УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Драган Б. Секулић

ПРЕДИКЦИЈА ФЕМОРО-ДИСТАЛНЕ АРТЕРИЈСКЕ РЕКОНСТРУКЦИЈЕ НА ОСНОВУ СИМУЛАЦИЈЕ БИОМЕХАНИЧКИХ ПАРАМЕТАРА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ПЕРИФЕРНОМ АРТЕРИЈСКОМ ОКЛУЗИВНОМ БОЛЕШЋУ

Докторска дисертација

Крагујевац, 2023.

UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

DRAGAN B. SEKULIĆ

PREDIKCIJA FEMORO-DISTALNE ARTERIJSKE REKONSTRUKCIJE NA OSNOVU SIMULACIJE BIOMEHANIČKIH PARAMETARA KOD PACIJENATA SA PERIFERNOM ARTERIJSKOM OKLUZIVNOM BOLEŠĆU

Doktorska disertacija

Kragujevac, 2023.

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

DRAGAN B. SEKULIC

PREDICTION OF FEMORO-DISTAL ARTERIAL RECONSTRUCTION BASED ON THE SIMULATION OF BIOMECHANIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH PERIPHERAL ARTERIAL OCCLUSIVE DISEASE

Doctoral dissertation

Kragujevac, 2023.

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Аутор
Име и презиме: Драган Б. Секулић
Датум и место рођења: 10.10.1979. године, Параћин
Садашње запослење: Клиника за васкуларну и ендоаскуларну хирургију, Војномедицинска академија, Београд
Докторска дисертација
Наслов: Предикција феморо-дисталне артеријске реконструкције на основу симулације биомеханичких параметара код пацијената са периферном артеријском оклузивном болешћу
Број страница: 64
Број слика: 10 слика, 19 табела, 7 графикона
Број библиографских података: 142
Установа и место где је рад израђен: Клиника за васкуларну и ендоаскуларну хирургију, Војномедицинска академија, Београд
Научна област (УДК): Медицина (клиничка и експериментална хирургија)
Ментор: проф. др Александар Томић, ванредни професор медицинског факултета Војномедицинске академије, Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област *Хирургија*
Оцена и одбрана
Датум пријаве теме: 13.06.2022. године
Број одлуке и датум прихватања теме докторске дисертације: IV-03-172/2, 21.03.2023. године
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: 1. **Доц. др Александар Цветковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, председник 2. **Доц. др Бојан Стојановић,** доцент Фатултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан 3. **Проф. др Бошко Милев,** ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Хирургија*, члан
Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације:
Датум одбране дисертације:

IDENTIFIKACIONA STRANICA DOKTORSKE DISERTACIJE

Autor
Ime i prezime: Dragan B. Sekulić
Datum i mesto rođenja: 10.10.1979.godine, Paraćin
Sadašnje zaposlenje: Klinika za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd
Doktorska disertacija
Naslov: Predikcija femoro-distalne arterijske rekonstrukcije na osnovu simulacije biohmehaničkih parametara kod pacijenata sa perifernom arterijskom okluzivnom bolešću
Broj stranica: 64
Broj slika: 10 slika, 19 tabela, 7 grafikona
Broj bibliografskih podataka: 142
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Klinika za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd
Naučna oblast (UDK): Medicina (klinička i eksperimentalna hirurgija)
Mentor: prof. dr Aleksandar Tomić, vanredni profesor medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije, Univerziteta odbrane u Beogradu, za užu naučnu oblast *Hirurgija*
Ocena i odbrana
Datum prijave teme: 13.06.2022. godine
Broj odluke i datum prihvatanja teme doktorske disertacije: IV-03-172/2, 21.03.2023. godine
Komisija za ocenu naučne zasnovanosti teme i ispunjenosti uslova kandidata: 1. **Doc. dr Aleksandar Cvetković**, docent Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast *Hirurgija,* predsednik 2. **Doc. dr Bojan Stojanović**, docent Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast *Hirurgija*, član 3. **Prof. dr Boško Milev**, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu za užu naučnu oblast *Hirurgija*, član
Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije:
Datum odbrane disertacije:

DOCTORAL DISSERTATION IDENTIFICATIONPAGE

Author
Name and surname: Dragan Sekulic
Date and place of birth: 10.10.1979. godine, Paracin
Current employment: Department of Vascular and Endovascular Surgery, Military Medical Academy, Belgrade
Doctoral dissertation
Title: Prediction of femoro-distal arterial reconstruction based on the simulation of biomechanic parametes in patients with peripheral arterial occlusive disease
No. of pages: 64
No. of images: 10 pictures, 19 tables, 7 charts
No. of bibliographic data: 142
Institution and place of work: Department of Vascular and Endovascular Surgery, Military Medical Academy, Belgrade
Scientific area (UDC): Medicine (Clinical and Experimental Surgery)
Mentor: prof. dr Aleksandar Tomic, associate professor of Faculty of Medicine, Military Meidcal Academy, University of Defense, for the narrow scientfic field of *Surgery*
Grade and Dissertation Defense
Topic Application Date: 13.06.2022.
Decision number and date of acceptance of doctoral dissertation topic: IV-03-172/2, 21.03.2023.
Commission for evaluation of the scientific merit of the topic and the elugibilityof the candidate: 1. **Doc. dr Aleksandar Cvetkovic**, assistant professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac for the narrow scientific field of *Surgery*, president 2. **Doc. dr Bojan Stojanovic**, assistant professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac for the narrow scientific field of *Surgery*, member 3. **Prof. dr Boško Milev**, associate professor of Faculty of Medicine, Military Meidcal Academy, University of Defense, for the narrow scientfic field of *Surgery*, member
Commision for evaluation and defense of doctoral dissertation:
Date of Dissertation Defense:

ЗАХВАЛНИЦА

Неизмерну захвалност дугујем свом ментору проф. др сци. Александру Томићу, који је са мном прошао дуг пут, од идеје до реализације докторског рада, дајући ми велику стручну и пријатељску помоћ и подршку.

Огромну захвалност дугујем колегама и особљу Клинике за васкуларну и ендоваскуларну хирургију Војномедицинске академије, на неизмерној и несебичној помоћи, подршци и корацима које смо заједно направили током овог пута.

