerne bolesti.

U istraživanju koje je obuhvatilo preko 3 milijuna ispitanika, pušenje je istaknuto kao najvažniji rizični faktor za nastanak i progresiju PAB-a (171). Povezanost pušenja s PAB-om je veća nego s koronarnom arterijskom bolesti (172), a rizik od nastanka PAB-a je povećan čak i kod nepušača koji su pasivno izloženi duhanskom dimu (173,174). Iako se definicije pušenja razlikuju među studijama uzimajući u obzir trenutno i ranije pušenje, nedvojbeno je dokazano da pušenje barem udvostručuje rizik razvoja PAB-a, a prema nekim istraživanjima ga povećava i do 4 puta (175). Nakon prestanka pušenja, taj rizik ostaje viši nego u nepušača tijekom čak 20 godina, iako značajno opada 10 godina po prestanku pušenja (176). Glavni mehanizam kojim

pušenje doprinosi razvoju kardiovaskularnih bolesti je poticanje stvaranja superoksida koji inaktiviraju sintezu i funkciju dušičnog oksida što dovodi do disfunkcije endotela (177). Iako je pušenje povezano s povišenom razinom CRP-a (178) i u nekim je istraživanjima potvrđena korelacija razine CRP-a i broja popušenih cigareta (179), drugi autori nisu našli takvu povezanost (180). Pušači također imaju veću razinu fibrinogena (181) koja se objašnjava povećanom sintezom u jetri uzrokovano generaliziranim upalnim stanjem. U našim rezultatima pušači nisu imali značajno višu razinu niti jednog od ta dva biomarkera usporedno s nepušačima. Ta razlika u rezultatima bi mogla biti posljedica relativno malog uzorka, no i selektivno odabranih samo pacijenata s PAB-om kod kojih i drugi faktori, osim pušenja, značajno utječu na razinu fibrinogena. Iako se pušenje povezuje s većom učestalošću restenoza (182,183), u istraživanju koje je 2004.godine objavio Exner sa suradnicima (184), nastavak pušenja 10 ili više cigareta na dan bio je povezan s manjim postotkom restenoza nakon endovaskularnih intervencija na perifernim arterijama. Taj iznenađujući podatak objašnjen je patofiziološkim učinkom ugljičnog monoksida i karboksihemoglobina na vazodilataciju i inhibiciju proliferacije vaskularnih glatkih mišićnih stanica (185). Iako se, naravno, pušenje ne savjetuje kao mjera sprječavanja restenoze, daljnja istraživanja pokazat će postoji li mogućnost eventualnog korištenja ugljičnog monoksida u protuupalne svrhe. U našem su istraživanju kod pušača zabilježene veće postproceduralne vrijednosti CRP-a i fibrinogena u odnosu na nepušače što govori u prilog jačeg inflamatornog odgovora na endovaskularnu intervenciju kod tih pacijenata.

Dislipidemija se smatra jednim od ključnih faktora za razvoj PAB-a (69), a direktna povezanost serumske razine CRP-a s dislipidemijom se još uvijek smatra kontrovezom (186). Kod naših pacijenata s nereguliranom dislipidemijom su izmjerene značajno veće vrijednosti fibrinogena, ali ne i CRP-a nego u pacijenata koji imaju vrijednosti serumskih lipida, masnoća i triglicerida unutar referentnih granica. Medikamentozno snižavanje serumske razine LDL-a statinima povećava hodnu prugu pacijenata s intermitentnim klaudikacijama i produžava životni vijek bez potrebe za amputacijom (187,188). Kod pacijenata podvrgnutih endovaskularnim intervencijama, statini smanjuju perioperativnu smrtnost, poboljšavaju dugoročni ishod te smanjuju potrebu za reintervencijama (189,190). Takav efekt hipolipemika objašnjava se njihovim učinkom na agregaciju trombocita, trombozu, funkciju endotela, upalu i stabilnost aterosklerotskog plaka (191,192). Navedeni podatci, udruženi s našim rezultatima gdje je uočen znatno viši postproceduralni porast CRP-a i fibrinogena u pacijenata s nereguliranom

dislipidemijom nego u pacijenata s urednim nalazom lipidograma, sugeriraju korist terapije statinima kao sekundarne prevencije nakon endovaskularnih intervencija.

7. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Kod bolesnika s PAB-om dolazi do značajnog porasta serumske razine CRP-a i fibrinogena nakon endovaskularne intervencije
- Kod bolesnika s višim stadijem bolesti (Fontaine stupanj III/IV) viša je inicijalna razina fibrinogena u odnosu na bolesnike s nižim stadijem bolesti (Fontaine stupanja IIA i IIB). Postproceduralni porast razine CRP-a i fibrinogena značajno se ne razlikuje među stupnjevima bolesti prema Fontaine klasifikaciji
- Ne postoji povezanost postproceduralnog porasta CRP-a i fibrinogena ovisno o tipu tretirane lezije prema TASC II klasifikaciji
- Porast razine CRP-a pozitivno korelira s duljinom balonom tretiranog segmenta, vremenom inflacije balona i duljinom stentiranog segmenta
- Jači postproceduralni porast razine CRP-a je nakon endovaskularne intervencije u pušača, pacijenata s dislipidemijom, mlađih od 65 godina, žena i bolesnika oboljelih od kardiovaskularne bolesti
- Jači postproceduralni porast fibrinogena je kod bolesnika mlađih od 65 godina, bolesnika s dislipidemijom, pušača i bolesnika sa šećernom bolesti
- Ne postoji povezanost indeksa tjelesne mase, cerebrovaskularne bolesti niti arterijske hipertenzije s postproceduralnim porastom CRP-a i fibrinogena.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Istražiti postoji li povezanost između preproceduralne razine te postproceduralnog porasta serumske razine CRP-a i fibrinogena ovisno o stadiju periferne arterijske bolesti, tipu tretirane lezije i čimbenicima ateroskleroze. Ispitati postoji li povezanost porasta CRP-a i fibrinogena o mjeri periproceduralnog oštećenja arterijske stijenke.

Nacrt studije: Ova prospektivna kohortna studija provedena je na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Kliničkoga bolničkoga centra Osijek, u razdoblju od lipnja 2014. godine do veljače 2017. godine.

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključeno 155 ispitanika. Ispitanici kojima je učinjena samo dijagnostička angiografija (84 ispitanika) činili su kontrolnu skupinu, a ispitanici kojima je učinjena endovaskularna intervencija na perifernim arterijama (71 ispitanika) činili su eksperimentalnu skupinu. Svakom ispitaniku su prije zahvata te 8 sati, 24 sata i 48 sati nakon zahvata uzeti uzorci venske iz koje su određeni CRP i fibrinogen. Za svakog su ispitanika bilježeni tip i duljina tretirane lezije, vrijeme inflacije balona te duljina stentiranog segmenta.

Rezultati: U prvih 48 sati nakon intervencije uočen je značajan porast serumske razine CRP-a i fibrinogena ($P < 0.001$). Nije bilo značajne razlike u porastu CRP-a i fibrinogena između različitih tipova lezija. U skupini bolesnika kojima je postavljen stent, 48 sati nakon intervencije uočen je značajan porast razine CRP-a, usporedno sa ispitanicima kojima je učinjena angioplastika balonom. Nađena je dobra pozitivna povezanost između porasta CRP-a između 8 sati i 24 sata nakon intervencije i duljine balonom tretiranog segmenta ($r = 0.313$, $P = 0.02$), kao i vremena inflacije balona ($r = 0.270$, $P = 0.03$). Uočena je dobra pozitivna povezanost porasta CRP-a u prvih 8 sati nakon intervencije i duljine stentiranog segmenta ($r = 0.535$, $P = 0.01$).

Zaključak: Ovo je istraživanje pokazalo utjecaj periproceduralne lezije arterijske stijenke na postproceduralni porast upalnih biomarkera. Zbog složenosti vaskularne biologije, daljnja istraživanja su potrebna kako bi se pojasnio opaženi vaskularni upalni odgovor.

Ključne riječi: C-reaktivni protein; endovaskularno liječenje; fibrinogen; perkutana transluminalna angioplastika; upalni citokini; stentiranje

9. SUMMARY

Evaluation of vascular inflammatory response after endovascular treatment of patients with peripheral arterial disease

Objectives: This study aimed to examine whether baseline and postprocedural levels of C-reactive protein (CRP) and fibrinogen correlate with the severity of peripheral arterial disease, lesion complexity, atherosclerosis risk factors and the extent of periprocedural arterial injury.

Study design: This observational cohort study was conducted at the Department of diagnostic and interventional radiology, Osijek University Hospital between June 2014 and February 2017.

Participants and methods: This study recruited seventy-one patients who underwent PTA with or without stent implantation. Eighty-four patients who underwent diagnostic angiography of the lower limbs during the same period served as a control group. C-reactive protein (CRP) and fibrinogen were measured at baseline, and 8 hours, 24 hours and 48 hours following angiography or endovascular intervention (EVT). For all patients in the study group, complexity of the lesion, PTA treated segment length, balloon inflation time and stented segment length were recorded.

Results: There was significant increase in both plasma CRP and fibrinogen levels in the first 48 hours following EVT ($P < 0.001$). No significant difference in CRP and fibrinogen levels was found at examined time points following EVT between different lesion complexities. CRP levels were significantly higher in stent subgroup compared to PTA subgroup 48 hours following EVT. Significant positive correlation was found between PTA treated segment length and CRP increase between 8 hours and 24 hours following EVT ($r = 0.313$, $P = 0.02$), balloon inflation time and CRP increase in the aforementioned time frame ($r = 0.270$, $P = 0.03$), as well as between CRP increase in the first 8 hours following stented and the stented segment length ($r = 0.535$, $P = 0.01$).

Conclusion: This study has shown that the arterial injury caused by EVT reflects on the level of inflammatory biomarkers. Due to the complexity of vascular biology, future studies are warranted to clarify the observed inflammatory reactions.

Key words: C-reactive protein; Endovascular Therapy; Fibrinogen; Inflammatory Cytokines; Percutaneous Transluminal Angioplasty; Stents

10. LITERATURA

1. Norman PE, Eikelboom JW, Hankey GJ. Peripheral arterial disease: prognostic significance and prevention of atherothrombotic complications. *Med J Aust*. 2004 Aug 2;181(3):150–4.
2. Bergiers S, Vaes B, Degryse J. To screen or not to screen for peripheral arterial disease in subjects aged 80 and over in primary health care: a cross-sectional analysis from the BELFRAIL study. *BMC Fam Pract*. 2011 May 23;12:39.
3. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013 Oct 19;382(9901):1329–40.
4. Martone VD, Perna S, Cacciatore F, Corrado S, Di Donato A, Di Iorio A, et al. Intermittent Claudication and Risk of Cardiovascular Events. *Angiology*. 1998 Sep 1;49(9):843–8.
5. O’Riordain DS, O’Donnell JA. Realistic expectations for the patient with intermittent claudication. *Br J Surg*. 1991 Jul;78(7):861–3.
6. Varu VN, Hogg ME, Kibbe MR. Critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2010 Jan;51(1):230–41.
7. Virchow RLK. Cellular pathology. John Churchill; 1860. 590 p.
8. Osler SW. Diseases of the Arteries. 1908. 77 p.
9. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999 Jan 14;340(2):115–26.
10. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000 Sep 14;407(6801):233–41.
11. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation*. 2002 Mar 5;105(9):1135–43.
12. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. *Cell*. 2001 Feb 23;104(4):503–16.
13. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med*. 2014 Dec;276(6):618–32.

14. Zawada AM, Rogacev KS, Schirmer SH, Sester M, Böhm M, Fliser D, et al. Monocyte heterogeneity in human cardiovascular disease. *Immunobiology*. 2012 Dec;217(12):1273–84.
15. Badimon L, Storey RF, Vilahur G. Update on lipids, inflammation and atherothrombosis. *Thromb Haemost*. 2011 May;105 Suppl 1:S34-42.
16. Koga J, Aikawa M. Crosstalk between macrophages and smooth muscle cells in atherosclerotic vascular diseases. *Vascul Pharmacol*. 2012 Aug 19;57(1):24–8.
17. Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2010 Jan;10(1):36–46.
18. Schrijvers DM, De Meyer GRY, Herman AG, Martinet W. Phagocytosis in atherosclerosis: Molecular mechanisms and implications for plaque progression and stability. *Cardiovasc Res*. 2007 Feb 1;73(3):470–80.
19. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart Lung Circ*. 2013 Jun;22(6):399–411.
20. Randolph GJ. Emigration of monocyte-derived cells to lymph nodes during resolution of inflammation and its failure in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2008 Oct;19(5):462–8.
21. Merched AJ, Ko K, Gotlinger KH, Serhan CN, Chan L. Atherosclerosis: evidence for impairment of resolution of vascular inflammation governed by specific lipid mediators. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2008 Oct;22(10):3595–606.
22. Krishna SM, Moxon JV, Golledge J. A Review of the Pathophysiology and Potential Biomarkers for Peripheral Artery Disease. *Int J Mol Sci*. 2015 May 18;16(5):11294–322.
23. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA J Am Med Assoc*. 2001 May 16;285(19):2481–5.
24. Ridker PM. C-Reactive Protein: Eighty Years from Discovery to Emergence as a Major Risk Marker for Cardiovascular Disease. *Clin Chem*. 2009 Feb 1;55(2):209–15.
25. Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, Gallimore JR, Kahan MC, Bellotti V, et al. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. *Nature*. 2006 Apr 27;440(7088):1217–21.
26. Clos D, W T. Pentraxins: Structure, Function, and Role in Inflammation. *Int Sch Res Not*. 2013 Sep 14;2013:e379040.