Велику захвалност дугујем колегама и особљу Института за радиологију Војномедицинске академије на несебичној помоћи и подршци.

Неизмерну захвалност дугујем проф. др сци. Лазару Давидовићу, колегама и особљу Клинике за васкуларну и ендоваскуларну хирургију Универзитетског клиничког центра Србије на неизмерној помоћи и подршци.

Огромну захвалност дугујем доц. др Далибору Марковићу и проф. др Данку Милашиновићу, на идеји, помоћи и подршци.

Неизмерно хвала мојим родитељима Слађанки и Браниславу и брату Дејану који ми пружају велику љубав и који су увек уз мене.

Огромну захвалност за разумевање, љубав и подршку дугујем својој породици, супрузи Маји, ћерки Касији, синовима Арсенију и Димитрију који су ми били и биће инспирација и подстицај за даљи рад, напредак и живот.

Сажетак

Увод. Периферна артеријска оклузивна болест (ПАОБ), захтева хируршко лечење у виду „by-pass“ хирургије. Анализом коначних елемената (АКЕ) на основу „Ankle- brachial indeksa“, мултислајсне компјутеризоване ангиографије (МСКА) могуће је симулирати проток кроз артерије и израчунати вредности притиска.

Циљ студије. Показати да методом АКЕ можемо конструисати виртуелни феморо-дистални „by-pass“ на основу ког би са великом вероватноћом могли израчунати постоперативне АБИ и чије вредности не зависе од фактора ризика, вазопротективне и антиагрегационе терапије и места оклузије.

Метод. Истраживање је спроведено као опсервациона студија са математичким моделирањем на основу података добијених мерењима на 60 пацијената са ПАОБ код којих је индикована феморо-дистална артеријска реконструкција. Преоперативно и постоперативно је учињена МСКА КСДЕ и АКЕ модели, АБИ су мерени свим пацијентима преоперативно и постоперативно. На основу преоперативног МСКА налаза направљен је по један постоперативни модел на коме су такође рачунати АБИ. Статистички су поређене врадности АБИ измерене на моделима са вредностима измереним на пацијентима преоперативно и постоперативно. Вредности АБИ су поређене у односу на факторе ризика, место ПАОБ и дужину коришћења вазопротективне терапије.

Резултати. Поређењем вредности АБИ преоперативно и постоперативно на пацијентима и моделима и у односу на факторе ризика, место оклузије и терапију нису уочене статистички значајне разлике.

Закључак. На основу преоперативног МСКА налаза методом АКЕ може се направити постоперативни ангиографски модел на коме се могу израчунати артеријски притисци и очекивани постоперативни АБИ.

Кључне речи: Периферна артеријска оклузивна болест, феморо-дистални „by-pass“, „ankle-brachial indeks“, анализа коначних елемената

Abstract

Introduction. Peripheral arterial occlusive disease (PAOD) requires surgical treatment in the form of "by-pass" surgery. Using Finite Element Analysis (FEA), based on Anlke– brachial indexes (ABI) multidetector computerised angiography (MDCA) it is possible to simulate the flow through the arteries.

Aim of the study. Show that with the AKE method we can construct a virtual femoro-distal "by-pass" on the basis of which the postoperative ABI could be calculated with high probability and whose values do not depend on risk factors, vasoprotective and antipleteled therapy and occlusion site.

Method. The research was conducted as an observational study with mathematical modeling based on data obtained by measurements on 60 patients with PAOD who were indicated for femoro-distal arterial reconstruction. MSCA BVLE was performed preoperatively and postoperatively and FEA models were made. ABI was measured preoperatively and postoperatively for all patients. Based on the preoperative MSCA findings one postoperative model was made which will also be used to calculate the ABI. ABI values measured on models were statistically compared with values measured on patients preoperatively and postoperatively. ABI values were compared in relation to risk factors, site of PAOD and length of use of vasoprotective therapy.

Results. By comparing ABI values preoperatively and postoperatively on patients and models and in relation to risk factors therapy and the site of occlusion no statistically significant differences were observed.

Conclusion. On the preoperative MSKA findings using the FEA method a postoperative angiographic model can be created on which arterial pressures and expected postoperative ABI can be calculated.

Key words: Peripheral arterial occlusive disease, femoro-distal "by-pass", "ankle-brachial index", finite element analysis

САДРЖАЈ

1 **УВОД** 2
1.1 Атеросклероза и периферна артеријска оклузивна болест 2
1.1.1 Морфологија атеросклеротског плака 2
1.1.2 Фактори ризика 3
1.1.3 Историјат атеросклерозе, дијагностике и лечења ПАОБ 4
1.1.4 Епидемиологија ПАОБ 5
1.1.5 Клиничка слика 6
1.2 Дијагностика ПАОБ 8
1.2.1 Историја болести: анамнеза 8
1.2.2 Физикални преглед 8
1.2.3 Неинвазивне дијагностичке методе 8
1.2.4 Инвазивне дијагностичке методе 10
1.3 Лечење ПАОБ 10
1.3.1 Конзервативно лечење 10
1.3.2 Ендоваскуларно лечење 11
1.3.3 Хируршко лечење 12
1.3.4 Хибридно лечење 13
1.4 „Finite element analysis”- ”Анализа коначних елемената" дефиниција и примена код периферне артеријске оклузивне болести 13

2 ЦИЉ СТУДИЈЕ И ХИПОТЕЗЕ 16

2.1 Циљеви студије 16
2.2 Радне хипотезе: 16

3 МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ 18

3.1 Врста студије 18
3.2 Популација 18
3.3 Прикупљање података и израчунавање вредности АБИ 19
3.4 Избор испитаника и узорковање 20
3.5 Варијабле које се мере у студији: 21
3.6 Снага студије и величина узорка: 21
3.7 Статистичка обрада података 22

4 РЕЗУЛТАТИ 24

4.1 Основне карактеристике пацијената 24
4.2 Анализа протока кроз крвне судове уз помоћ АБИ 27
4.3 Утицај других фактора на вредности педо-брахијалног индекса 38