27. Ji S-R, Wu Y, Zhu L, Potempa LA, Sheng F-L, Lu W, et al. Cell membranes and liposomes dissociate C-reactive protein (CRP) to form a new, biologically active structural intermediate: mCRPm. *FASEB J.* 2007 Jan 1;21(1):284–94.
28. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol.* 2001 Aug;38(2–3):189–97.
29. Eisenhardt SU, Habersberger J, Murphy A, Chen Y-C, Woollard KJ, Bassler N, et al. Dissociation of Pentameric to Monomeric C-Reactive Protein on Activated Platelets Localizes Inflammation to Atherosclerotic Plaques. *Circ Res.* 2009 Jul 17;105(2):128–37.
30. Amyloid Plaques Dissociate Pentameric to Monomeric C-Reactive Protein: A Novel Pathomechanism Driving Cortical Inflammation in Alzheimer's Disease? - Strang - 2011 - Brain Pathology - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2017 Feb 21]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1750-3639.2011.00539.x/abstract;jsessionid=F618D37094D4A49CBB718D670DD05EB4.f04t01>
31. Ji S-R, Wu Y, Potempa LA, Liang Y-H, Zhao J. Effect of Modified C-Reactive Protein on Complement Activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006 Apr 1;26(4):935–41.
32. Eisenhardt SU, Habersberger J, Oliva K, Lancaster GI, Ayhan M, Woollard KJ, et al. A proteomic analysis of C-reactive protein stimulated THP-1 monocytes. *Proteome Sci.* 2011;9:1.
33. de la Torre R, Peña E, Vilahur G, Slevin M, Badimon L. Monomerization of C-reactive protein requires glycoprotein IIb-IIIa activation: pentraxins and platelet deposition. *J Thromb Haemost.* 2013 Nov 1;11(11):2048–58.
34. Calabró P, Willerson JT, Yeh ETH. Inflammatory Cytokines Stimulated C-Reactive Protein Production by Human Coronary Artery Smooth Muscle Cells. *Circulation.* 2003 Oct 21;108(16):1930–2.
35. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol.* 2001 Mar;158(3):1039–51.
36. Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What Does Minor Elevation of C-Reactive Protein Signify? *Am J Med.* 2006 Feb 1;119(2):166.e17-166.e28.
37. Pepys MB. CRP or not CRP? That Is the Question. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005 Jun 1;25(6):1091–4.
38. Beer FC de, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Heart.* 1982 Mar 1;47(3):239–43.

39. C-Reactive Protein: Reference Range, Interpretation, Collection and Panels. 2017 Jan 7 [cited 2017 Apr 16]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/2086909-overview>
40. Khawaja FJ, Kullo IJ. Novel markers of peripheral arterial disease. *Vasc Med Lond Engl*. 2009 Nov;14(4):381–92.
41. Salazar J, Martínez MS, Chávez-Castillo M, Núñez V, Añez R, Torres Y, et al. C-Reactive Protein: An In-Depth Look into Structure, Function, and Regulation. *Int Sch Res Not*. 2014;2014:653045.
42. Strang F, Schunkert H. C-reactive protein and coronary heart disease: all said--is not it? *Mediators Inflamm*. 2014;2014:757123.
43. Orito N, Umekage S, Sato K, Kawauchi S, Tanaka H, Sakai E, et al. High-affinity RNA aptamers to C-reactive protein (CRP): newly developed pre-elution methods for aptamer selection. *J Phys Conf Ser*. 2012;352(1):012042.
44. Verma S, Wang C-H, Li S-H, Dumont AS, Fedak PWM, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002 Aug 20;106(8):913–9.
45. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*. 2001 Mar 6;103(9):1194–7.
46. Szmitko PE, Wang C-H, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation*. 2003 Oct 21;108(16):1917–23.
47. Agrawal A, Shrive AK, Greenhough TJ, Volanakis JE. Topology and Structure of the C1q-Binding Site on C-Reactive Protein. *J Immunol*. 2001 Mar 15;166(6):3998–4004.
48. Boncler M, Rywaniak J, Szymański J, Potempa LA, Rychlik B, Watała C. Modified C-reactive protein interacts with platelet glycoprotein Ib α . *Pharmacol Rep PR*. 2011;63(2):464–75.
49. Hattori Y, Matsumura M, Kasai K. Vascular smooth muscle cell activation by C-reactive protein. *Cardiovasc Res*. 2003 Apr 1;58(1):186–95.
50. Chi M, Tridandapani S, Zhong W, Coggeshall KM, Mortensen RF. C-Reactive Protein Induces Signaling Through Fc γ RIIa on HL-60 Granulocytes. *J Immunol*. 2002 Feb 1;168(3):1413–8.
51. Nickenig G, Harrison DG. The AT1-Type Angiotensin Receptor in Oxidative Stress and Atherogenesis. *Circulation*. 2002 Jan 22;105(3):393–6.

52. Ahrens I, Domeij H, Eisenhardt SU, Topcic D, Albrecht M, Leitner E, et al. Opposing effects of monomeric and pentameric C-reactive protein on endothelial progenitor cells. *Basic Res Cardiol*. 2011 Sep 1;106(5):879.
53. Molins B, Peña E, Vilahur G, Mendieta C, Slevin M, Badimon L. C-Reactive Protein Isoforms Differ in Their Effects on Thrombus Growth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Dec 1;28(12):2239–46.
54. Habib SS, A Al Masri A. Relationship of high sensitivity C-reactive protein with presence and severity of coronary artery disease. *Pak J Med Sci*. 2013 Nov;29(6):1425–9.
55. Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009 Oct 6;151(7):483–95.
56. Hamer M, Chida Y, Stamatakis E. Utility of C-reactive protein for cardiovascular risk stratification across three age groups in subjects without existing cardiovascular diseases. *Am J Cardiol*. 2009 Aug 15;104(4):538–42.
57. Murphy EA. The Normal, and the Perils of the Sylleptic Argument. *Perspect Biol Med*. 2015 Jan 7;15(4):566–82.
58. Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1982;389:406–18.
59. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem*. 1997 Jan;43(1):52–8.
60. Sabater-Lleal M, Huang J, Chasman D, Naitza S, Dehghan A, Johnson AD, et al. Multiethnic meta-analysis of genome-wide association studies in >100 000 subjects identifies 23 fibrinogen-associated Loci but no strong evidence of a causal association between circulating fibrinogen and cardiovascular disease. *Circulation*. 2013 Sep 17;128(12):1310–24.
61. Khawaja FJ, Kullo IJ. Novel markers of peripheral arterial disease. *Vasc Med Lond Engl*. 2009 Nov;14(4):381–92.
62. Hamsten A, Iselius L, de Faire U, Blombäck M. Genetic and cultural inheritance of plasma fibrinogen concentration. *Lancet Lond Engl*. 1987 Oct 31;2(8566):988–91.
63. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med*. 1993 Jun 15;118(12):956–63.
64. Ernst E, Matrai A. Abstention from chronic cigarette smoking normalizes blood rheology. *Atherosclerosis*. 1987 Mar;64(1):75–7.

65. Lominadze D, Dean WL, Tyagi SC, Roberts AM. Mechanisms of fibrinogen-induced microvascular dysfunction during cardiovascular disease. *Acta Physiol Oxf Engl*. 2010 Jan;198(1):1–13.
66. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med*. 1993 Jun 15;118(12):956–63.
67. Smith FB, Lee AJ, Hau CM, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Plasma fibrinogen, haemostatic factors and prediction of peripheral arterial disease in the Edinburgh Artery Study. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2000 Jan;11(1):43–50.
68. Wattanakit K, Folsom AR, Selvin E, Weatherley BD, Pankow JS, Brancati FL, et al. Risk factors for peripheral arterial disease incidence in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis*. 2005 Jun;180(2):389–97.
69. Murabito JM, D’Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997 Jul 1;96(1):44–9.
70. Unlü Y, Karapolat S, Karaca Y, Kiziltunç A. Comparison of levels of inflammatory markers and hemostatic factors in the patients with and without peripheral arterial disease. *Thromb Res*. 2006;117(4):357–64.
71. Makin AJ, Chung NAY, Silverman SH, Lip GYH. Thrombogenesis and endothelial damage/dysfunction in peripheral artery disease. Relationship to ethnicity and disease severity. *Thromb Res*. 2003;111(4–5):221–6.
72. Lane JS, Vittinghoff E, Lane KT, Hiramoto JS, Messina LM. Risk factors for premature peripheral vascular disease: results for the National Health and Nutritional Survey, 1999–2002. *J Vasc Surg*. 2006 Aug;44(2):319–324; discussion 324–325.
73. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MG, Hofman A, Hoes AW. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Arch Intern Med*. 2000 Oct 23;160(19):2934–8.
74. Klein RL, Hunter SJ, Jenkins AJ, Zheng D, Semler AJ, Clore J, et al. Fibrinogen is a marker for nephropathy and peripheral vascular disease in type 1 diabetes: studies of plasma fibrinogen and fibrinogen gene polymorphism in the DCCT/EDIC cohort. *Diabetes Care*. 2003 May;26(5):1439–48.
75. Philipp CS, Cisar LA, Kim HC, Wilson AC, Saidi P, Kostis JB. Association of hemostatic factors with peripheral vascular disease. *Am Heart J*. 1997 Nov;134(5 Pt 1):978–84.
76. McDermott MM, Green D, Greenland P, Liu K, Criqui MH, Chan C, et al. Relation of levels of hemostatic factors and inflammatory markers to the ankle brachial index. *Am J Cardiol*. 2003 Jul 15;92(2):194–9.

77. Lowe GD, Fowkes FG, Dawes J, Donnan PT, Lennie SE, Housley E. Blood viscosity, fibrinogen, and activation of coagulation and leukocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburgh Artery Study. *Circulation*. 1993 Jun;87(6):1915–20.
78. Tzoulaki I, Murray GD, Price JF, Smith FB, Lee AJ, Rumley A, et al. Hemostatic factors, inflammatory markers, and progressive peripheral atherosclerosis: the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol*. 2006 Feb 15;163(4):334–41.
79. McDermott MM, Greenland P, Green D, Guralnik JM, Criqui MH, Liu K, et al. D-Dimer, Inflammatory Markers, and Lower Extremity Functioning in Patients With and Without Peripheral Arterial Disease. *Circulation*. 2003 Jul 1;107(25):3191–8.
80. McDermott MM, Greenland P, Guralnik JM, Ferrucci L, Green D, Liu K, et al. Inflammatory markers, D-dimer, pro-thrombotic factors, and physical activity levels in patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med Lond Engl*. 2004 May;9(2):107–15.
81. McDermott MM, Ferrucci L, Liu K, Criqui MH, Greenland P, Green D, et al. D-dimer and inflammatory markers as predictors of functional decline in men and women with and without peripheral arterial disease. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Oct;53(10):1688–96.
82. Doweik L, Maca T, Schillinger M, Budinsky A, Sabeti S, Minar E. Fibrinogen predicts mortality in high risk patients with peripheral artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2003 Oct;26(4):381–6.
83. Takebayashi K, Suetsugu M, Matsutomo R, Wakabayashi S, Aso Y, Inukai T. Correlation of high-sensitivity C-reactive protein and plasma fibrinogen with individual complications in patients with type 2 diabetes. *South Med J*. 2006 Jan;99(1):23–7.
84. O’Neal DN, Dragicevic G, Rowley KG, Ansari MZ, Balazs N, Jenkins A, et al. A cross-sectional study of the effects of type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors on structure and function of nonstenotic arteries of the lower limb. *Diabetes Care*. 2003 Jan;26(1):199–205.
85. Bosevski M, Bosevska G, Stojanovska L. Influence of fibrinogen and C-RP on progression of peripheral arterial disease in type 2 diabetes: a preliminary report. *Cardiovasc Diabetol*. 2013 Feb 1;12:29.
86. Lam TH, Liu LJ, Janus ED, Lam KS, Hedley AJ, Hong Kong Cardiovascular Risk Factor Prevalence Study Steering Committee. Fibrinogen, other cardiovascular risk factors and diabetes mellitus in Hong Kong: a community with high prevalence of Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2000 Nov;17(11):798–806.