5 ДИСКУСИЈА 45

6 ЗАКЉУЧЦИ 53

7 ЛИТЕРАТУРА 55

УВОД

1 Увод

1.1 Атеросклероза и периферна артеријска оклузивна болест

Атеросклероза је хронична, инфламаторна и прогресивна болест, која се карактерише акумулацијом липопротеина ниске густине и задебљањем зида артерије. Овај процес је најизраженији на тачкама рачвања артерија и у деловима поремећеног неламинарног тока. Као резултат тога, долази до стенозантно-оклузивне болести и зависно од артерије која је захваћена резултат може бити, мождани удар, срчани удар, периферна артеријска болест, реноваскуларна болест, абдоминална ангина (1). Атеросклероза као системска болест главни је патолошки фактор већине кардиоваскуларних (КВ) болести што доводи до приближно једне трећине смртних случајева широм света (2). Периферна артеријска оклузивна болест (ПАОБ) је манифестација системске атеросклерозе на артеријама доњих екстремитета (ДЕ) која је повезана са повишеним ризиком исхемије ногу и повећаном стопом смртности (3). ПАОБ доводи до акутне или критичне исхемије ногу. Особе са ПАОБ имају већи ризик кардиоваскуларног (КВ) догађаја (инфакта миокарда) у односу на општу популацију (4). Инфаркт миокарда је најчешћи узрок смрти особа са ПАОБ (5). Пацијенти са ПАОБ имају исти релативни ризик од смрти од КВ узрока као и они са коронарном или цереброваскуларном болешћу, и четири пута је вероватније да умру у року од 10 година од пацијената без те болести (6). Слабије покретни пацијенти имају повећану инциденцу морталитета, и већу појаву нежељеног КВ и/или цереброваскуларног (ЦВ) догађаја (7).

1.1.1 Морфологија атеросклеротског плака

У артеријама склоним лезијама повећано је присуство глатких мишићних ћелија интиме, које се на овом месту таложе и долази до дифузног задебљања интиме (слика 1). Након тога долази до акумулације липида у екстрацелуларном простору. У задебљану интиму акумулирају се макрофаги, постају пенасте ћелије и формирају рану лезију заједно са глатким мишићним ћелијама интиме и екстрацелуларним липидима (8). Патолошко задебљање интиме доводи до настанка атерома и представља важну фазу у прогресији атеросклерозе и одговорна је за изазивање напреднијих лезија (9,10). Макрофаги имају централну улогу у развоју атеросклеротке болести. Они су одговорни за: коронарне артеријске лезије, ПАОБ, цереброваскуларну болест као и атеросклерозу аорте. У сваком васкуларном артеријском систему макрофаги доприносе одржавању локалног инфламаторног одговора, пропагирају развој плака и делују протромбогено (11). Из ових разлога макрофаги и патолошки процеси у вези са њима постају главна мета како дијагностичких претрага тко и терапијског деловања. Нанотехнологија би могла да побољша разумевање патофизиологије атеросклерозе и допринесе развоју нових дијагностичких и терапијских стртегија за смањење ризика од КВ болести (12).

Користећи оптичку кохерентну томографију, атеросклеротске лезије су морфолошки класификоване као руптура плака, ерозија плака, калцификовани нодус, фиброатером танке капице, фиброатером дебелог поклопца или фиброзни,

фиброкалцификовани или фибролипидни плак. Квантитативне и квалитативне анализе плака укључују кристале холестерола, неоваскуларизацију, пегасту калцификацију и тромб (13). Плакови богати липидима са великим бројем макрофага су склонији прогресији , док је прогресија калцификованих плакова мање учестала (14). Руптура и ерозија атеросклеротског плака су одговорне за настанак акутног коронарног синдрома (15). Ендотелно- мезенхимска транзиција је значајно повезана са различитим кардиоваскуларним обољењима, а нарочито са атеросклерозом и нестабилношћу плака. Интензивно се проучавају молекуларни путеви који су одговорни за овај процес, а конкретно улога епигенетских фактора и хистинских деацетилаза у контроли фенотипа атеросклеротског плака (16).

Слика 1 : Мешовити атеросклеротски плак добијен ендартеректомијом поплитеалне артерије
Извор: Лична архива аутора

1.1.2 Фактори ризика

Пушење цигарета, хипертензија, дијабетес тип 2, хиперхолестеолемија, гојазност и физичка неактивност су означени појединачно као главни фактори ризика за настанак и развој атеросклерозе (17,18). Комбинација ових фактора као и кумулативни ефекат пушења знатно повећава ризик за развој ПАОБ (17). Поред ових као фактори ризика наводе се и хронична бубрежна инсуфицијенција, године старости као и женски пол и црна раса (18). Фактори ризика за ПАОБ су генерално фактори ризика за настанк атеросклерозе. Поред горе наведених, у новије време се описују такозвани неконвенционални фактори ризика за настанак КВ обољења и атеросклерозе уопште. У ове факторе спадају: хронична изложеност стресорима животне средине и психосоцијалном стресу, лош квалитет исхране, седентални начин живота, загађење ваздуха, бука, недостатак сна. Ови фактори могу утицати на кардиореспираторну кондицију, цревну микрофлору, функционалност мишића који се наводе као главни показатељи КВ здравља. Сви ови фактори заједно са традиционалним утичу на скуп фенотипских адаптација и промену проинфламаторне средине што има утицаја на

прогресију и стабилизацију атеросклеротског плака (19). Поред ових фактора даља истраживања патогенезе атеросклерозе довела су до улоге коштане сржи у овом процесу. Наиме, соматске мутације у матичним ћелијама могу изазвати клоналну хематопоезу, која до скоро непознат, али чест фактор који доприноси ризику од развоја КВ болести у вези са узрастом (20).

1.1.3 Историјат атеросклерозе, дијагностике и лечења ПАОБ

Први подаци о ПАОБ налазе се још у доба старог Египта. Истраживања на мумијама показала су промене на аорти, поткључној артерији, каротидним и илијачним артеријама. Сличне промене су уочене на мумијама из периода античке Грчке, а на перуанској мумији (око 7000. године пре нове ере) описан је калцификовани артеријски тромб („Wiliams“ 1927.г.) (21). Још је „Rudolph Wirchow“ у 19. веку препознао запаљенску природу атеросклеротског плака, а раније се сматрало да плак чине само накупнине тромба и масних честица. Током година развио се и концепт имунолошког одговора који уз запаљенски и повишен ниво липопротеина мале густине (ЛДЛ) као традиционални узрок даје комплексан приказ атеросклерозе као сложени биолошки механизам (22). Термин артериосклероза, користи се још од 1829. године прво од стране „Lobstein“- а у намери да опише болести где постоји задебљање и индурација зида. 1904. године, „Marchand“ предлаже примену термина „атеросклероза“, с намером да опише све еволутивне патоморфолошке промене у свим слојевима артеријског зида уз наглашавање значаја масних елемената (23,24).