87. Hutajulu SH, Kurnianda J, Purwanto I, Asdie RH, Wiyono P, Asdie AH. Fibrinogen and plasminogen activator inhibitor-1 level in peripheral arterial disease of type 2 diabetes patients. *Acta Medica Indones*. 2006 Sep;38(3):126–9.
88. Kavitha S, Sridhar MG, Satheesh S. Periprocedural plasma fibrinogen levels and coronary stent outcome. *Indian Heart J*. 2015;67(5):440–3.
89. Kursaklioglu H, Iyisoy A, Amasyali B, Celik T, Ozturk C, Kose S, et al. Spironolactone does not prevent restenosis after coronary stenting in humans. *Ann Acad Med Singapore*. 2004 Nov;33(6):769–74.
90. Smith EB. Fibrinogen, fibrin and fibrin degradation products in relation to atherosclerosis. *Clin Haematol*. 1986 May;15(2):355–70.
91. Rahel BM, Visseren FLJ, Suttrop M-J, Plokker THW, Kelder JC, de Jongh BM, et al. Preprocedural serum levels of acute-phase reactants and prognosis after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Res*. 2003 Oct 15;60(1):136–40.
92. Monraats PS, Rana JS, Zwinderman AH, de Maat MPM, Kastelein JP, Agema WRP, et al. -455G/A polymorphism and preprocedural plasma levels of fibrinogen show no association with the risk of clinical restenosis in patients with coronary stent placement. *Thromb Haemost*. 2005 Mar;93(3):564–9.
93. Dejana E, Languino LR, Polentarutti N, Balconi G, Ryckewaert JJ, Larrieu MJ, et al. Interaction between fibrinogen and cultured endothelial cells. Induction of migration and specific binding. *J Clin Invest*. 1985 Jan;75(1):11–8.
94. Retzinger GS, DeAnglis AP, Patuto SJ. Adsorption of fibrinogen to droplets of liquid hydrophobic phases. Functionality of the bound protein and biological implications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998 Dec;18(12):1948–57.
95. Bodary SC, Napier MA, McLean JW. Expression of recombinant platelet glycoprotein IIb/IIIa results in a functional fibrinogen-binding complex. *J Biol Chem*. 1989 Nov 15;264(32):18859–62.
96. Lowe GD. Blood rheology in general medicine and surgery. *Baillieres Clin Haematol*. 1987 Sep;1(3):827–61.
97. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007 Jan 1;45(1):S5–67.
98. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004 Sep 21;141(6):421–31.

99. Fontaine R, Kim M, Kieny R. [Surgical treatment of peripheral circulation disorders]. *Helv Chir Acta*. 1954 Dec;21(5–6):499–533.
100. Tendera M, Aboyans V, Bartelink M-L, Baumgartner I, Clément D, Collet J-P, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Nov 1;32(22):2851–906.
101. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary. *Circulation*. 2016 Jan 1;CIR.0000000000000470.
102. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg*. 2008 Nov;48(5):1197–203.
103. Krnic A, Vucic N, Sucic Z. Duplex scanning compared with intra-arterial angiography in diagnosing peripheral arterial disease: three analytical approaches. *VASA Z Gefasskrankheiten*. 2006 May;35(2):86–91.
104. Ouwendijk R, de Vries M, Stijnen T, Pattynama PMT, van Sambeek MRHM, Buth J, et al. Multicenter randomized controlled trial of the costs and effects of noninvasive diagnostic imaging in patients with peripheral arterial disease: the DIPAD trial. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 May;190(5):1349–57.
105. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJW. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009 Jan 28;301(4):415–24.
106. Koelemay MJ, Lijmer JG, Stoker J, Legemate DA, Bossuyt PM. Magnetic resonance angiography for the evaluation of lower extremity arterial disease: a meta-analysis. *JAMA*. 2001 Mar 14;285(10):1338–45.
107. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, et al. Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations). *Circulation*. 2013 Apr 2;127(13):1425–43.
108. Katsanos K, Tepe G, Tsetis D, Fanelli F. Standards of practice for superficial femoral and popliteal artery angioplasty and stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014 Jun;37(3):592–603.

109. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007 Jan;45 Suppl S:S5-67.
110. Altenburg A, Haage P. Antiplatelet and anticoagulant drugs in interventional radiology. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012 Feb;35(1):30–42.
111. Foley TR, Waldo SW, Armstrong EJ. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease. *Vasc Med Lond Engl*. 2016 Apr;21(2):156–69.
112. Health Quality Ontario. Stenting for peripheral artery disease of the lower extremities: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2010;10(18):1–88.
113. Jelles R, Gaardsting O, Hougaard Jensen K, Baekgaard N, Tønnesen KH, Schroeder T. Fate in intermittent claudication: outcome and risk factors. *Br Med J Clin Res Ed*. 1986 Nov 1;293(6555):1137–40.
114. Schillinger M, Minar E. Percutaneous treatment of peripheral artery disease: novel techniques. *Circulation*. 2012 Nov 13;126(20):2433–40.
115. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg*. 2000 Jan;31(1 Pt 2):S1–296.
116. TASC Steering Committee, Jaff MR, White CJ, Hiatt WR, Fowkes GR, Dormandy J, et al. An Update on Methods for Revascularization and Expansion of the TASC Lesion Classification to Include Below-the-Knee Arteries: A Supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Vasc Med Lond Engl*. 2015 Oct;20(5):465–78.
117. Schillinger M, Sabeti S, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, Schlager O, et al. Sustained Benefit at 2 Years of Primary Femoropopliteal Stenting Compared With Balloon Angioplasty With Optional Stenting. *Circulation*. 2007 May 29;115(21):2745–9.
118. Cwikiel W. Restenosis after balloon angioplasty and/or stent insertion - origin and prevention. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 2002 Sep;43(5):442–54.
119. Ramadan MM, Kodama M, Mitsuma W, Ito M, Kashimura T, Ikrar T, et al. Impact of Percutaneous Coronary Intervention on the Levels of Interleukin-6 and C-Reactive Protein in the Coronary Circulation of Subjects With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2006 Oct 1;98(7):915–7.
120. Liuzzo G, Buffon A, Biasucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Vitelli A, et al. Enhanced Inflammatory Response to Coronary Angioplasty in Patients With Severe Unstable Angina. *Circulation*. 1998 Dec 1;98(22):2370–6.