Прву конзистетну дефиницију овог процеса даје Светска здравствена организација 1958. године сугеришући примену термина „артеросклероза” код постојања плака у којем доминира размекшани масни садржај. Заслугом „Leriche“-а 1923. године појављује се детаљан опис специфичног комплекса симптома и знакова везаних за тромботичку облитерацију аортне бифуркације. Каснија сазнања као и рутинска примена савременијих дијагностичких метода (ангиографије) пружили су увид у релативну дистрибуцију и степен значајних артериосклеротских промена на артеријама ДЕ (25). Од 1976. године атеросклероза је дефинисана кроз три фазе: масне пруге, фибролипидни – некомпликовани плак и компликовани атеросклеротски плак (26). Повезаност дисталне гангрене са проксималном артеријском оклузијом уочена је 1771. године од стране француских аутора: „Quesnay M.” и сар. Француски аутори: „Allibert, Cruveilhier“, и „Bouley“ су први описали ПАОБ, њене ефекте, исход као и механизме настајања. „Bouley“ је 1831. године први описао феномен интермитентне клаудикације на коњима, а „Brodie“ је 1846. године описао овај симптом на људима, али се још увек није знао механизам њиховог настанка (27).

Са развојем схватања о ПАОБ истовремено је текао напредак у дијагностици. Тако је „Ejrup“ 1940. године увео тоносцилографију- мерење притиска на различитим нивоима ДЕ (28). Нешто касније „Walder“ 1955. године уводи мерење протока крви у ДЕ детектовањем јона „Na2+“ (29). У другој половини 20. века мерен је парцијални притисак кисеоника у ткивима ради одређивања нивоа ампутације (30,31). Прву транслумбалну аортографију извео је „Dos Santos“ 1929. године уз доста пратећих компликација. Већ 1949. године „Farinas“ је учинио аортографију трансфеморалим путем уз претходни хируршки приступ феморалној артерији. „Seldinger“ је 1953. године описао перкутану технику канулације феморалних артерија и аортографију како се и данас ради. Све ове мотоде добиле су на значају употребом контрасног средства. У почетку се користио

радиоактвни торијум-диоксид, потом почетком 30-их година 20. века јодни контраст (32). Заслугом„Ricco“-а 1983. године учињена је прва интраоперативна ангиографија крвних судова (КС) ДЕ (33). Мултислајсна компјутеризована ангиографија (МСКА) ДЕ је уведена у клиничку праксу 1998. године као нова неинвазивна метода којом је могуће дијагностиковати крвне судове у три димензије на било ком анатомском нивоу. Након увођења мењао се тип скенера и дебљина пресека али је метода у основи остала иста (34,35).

Свакако велики помак у дијагностици ПАОБ представља увођење Доплер дијагностике, обзиром да ову методу може користити сваки васкуларни хирург. Примену Доплеровог ефекта у дијагностици артеријских болести први је описао „Satomora“ 1955. године (27). Међутим до 1970. године описиване су само брзине протока, али у том периоду уводи се пулсна Доплер – флоуметрија и ултразвучна ангиографија добија широку примену (36). Први заговорник АБИ био је британски хирург „ST Yao“ који је први и описао класификацију ПАОБ на основу вредности АБИ (37).

Прва васкуларна анастомоза направљена је од стране „Eck“-а 1877. године, а почетак примене графтног материјала 1906. године од стране „Carrel“-а і „Guthrie“-а, као и откриће хепарина 1916. године од стране „Howell“-а направили су значајан помак у третману ПАОБ. Клиничка примена ендартеректомије („Dos Santos“ 1947. године) и примена венског аутографта „by-pass“ техником („Kunlin“ 1949.), представља почетак рутинске клиничке примене директних реваскуларизационих метода на артеријама ДЕ и артеријском систему уопште. Модерна дијагностика и терапија артеријских болести наставља пут 1964. године када „Dotter“ и „Judkins“ уводе перкутану транслуминалну ангиопластику (ПТА) у клиничу праксу, а коју је касније усавршио и популаризовао „Grunzig“ уз примену балон дилатационе катетер технике (23).

1.1.4 Епидемиологија ПАОБ

Преваленца ПАОБ код људи преко 55 година старости је 10-25% са повећењем током година; 70-80% пацијената су асимптоматски, само мали проценат захтева реваскуларизацију или ампутацију (6). Процењује се да ПАОБ захвата преко 200 милиона људи широм света, с тим да се већ у децембру 2023. године, према раду аутора из Хјустона тај број превазилази 230 милиона људи. Више од 50% оболелих је асимптоматско. Проценат ампутација је 3-4%, а петогодишња стопа смртности је око 82,4 смртних случајева на 1000 пацијент- година (38,39). У случају оперисаних пацијената петогодишња оклузија графта креће се од 50% до 90% са већим ризиком оклузије код оперисаних са критичном исхемијом ноге у односу на пацијенте са клаудикационим тегобама. Пацијенти оболели од ПАОБ на којима је учињена „by-pass“ процедура имају 20% ризик ампутације у првих 5 година (40). У САД годишња стопа ампутација опада, међутим код пацијената са ПАОБ и дијабетес мелитусом (ДМ) годишња стопа ампутација је константна, чак и са порастом у подгрупама високог ризика (становници руралних подручја, поулација Афро-Американаца и Индијаца, пацијенти ниског социо-економског статуса) (41). Обзиром на системску природу атеросклерозе, све чешће се говори о поливаскуларној болести. Поливаскуларна болест дефинисана је присуством атеросклерозе која значајно сужава артерију (≥ 50%) у 2 или више артеријска система. Ови пацијенти имају знатно већи ризик од нежељеног кардиоваскуларног догађаја, а могу имати веома велику корист од интензивних секундарних превентивних терапија што укључује интензивну контролну фактора ризика и корекцију дислипидемије (42).

1.1.5 Клиничка слика

Најчешћи симптом ПАОБ је интермитентна клаудикација (ИК) *„lat. claudicatio intermitenns“*. ИК се дефинише као нагло настали бол у мишићима ногу који се јавља након одређене дужине хода.

Обзиром на тежину клиничке слике и клаудикациону дистанцу за одређивање степена ПАОБ користи се класификација по Фонтену (франц. „*la Fontaine“*).

Класификација по Фонтену:

1. стадијум- асимптоматска болест: пацијенти углавном немају симптоме, али се пажљивом анамнезом могу наћи неспецифичне тегобе у виду трњења, парестезија, а клиничким прегледом могу се установити хладни екстремитети и ослабљене пулсације на стопалима
2. стадијум- пацијенти са интермитентном клаудикацијом- константна дистанца ходања након које се јавља бол у мишићима ногу:
   (a) 2а- појава бола након више од 200м хода
   (b) 2б- појава бола након мање од 200м хода
3. Бол у мировању који се јавља нарочито током ноћи, пацијент спава са ногом поред кревета
4. исхемични улкус, гангрена (губитак- атрофија ткива) (слика 2), (43).

Слика 2: Исхемични улкус- гангрена врха палца левог стопала
Извор: Лична архива аутора

Поред класификације по Фонтену у употреби је и класификација акутне и хроничне исхемије доњих екстремитета по Ратерфорду (енгл. *„Rutherford“*). Табеле 1 и 2 (44,45).

Табела 1. Класификација акутне исхемије доњих екстремитета по Ратерфорду:

Категорија	Опис/прогноза	Обј налаз		Доплер сигнал	
		Губитак ткива	Слабост мишића	Артеријски	Венски
1. Одрживо	Није акутно угрожавајућа	Нема	Нема	Постојећи (детектабилан)	Постојећи (детектабилан)
2. Угрожавајући					
а. Маргинално	Може се спасити	Минимални	Нема	Непостојећи	Постојећи

	ако се одмах лечи	(прсти или га нема)		(недетектибилан)	(детектибилан)
б. хитан (одмах)	Може се спасити уз хитну реваскуларизацију	Више од прстију, удружен са болом у миру	Благ до умерен	Непостојећи (недетектибилан)	Постојећи (детектибилан)
3. Иреверзибилан	Неизбежан велики губитак ткива или трајно неуролошко оштећење	Велики (до у дубину)	Значајна, парализа мишића	Непостојећи (недетектибилан)	Непостојећи (недетектибилан)

Табела 2. Класификација хроничне исхемије доњих екстремитета по Ратерфорду:

Оцена	Категорија	Клиничка слика	Објективни критиеријум
0	0	Асимптоматски– нема хемодинамски значајне ПАОБ	Уредан тест оптеећења тест реактивне хиперемије
I	1	Благе клаудикације	Завршава тест оптерећења; Артеријски притисак у нивоу глежња након вежбања > 50 mmHg али најмање 20 mmHg ниже од вредности у мировању
	2	Умерене клаудикације	Вредности између 1 и 3
	3	Значајне клаудикације	Не може да заврши стандардни тест оптерећења, артеријски притисак у нивоу глежња након вежбања мањи од 50 mmHg
II	4	Исхемијски бол у миру	Артеријски притисак у нивоу глежња у мировању мањи од 40 mmHg, раван или једва пулсни талас у нивоу педалних артерија, притисак у нивоу прстију мањи од 30 mmHg
III	5	Мањи губитак ткива-незарастајући улкус, фокална гангена са дифузном исхемијом стопала	Артеријски притисак у нивоу глежња у мировању мањи од 60 mmHg, раван или једва пулсни талас у нивоу педалних артерија, притисак у нивоу прстију мањи од 40 mmHg
	6	Већи губитак ткива- протеже се изнад трансметатарзалног нивоа, функционално стопало се више не може спасити	Исти као у категорији 5

У новије време термин критична исхемија се чешће замењује термином хронична угрожавајућа исхемија (ХУИ) ДЕ, која је повезана са смртношћу, ризиком од ампутације и нарушеним квалитетом живота. Овај термин има шире значење у односу на термин критичне исхемије јер обухвата и граничне случајеве. ХУИ ДЕ представља клинички синдром који обухвата ПАОБ, праћену болом у миру, гангреном или улцерацијом ДЕ у трајању од две и више недеља. Овај термин искључује венску, трауматску и емболусну етиологију (46).

1.2 Дијагностика ПАОБ

Дијагноза ПАОБ се поставља на основу детаљне историје болести (анамнезе), физикалног прегледа и дијагноситичких процедура као што су: колор доплер ултразвук, АБИ, МСКА и дигитална субтракциона ангиографија (ДСА). За адекватно постављање дијагнозе и одређивање начина лечења потребно је комбиновање симптома, клиничке слике и једне или више дијагностичких процедура добијених неинвазивним или инвазивним студијама (46).

1.2.1 Историја болести: анамнеза

Детаљна анамнеза обухвата проучавање симптома болести као што су: болови у ногама при ходу- интермитентне клаудикације, болова у миру, осећаја хладноће, трњења у ногама. Клаудикациона дистанца представља растојање које пацијент може проћи без бола. Након краћег одмора ови болови пролазе и појављују се на остом растојању при наставку хода. Веома је битно обратити пажњу на старос, животне навике, придружене болести у разматрању клаудикационе дистанце. Није свака дистанца ограничавајућа јер зависи од више наведених фактора. Тако за ососбу од 60 година и 80 година клаудикациону дистанцу треба различито интерпретирати. Из ових разлога је уведен термин социјалне клаудикације или ограничавајуће клаудикације. Подаци о факторима ризика као што су: пушење, дијанетес, хипертензија, хиперхолестеролемија као и породична анамнеза на кардиоваскуларне болести су неизоставни део сваке анамнезе (38,39).