121. Bai H, Masuda J, Sawa Y, Nakano S, Shirakura R, Shimazaki Y, et al. Neointima formation after vascular stent implantation. Spatial and chronological distribution of smooth muscle cell proliferation and phenotypic modulation. *Arterioscler Thromb J Vasc Biol.* 1994 Nov;14(11):1846–53.
122. Li J-J, Ren Y, Chen K-J, Yeung AC, Xu B, Ruan X-M, et al. Impact of C-reactive protein on in-stent restenosis: a meta-analysis. *Tex Heart Inst J Tex Heart Inst St Lukes Episcop Hosp Tex Child Hosp.* 2010;37(1):49–57.
123. Liu L-L, Lin L-R, Lu C-X, Fu J-G, Chao P-L, Jin H-W, et al. Expression of inflammatory and apoptosis factors following coronary stent implantation in coronary heart disease patients. *Int Immunopharmacol.* 2011 Nov;11(11):1850–4.
124. Kralisz P, Kemona H, Dobrzycki S, Bachórzewska-Gajewska H, Nowak K, Sawicki Z. Changes in C-reactive protein levels following coronary stent implantation depend on the extent of periprocedural arterial injury. *Kardiol Pol.* 2006 Apr;64(4):364–371; discussion 372.
125. Inoue T, Sohma R, Miyazaki T, Iwasaki Y, Yaguchi I, Morooka S. Comparison of activation process of platelets and neutrophils after coronary stent implantation versus balloon angioplasty for stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2000 Nov 15;86(10):1057–62.
126. Inoue T, Croce K, Morooka T, Sakuma M, Node K, Simon DI. Vascular inflammation and repair: implications for re-endothelialization, restenosis, and stent thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011 Oct;4(10):1057–66.
127. Curcio A, Torella D, Indolfi C. Mechanisms of smooth muscle cell proliferation and endothelial regeneration after vascular injury and stenting: approach to therapy. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2011;75(6):1287–96.
128. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Haumer M, Ahmadi R, Rumpold H, et al. Balloon angioplasty and stent implantation induce a vascular inflammatory reaction. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec.* 2002 Feb;9(1):59–66.
129. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Haumer M, Rumpold H, Ahmadi R, et al. Endovascular Revascularization Below the Knee: 6-month Results and Predictive Value of C-reactive Protein Level. *Radiology.* 2003 May 1;227(2):419–25.
130. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Rumpold H, Ahmadi R, Sabeti S, et al. Vascular Inflammation and Percutaneous Transluminal Angioplasty of the Femoropopliteal Artery: Association with Restenosis. *Radiology.* 2002 Oct 1;225(1):21–6.
131. Waleed Ammar RS. Percutaneous Transluminal Angioplasty with Adjunctive Stenting for Peripheral Arterial Occlusive Disease: A Comparative Study of Iliac and Infringuinal Arterial Intervention.

132. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997 Apr 3;336(14):973–9.
133. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma Concentration of C-Reactive Protein and Risk of Developing Peripheral Vascular Disease. *Circulation*. 1998 Feb 10;97(5):425–8.
134. Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA. Association of insulin resistance and inflammation with peripheral arterial disease: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *Circulation*. 2008 Jul 1;118(1):33–41.
135. Rossi E, Biasucci LM, Citterio F, Pelliccioni S, Monaco C, Ginnetti F, et al. Risk of Myocardial Infarction and Angina in Patients With Severe Peripheral Vascular Disease Predictive Role of C-Reactive Protein. *Circulation*. 2002 Feb 19;105(7):800–3.
136. Igari K, Kudo T, Toyofuku T, Inoue Y. Relationship of Inflammatory Biomarkers with Severity of Peripheral Arterial Disease. *Int J Vasc Med*. 2016 Jul 31;2016:e6015701.
137. Silvestro A, Scopacasa F, Ruocco A, Oliva G, Schiano V, Zincarelli C, et al. Inflammatory status and endothelial function in asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease. *Vasc Med Lond Engl*. 2003 Nov;8(4):225–32.
138. Sartori M, Favaretto E, Legnani C, Cini M, Conti E, Amato A, et al. Thrombophilic risk factors and peripheral arterial disease severity. *Thromb Haemost*. 2010 Jul;104(1):71–7.
139. Ichihashi S, Kichikawa K. Role of the latest endovascular technology in the treatment of intermittent claudication. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:467–74.
140. Iida O, Nanto S, Uematsu M, Morozumi T, Kitakaze M, Nagata S. Cilostazol reduces restenosis after endovascular therapy in patients with femoropopliteal lesions. *J Vasc Surg*. 2008 Jul 1;48(1):144–9.
141. Javed U, Balwanz CR, Armstrong EJ, Yeo K-K, Singh GD, Singh S, et al. Mid-term outcomes following endovascular re-intervention for iliac artery in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 2013 Dec 1;82(7):1176–84.
142. Koizumi A, Kumakura H, Kanai H, Araki Y, Kasama S, Sumino H, et al. Ten-year patency and factors causing restenosis after endovascular treatment of iliac artery lesions. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2009 May;73(5):860–6.
143. Davis C, Fischer J, Ley K, Sarembock IJ. The role of inflammation in vascular injury and repair. *J Thromb Haemost JTH*. 2003 Aug;1(8):1699–709.
144. Krishna SM, Moxon JV, Golledge J. A review of the pathophysiology and potential biomarkers for peripheral artery disease. *Int J Mol Sci*. 2015 May 18;16(5):11294–322.