1.2.2 Физикални преглед

Детаљан физикални преглед обухвата инспекцију коже ДЕ како би се установиле промене као што су промена боје и постојање бледила, или исхемијског рубора. Може се установити одсуство маљавости као знак хроничне исхемије. Постојање улцерација, некрозе или гангренозних промена указују нам на степен критичне исхемије ДЕ. Обавезан преглед уопште васкуларних пацијената подразумева палпацију пулсева на типичним местима на ДЕ. Одсуство пулса на одређеним тачкама указује на степен значајне стенозе или оклузије проксимално од типичног места. Као компликација ове болести и исхемије може доћи до иреверзибилне исхемије и гангрене као и ампутационе хирургије доњих екстремитета (46,47).

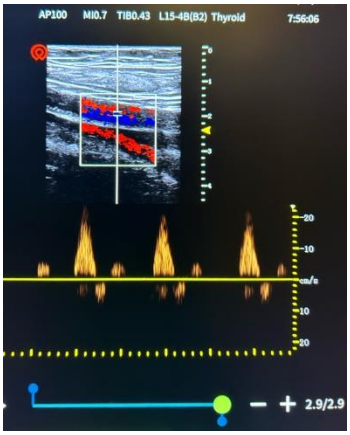
1.2.3 Неинвазивне дијагностичке методе

Неинвазивне дијагностичке методе обухватају: физиолошке тестове, колор доплер скен, АБИ који нам дају информације о локализацији и тежини ПАОБ. Додатне методе у неинвазивној дијагностици су: сегментно мерење притиска, континуирани доплер скен, плетизмографија и прсно-брахијални индекс (енг. „toe-brachial index“). МСКА и магнетна резонанца (МР) КС ДЕ су у новије време потисле додатне методе обзиром на тачност локализације који се може овим „*imaging*“ методама утврдити. МСКА и МР су индиковане за пацијенте са социјално ограничавајућим клаудикацијама упркос адекватној

медикаментозној терапији, пацијенте са исхемијом ДЕ, односно пацијенте којима се планира хируршка реваскуларизација (48).

1.2.3.1 Колор- Доплер

Основни дијагностички поступак уз клинички преглед је Колор Допплер скен, који омогућава директну визуелизацију стеноза и артеријских плакова, као и индиректну анализу доплер сигнала проксимално и дистално од стенозе, чиме се може одредити степен стенозе (49). Суштина ове дијагностичке методе је у доплеровом помаку који региструје количину еритроцита у покрету (слика 3) (50,51). Нормалан артеријски талас је трифазичан, бифазични се могу сматрати нормалним док су оштро оцртани, док је монофазичан талас увек абнормалан (52). Доплеровим таласом може се мерити и највећа систолна брзина која у колико је већа од 200цм/с на месту стенозе говори у прилог хемодинамски значајне артеријске стенозе (53).



Слика 3. колор доплер Талас
Извор: Лична архива аутора

1.2.3.2 „Ankle- brachial index“

„Screening“ метод у дијагностици ПАОБ представља израчунавање педо-брахијалног индекса, енгл. „Ankle- brachial indeksa“ (АБИ) (54). АБИ представља сензитиван и приступачан метод који се дефинише као количник систолног притиска артерија у нивоу скочног зглоба („arteria dorsalis pedis i arteria tibialis posterior“) и систолног притиска мереног у нивоу брахијалне артерије. Вредности АБИ између 0,4 и 0,9 представљају благу до умерену ПАОБ, а вредности АБИ мање од 0,4 значајну ПАОБ (55). Смернице Америчког кардиолошког колеџа/Америчке кардиолошког удружења препоручују одабир већег брахијалног притиска и већег од два притиска на артеријама скочног зглоба („ATP“ или „ADP“) за израчунавање АБИ (56). Мерење АБИ би требало рутински спроводити код пацијената са постојањем средњег и високог ризика за кардиоваскуларне болести (57,58).

1.2.3.3 Мултислајсна компјутеризована ангиографија (МСКА)

МСКА или МР крвних судова доњих екстремитета је корисна за дијагностику места значајне стенозе на артеријском крвном суду. МСКА представља „златни стандард“ за процену места, тежине стенозе и морфолошку дескрипцију плака (59,60). МСКА у односу на МР показује краће време прегледа, већу тачност у прегледу потколених артерија и у процени „пријемног корита“ (енг. „runoff“), па самим тим и представља дијагностичку методу првог избора код пацијената за ендоваскуларно и хируршко лечење (61).

1.2.4 Инвазивне дијагностичке методе

ДСА представља инвазивну дијагностичку методу ПАОБ која може имати стопу компликација пролазног неуролошког дефицита од 1% и стопу сталног неуролошког дефицита од 0,5% (62). За разлику од МСКА, ДСА дозвољава и ендоваскуларне интервентне процедуре: стентинг, балон дилатација, тромбаспирација итд. (62,63). Уколико се планира оперативно лечење у новије време МСКА је потиснула ДСА обзиром да је неинвазивна и да је мања стопа компликација, а не утиче на одлуку о даљем лечењу (64,65). Код пацијената са терминалним стадијумом исхемије доњих екстремитета, а нарочито код оних који су имали неку интервенцију на КСДЕ, ДСА се сматра обавезном ради процене поновног лечења (66).

1.3 Лечење ПАОБ

Примарни циљ лечења ПАОБ је продужење клаудикационе дистанце, смањење степена прогресивне исхемије, и ампутације, као компликације исхемијске болести. Такође се лечењем ПАОБ редукује кардиоваскуларни ризик као што је инфаркт миокарда или неуролошки догађај (мождани удар) (67). Лечење може бити конзервативно, ендоваскуларно, хируршко и хибридно (6). Конзервативна терапија индикована је код асимптоматских пацијената и пацијената са благим клаудикацијама („*la Fontaine“* I-IIa, *„Rutherford“* 0-1). У случају клаудикационих тегоба медикаментозна терапија може продужити клаудикациону дистанцу али је резултат ограничен, те се код ограничавајућих клудикација даје предност реваскуларизацији („*la Fontaine“* IIb, *„Rutherford“* 2-3). Реваскуларизација у колико је могућа је обавезна код пацијената са критичном исхемијом, и губитком ткива („*la Fontaine“* III, IV, *„Rutherford“* 4-6), односно ХУИ ДЕ. Реваскуларизација оваквих пацијената зависи од: ризика за пацијента, степена угрожености ектремитета, анатомске сложености реконструкције, квалитета пријемног артеријског система, доступности материјала за реконструкцију, нарочито ако је потребна аутолога вена. Ове услове треба сагледати кроз адекватне дијагностичке методе, уз подршку најбољом медикаментозном терапијом. Пешачење и физичко вежбање прате како конзервативни тако и хируршки начин лечења али имају индивидуални успех (46,68).

У ову студију укључени су пацијенти који су имали индикацију за хируршко лечење, али је представљен и кратак осврт на друге модалитете лечења.

1.3.1 Конзервативно лечење

Медикаментозно лечење ПАОБ подразумева пре свега контролу фактора ризика: промена начина живота, у смислу повећања физичке активности, престанка пушења, смањења телесне тежине, контролу хиперлипидемије, регулацију нивоа шећера у крви код

пацијената оболелих од дијабетес мелитуса, регулацију артеријског крвног притиска (69). Новије студије су показале употребу специфичних лекова код пацијената са ПАОБ који се по некад разликују у односу на коронарну болест, а у циљу смањења локалних и системских компликација ПАОБ. У терапији данас користимо: антиагрегационе лекове, антикоагулансе, периферне вазодилататоре, статине (70). Хемореолошка средства као што је пентоксифилин некада су имала широку примену у терапији ПАОБ. У данашње време пентоксифилин је потиснут лековима новије генерације. Ефекат пентоксифилина може бити значајан у побољшању тегоба пацијената али не и у повећању вредности АБИ. Неке мање студије нису успеле да докажу предности пентоксифилина у односу на плацебо (71). Примарна терапија укључује терапију ацетилсалицилном киселином, укључујући и асимптоматске пацијенте са смањењем вредности АБИ < 0,9. Клиничке студије одбацују употребу ацетилсалицилне киселине код пацијената без манифестне коронарне или цереброваскуларне болести. Код пацијената са манифестном коронарном или цереброваскуларном болешћу индиковано је увођење у терапију колпидогрела („P2Y12“ инхибитора). У случају исхемијског догађаја у последњих 12 месеци индикована је двојна антиагрегациона терапија (ацетилсалицилна киселина + клопидогрел) (72). Директни орални антикоагуланси (ДОАК) у комбинацији са ацетилсалицилном киселином смањују ризик од нежељеног кардиоваскуларног догађаја са сличним ризиком од крварења као и сама ацетилсалицилна киселина (73). „VOYAGER PAD“ студија је показала значајну корист терапије ацетилсалицилном киселином заједно са ривариксабаном 2,5мг два пута дневно у очувању проходности графта код реавскуларизованих пацијената са ПАОБ. Такође, показала се мања стопа акутног исхемијског догађаја код ових пацијената (74,75). Код пацијената са кардиогеном емболизацијом КСДЕ индикована је терапија ДОАК-ом или антагонистима витамина К (76). Антагонисти витамина К индиковани су код симптоматске ПАОБ у колико постоји коморбидитет у виду атријалне фибрилације или тромбозе дубоких вена (76,77). Периферни вазодилататори – цилостазол, су корисни у терапији клаудикационих тегоба, обзиром да је за њихово настајање одговорна периферна исхемија дистално од стенозе. Терапија цилостазолом доводи до продужења клаудикационе дистанце и побољшања тегоба пацијената (56). Међутим овај лек се може користити код пацијената који немају срчану инсуфицијенцију, јер у том случају може бити повезан са повећаним морталитетом (70). Терапија статинима у високим дозама смањује ризик од смртности 26%, док за 33% смањује ризик ампутације (78). Инхибитори пропротеин конвертазе субтилизин/кексин тип 9 (ПЦСК 9)- езетимиб су се појавили као додатна терапија у комбинацији са симвастатином за снижавање нивоа ЛДЛ-Ц < 1,4 ммол/Л (< 55 мг/дЛ) што представља препоручену вредност у лечењу пацијената са ПАОБ (79–81).

Значајно место у конзервативном третману пацијената са ПАОБ заузима терапија хипербаричним кисеоником- хипербарична оксигенотерапија (ХБОТ). Доказано је да ХБОТ на 2,2-3 атмосфере (атм), 90 минута по третману, 10-15 третмана повећава циркулишуће нивое ендотелних прогениторских ћелија, повећава пермеабилност васкуларног зида и значајно повећава процес неоангиогенезе у исхемијској регији (82).

1.3.2 Ендоваскуларно лечење

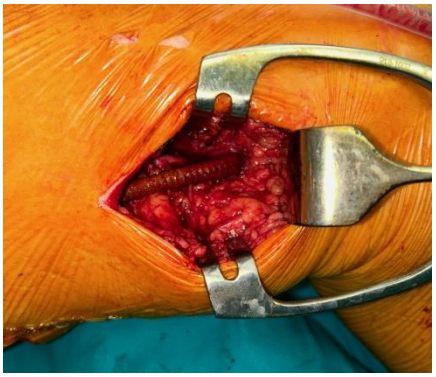
Ендоваскуларно лечење ПАОБ подразумева: балон ангиопластику, перкултану транслуминалну ангиопластику (ПТА) постављањем стентова или стент графтова као и ендоваскуларну атеректомију. Индикације за ендоваскуларно лечење постављају се на

основу клиничке слике и МСКА налаза а у односу на степен тежине лезије по ТАСК класификацији (енг. „Transatlantic Intersociety Consensus“). Балон ангиопластика представља основни вид лечења, међутим еластични трзај, дисекција и рестеноза представљају главна ограничења ове технике (76). Поред балон ангиопластике као основне процедуре стентинг КСДЕ заузима све значајније место у лечењу пацијената са ПАОБ (83). Ендоваскуларни третман даје предност у односу на отворено хируршко лечење пацијентима са већим коморбидитетом (84).