145. Fukuda D, Shimada K, Tanaka A, Kawarabayashi T, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Circulating monocytes and in-stent neointima after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jan 7;43(1):18–23.
146. Gach O, Biémar C, Nys M, Deby-Dupont G, Chapelle J-P, Deby C, et al. Early release of neutrophil markers of activation after direct stenting in patients with unstable angina. *Coron Artery Dis*. 2005 Feb;16(1):59–65.
147. Araújo PV, Ribeiro MS, Dalio MB, Rocha LA, Viaro F, Joviliano RD, et al. Interleukins and Inflammatory Markers in In-Stent Restenosis after Femoral Percutaneous Transluminal Angioplasty. *Ann Vasc Surg*. 2015 May 1;29(4):731–7.
148. Wahlgren CM, Sten-Linder M, Egberg N, Kalin B, Blohmé L, Swedenborg J. The Role of Coagulation and Inflammation After Angioplasty in Patients with Peripheral Arterial Disease. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2006 Aug 1;29(4):530–5.
149. Tschopl M, Tsakiris DA, Marbet GA, Labs KH, Jäger K. Role of hemostatic risk factors for restenosis in peripheral arterial occlusive disease after transluminal angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997 Nov;17(11):3208–14.
150. Wolf YG, Gertz SD, Banai S. Animal Models in Syndromes of Accelerated Arteriosclerosis. *Ann Vasc Surg*. 1999 May 1;13(3):328–38.
151. Welt FGP, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002 Nov 1;22(11):1769–76.
152. Cook JR, Mhatre A, Wang FW, Uretsky BF. Prolonged high-pressure is required for optimal stent deployment as assessed by optical coherence tomography. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 2014 Mar 1;83(4):521–7.
153. Zorger N, Manke C, Lenhart M, Finkenzeller T, Djavidani B, Feuerbach S, et al. Peripheral arterial balloon angioplasty: effect of short versus long balloon inflation times on the morphologic results. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2002 Apr;13(4):355–9.
154. Lantis JC, Boone D. Standard Versus Prolonged Inflation Time in Balloon Angioplasty of Atherosclerotic Rat Aortas. *J Vasc Surg*. 2011 Sep 1;54(3):925.
155. Consigny PM, LeVeen RF. Effects of angioplasty balloon inflation time on arterial contractions and mechanics. *Invest Radiol*. 1988 Apr;23(4):271–6.
156. Elramah M, Boujelbane L, Yevzlin AS, Wakeen M, Astor BC, Chan MR. Dialysis access venous stenosis: treatment with balloon angioplasty 30-second vs. 1-minute inflation times. *Hemodial Int Int Symp Home Hemodial*. 2015 Jan;19(1):108–14.
157. Forauer AR, Hoffer EK, Homa K. Dialysis access venous stenoses: treatment with balloon angioplasty--1- versus 3-minute inflation times. *Radiology*. 2008 Oct;249(1):375–81.

158. Castro Júnior C, Pereira AH, Pasa MB. Morphometric analysis of the intimal reaction after stent implantation in iliac arteries submitted to angioplasty in pigs. *Acta Cir Bras*. 2006 Jun;21(3):139–43.
159. Verheye S, Salame MY, Robinson KA, Post MJ, Carrozza JP, Baim DS, et al. Short- and long-term histopathologic evaluation of stenting using a self-expanding nitinol stent in pig carotid and iliac arteries. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1999 Nov 1;48(3):316–23.
160. Harnek J, Zoucas E, Stenram U, Cwikiel W. Insertion of self-expandable nitinol stents without previous balloon angioplasty reduces restenosis compared with PTA prior to stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2002 Oct;25(5):430–6.
161. Schwartz RS. Neointima and arterial injury: dogs, rats, pigs, and more. *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. 1994 Dec;71(6):789–91.
162. Kollum M, Kaiser S, Kinscherf R, Metz J, Kübler W, Hehrlein C. Apoptosis after stent implantation compared with balloon angioplasty in rabbits. Role of macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997 Nov;17(11):2383–8.
163. Wu M, Gu X, Li X, Li Y, Zhou H, Lu G, et al. C-Reactive Protein and Inflammatory Cytokines during Percutaneous Coronary Intervention. *J Vasc Res*. 2016 Oct 20;53(1–2):39–48.
164. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Haumer M, Rumpold H, Ahmadi R, et al. Endovascular revascularization below the knee: 6-month results and predictive value of C-reactive protein level. *Radiology*. 2003 May;227(2):419–25.
165. Balzer JO, Thalhammer A, Khan V, Zangos S, Vogl TJ, Lehnert T. Angioplasty of the pelvic and femoral arteries in PAOD: results and review of the literature. *Eur J Radiol*. 2010 Jul;75(1):48–56.
166. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Haumer M, Ahmadi R, Rumpold H, et al. Inflammatory response to stent implantation: differences in femoropopliteal, iliac, and carotid arteries. *Radiology*. 2002 Aug;224(2):529–35.
167. Aiello A, Anichini R, Brocco E, Caravaggi C, Chiavetta A, Cioni R, et al. Treatment of peripheral arterial disease in diabetes: a consensus of the Italian Societies of Diabetes (SID, AMD), Radiology (SIRM) and Vascular Endovascular Surgery (SICVE). *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2014 Apr;24(4):355–69.
168. Hayden MR, Tyagi SC. Intimal redox stress: accelerated atherosclerosis in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Atheroscleropathy. Cardiovasc Diabetol*. 2002 Sep 27;1:3.
169. Marfella R, Sasso FC, Siniscalchi M, Paolisso P, Rizzo MR, Ferraro F, et al. Peri-procedural tight glycemic control during early percutaneous coronary intervention is

- associated with a lower rate of in-stent restenosis in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug;97(8):2862–71.
170. Du Y, Wang F, Qi H, Ding H, Hou L, Gao Q, et al. Effects of percutaneous lower-extremity arterial interventions on endothelial function and inflammation response in patients with both type 2 diabetes and lower-extremity peripheral arterial disease. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 Jul 1;8(7):8115–21.
 171. Berger JS, Hochman J, Lobach I, Adelman MA, Riles TS, Rockman CB. Modifiable risk factor burden and the prevalence of peripheral artery disease in different vascular territories. *J Vasc Surg.* 2013 Sep;58(3):673–681.e1.
 172. Lu L, Mackay DF, Pell JP. Meta-analysis of the association between cigarette smoking and peripheral arterial disease. *Heart Br Card Soc.* 2014 Mar;100(5):414–23.
 173. Lu L, Mackay DF, Pell JP. Secondhand smoke exposure and intermittent claudication: a Scotland-wide study of 4231 non-smokers. *Heart Br Card Soc.* 2013 Sep;99(18):1342–5.
 174. Lu L, Mackay DF, Pell JP. Association between level of exposure to secondhand smoke and peripheral arterial disease: cross-sectional study of 5,686 never smokers. *Atherosclerosis.* 2013 Aug;229(2):273–6.
 175. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circ Res.* 2015 Apr 24;116(9):1509–26.
 176. Joosten MM, Pai JK, Bertoia ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA.* 2012 Oct 24;308(16):1660–7.
 177. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Mar;34(3):509–15.
 178. Wannamethee SG, Lowe GDO, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2005 Sep;26(17):1765–73.
 179. Lowe GD, Yarnell JW, Rumley A, Bainton D, Sweetnam PM. C-reactive protein, fibrin D-dimer, and incident ischemic heart disease in the Speedwell study: are inflammation and fibrin turnover linked in pathogenesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Apr;21(4):603–10.
 180. Ohsawa M, Okayama A, Nakamura M, Onoda T, Kato K, Itai K, et al. CRP levels are elevated in smokers but unrelated to the number of cigarettes and are decreased by long-term smoking cessation in male smokers. *Prev Med.* 2005 Aug;41(2):651–6.

181. Tuut M, Hense HW. Smoking, other risk factors and fibrinogen levels. evidence of effect modification. *Ann Epidemiol.* 2001 May;11(4):232–8.
182. Chan RC, Chan YC, Cheung GC, Cheng SW. Predictors of Restenosis After Carotid Endarterectomy: 17-Year Experience in a Tertiary Referral Vascular Center. *Vasc Endovascular Surg.* 2014 Apr 1;48(3):201–6.
183. Galan KM, Deligonul U, Kern MJ, Chaitman BR, Vandormael MG. Increased frequency of restenosis in patients continuing to smoke cigarettes after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 1988 Feb 1;61(4):260–3.
184. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Haumer M, Sabeti S, Ahmadi R, et al. Effect of Smoking on Restenosis during the 1st Year after Lower-Limb Endovascular Interventions. *Radiology.* 2004 Jun 1;231(3):831–8.
185. Prabhu SP. Chemical Composition of Cigarettes Could Be a Confounding Factor. *Radiology.* 2005 Jan 1;234(1):310–310.
186. Papapanagiotou A, Siasos G, Kassi E, Gargalionis AN, Papavassiliou AG. Novel Inflammatory Markers in Hyperlipidemia: Clinical Implications. *Curr Med Chem.* 2015;22(23):2727–43.
187. Zankl AR, Ivandic B, Andrassy M, Volz HC, Krumdorf U, Blessing E, et al. Telmisartan improves absolute walking distance and endothelial function in patients with peripheral artery disease. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc.* 2010 Dec;99(12):787–94.
188. Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, Yeo K-K, Anderson D, Dawson DL, et al. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Feb 25;63(7):682–90.
189. Ardati AK, Kaufman SR, Aronow HD, Nypaver TJ, Bove PG, Gurm HS, et al. The quality and impact of risk factor control in patients with stable claudication presenting for peripheral vascular interventions. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012 Dec;5(6):850–5.
190. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg.* 2007 Apr;45(4):645–654; discussion 653–654.
191. Beckman JA, Creager MA. The nonlipid effects of statins on endothelial function. *Trends Cardiovasc Med.* 2006 Jul;16(5):156–62.
192. Sorrentino S, Landmesser U. Nonlipid-lowering effects of statins. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2005 Dec;7(6):459–66.

11. ŽIVOTOPIS

OSOBNİ PODACI:

Ime i prezime: Tajana Turk
Rođeno prezime: Čebić (do 2004. godine)
Datum i mjesto rođenja: 15. siječnja 1979.g, Kneževo
Adresa: Cvjetkova 4, Osijek
Telefon: 031/ 200 332
Mobitel: 091/ 202 8989

ŠKOLOVANJE:

1997-2003: Medicinski fakultet u Osijeku, Sveučilišta u Zagrebu
2007-2011: specijalizacija iz radiologije
Od 2007: poslijediplomski doktorski studij na Medicinskom fakultetu u Osijeku
2013-2016: uža specijalizacija iz intervencijske radiologije

AKADEMSKI NASLOV:

2003: doktor medicine

NAGRADE:

2001: Rektorova nagrada Sveučilišta J.J.Strossmayera u Osijeku

ČLANSTVA:

od 2003: Hrvatska liječnička komora
od 2003: Hrvatski liječnički zbor
od 2011: Hrvatsko društvo radiologa
od 2011: Europsko društvo radiologa (European Society of Radiology)
od 2014: Sekcija za intervencijsku radiologiju Hrvatskog društva radiologa
od 2014: Europsko društvo za kardiovaskularnu i intervencijsku radiologiju (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe)

DOSADAŠNJA RADNA MJESTA:

2003-2004: liječnik pripravnik u Zavodu za javno zdravstvo Osijek
2004-2006: stručni suradnik u "GlaxoSmithKline-u"

2006-2011:	specijalizant na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolnice Osijek
Od 2011:	liječnik na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek
Od 2014:	naslovni asistent na Katedri za biofiziku i radiologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta J.J.Strossmayera u Osijeku

STRUČNE AKTIVNOSTI I PUBLIKACIJE

1. Simundić T, Jelaković B, Džumhur A, **Turk T**, Šahinović I, Dobrošević B, Takac B, Barbić J, Interleukin 17A and Toll-like Receptor 4 in Patients with Arterial Hypertension. *Kidney Blood Press Res* 2017;42:99-108
2. **Turk T**, Rubin O, Troha D, Bjelobrk I. Technical and Topographic Determinants of Radiation Dosage in Endovascular Procedures on Peripheral Arteries: The Impact of Procedure's Complexity and the Endovascular Approach. XI. Meeting of Interventional Radiologists of Croatia with International Participation 2017.
3. **Turk T**, Rubin O, Kovačić B, Tomaš I. Perkutana embolizacija vene porte – kada, kako i zašto? Kongres hrvatskog društva radiologa s međunarodnim sudjelovanjem 2014.
4. Kretić D, **Turk T**, Lončar B, Šarić G. Neionizirajući radiološki modaliteti u diferenciranju neuobičajenih mekotičnih promjena. Kongres hrvatskog društva radiologa s međunarodnim sudjelovanjem 2014.
5. **Turk T**, Faj D, Rubin O, Šarić G, Mišević T, Pušeljčić I, Rotim T. Određivanje dijagnostičkih referentnih razina u postupcima intervencijske radiologije. Kongres hrvatskog društva radiologa s međunarodnim sudjelovanjem 2014.
6. Rotim T, Pušeljčić I, **Turk T**, Perić M, Zubčić V, Marijanović K, Erić S, Rajc J, Pušeljčić S. Ekstrakranijalni parafaringealni meningeom-prikaz bolesnika Kongres hrvatskog društva radiologa s međunarodnim sudjelovanjem 2014.
7. **Turk T**. Endovascular treatment in diabetic patients. 14th Interventional Radiological Symposium of Pecs PIRS 2013.
8. Kretić D, **Turk T**, Lončar B, Šarić G. Non-ionizing modality role in soft tissue tumor imaging: case reports. 10th Croatian-Hungarian-Slovenian Radiological Symposium 2013.
9. **Turk T**, Mišević T, Divković D, Rotim T, Kretić D. Preoperative ultrasound imaging of inguinal hernias in infants. 5. Kongres Hrvatskog društva radiologa s međunarodnim sudjelovanjem 2010.
10. **Turk T**, Raguz N, Ivezić Z, Staklenac B, Blažičević V, Štimac D. Ultrasound guided invasive diagnostics of small breast lesions – FNA vs. Core. 8th Croatian-Hungarian-Slovenian Radiological Symposium 2007.