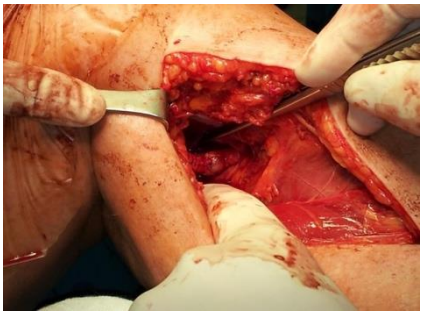
1.3.3 Хируршко лечење

Индикације за хируршко лечење укључују клиничке, физиолошке и радиолошке критеријуме. Феморо-дистална „by-pass“ хирургија је индикована у случају заначајне ПАОБ која се манифестује онемогућавајућим клаудикацијама, критичном исхемијом екстремитета, када су задовољени морфолошки критеријуми. У случају заначајне ПАОБ која се манифестује критичном исхемијом екстремитета, Фонтен стадијујм 2б/3 индиковано је хируршко лечење у виду премошћивања оклудираних сегмената артерија као феморо-поплитеални и феморо-крурални „by-pass“ (85).

Хируршка реваскуларизација или бајпас хирургија, „By-pass”хирургија, традиционално представља златни стандард у лечењу тешке ПАОБ (86). Овај поступак ублажава клаудицације, смањује ризик исхемије и стопу потколене ампутације (87). Феморо-поплитеални или феморо-крурални (заједничка феморална артерија-тибиоперонеално стабло) „by-pass“ или „by-pass“ на изоловани сегмент поплитеалне артерије када је добар колатерални проток су прихватљиве методе за реваскуларизацију потколенице и стопала (88,89). Феморо-поплитеални и феморо-крурални „by-pass“, смо назвали једним именом феморо-дистални „by-pass“, односно феморо-дистална артријска реконструкција (слика 4 и 5).



Слика 4. Феморо-поплитеални „by-pass“- дистална анастомоза
Извор: Лична архива аутора



Слика 5. Феморо-круралнi „by-pass“- дистална анастомоза
Извор: Лична архива аутора

1.3.4 Хибридно лечење

Хибридна метода лечења се дефинише као комбинација отворено-хируршког и ендоваскуларног лечења. Типичан пример је тромбендартеректомија заједничке феморалне артерије, са стентирањем илијачних артерија, али разне методе се могу користити код сложених лезија уз претходно адекватно постављену индикацију (90). Од 2010. године примећен је пораст учесталости хибридних процедура, на феморо-поплитеалној регији. Хибридна процедура може имати предност код пацијената са високим ризиком због мање стопе периоперативних компликација. Предност отворене хирургије је дата пацијентима са атрофијом и губитком ткива, док је код пацијената са клаудикационим тегобама дата предност хибридном лечењу (91). У случају ПАОБ на више нивоа са мултиплим лезијама КСДЕ хибридне процедуре показале су се као ефикасније и безбедније опције лечења (92).

1.4 „Finite element analysis”- ”Анализа коначних елемената" дефиниција и примена код периферне артеријске оклузивне болести

Анализа коначних елемената (АКЕ) (”Finite element analysis- FEA”) је примарно развијена за нумеричка решавања комплексних проблема у механици чврстих тела која се могу деформисати. Две основне дизајнерске активности су анализа дизајна и синтеза дизајна. У анализи дизајна дате су све варијабле дизајна и параметри система. У синтези дизајна, неке варијабле дизајна морају се одредити на основу задатих дизајнерских критеријума. Студија дизајна је синтеза дизајна заснована на симулацији на основу задатих параметара (93). Компјутерска динамика флуида, АКЕ, симулација интеракције флуид-зид крвног суда су све више у употреби за квантификацију детаљних хемодинамских слика. Квантификација се може добити само на основу адекватних васкуларних дијагностичких слика које се добијају МСКА, МР, УЗ или оптичком кохерентном томографијом (94,95).

Методом коначних елемената могућа је анализа протока крви као и анализа атеросклеротског плака. Атеросклеротски плак је геометријски комплексан модел и састављен од различитих материјала. Због тога може се вршити АКЕ ради проучавања биомеханичког понашања плака тј. испитивати расподела смичућег напона („wall shear stress- WSS“) и смичућег напона у нивоу плака („plaque shear stress- PSS“). На величину „WSS“ утиче анатомска локализација унутар артеријског зида, закривљеност артерије и

брзина протока крви. „PSS“ се налази унутар зида крвног суда и зависи од атеријског крвног притиска. За свако ткиво и зидове плака може се створити аутоматска мрежица помоћу комерцијално доступних софтверских пакета. Сваки елемент мреже је постављен тако да има одређена механичка својства у складу са врстом ткива. Процес који се следи у циљу дефинисања анализе коначних елемената модела је следећи:

(1) „Preprocessing”: постављање модела за анализу коначних елемената

(2) Решавање система једначина за задате параметре

(3) „Postprocessing: испитивање променљивих и валидација постигнутих резултата (93,95).

Да би се извршила АКЕ морају се створити тродимензионални модели на основу адекватних медицинских слика добијених адекватном дијагностиком (МСКА) (96). Биомеханички модели направљени помоћу АКЕ поред модела КС и симулирања протока кроз КС имају свој потенцијал и у симулацији маханичког понашања ћелија, те на тај начин проналазе своју улогу не само на нивоу артеријског зида већ и на нивоу ћелија унутар плака (97). Обзиром да се више физичких величина може симулиати помоћу АКЕ, у овој студији симулирали смо само артеријски приотисак изражен кроз вредности АБИ. АБИ користимо рутински у клиничкој пракси и како је раније наведено једна од класификација ПАОБ се заснива на вредностима АБИ, те је због тога ова физичка величина узета као главни параметар предикције и одређивања стадијума ПАОБ (98,99).

ЦИЉ СТУДИЈЕ И ХИПОТЕЗЕ

2 Циљ студије и хипотезе

2.1 Циљеви студије

1. Показати да је АКЕ метода којом се може конструисати виртуелни феморо-дистални „by-pass“ на основу ког ће се са великом вероватноћом претпоставити постоперативни АБИ код пацијената са феморо-дисталном „by-pass“ хирургијом
2. Показати да вредности АБИ мерених на моделима и на пацијентима не одступају значајно
3. Показати да на основу преоперативног МСКА налаза можемо са великом вероватноћом претпоставити да ли ће ПАОБ прећи из значајног или тешког стадијума у благи или умерени то јест да ли ће „by-pass“ хирургија имати утицаја на побољшање тегоба пацијента

2.2 Радне хипотезе:

1. Вредности АБИ мерене на преоперативном МСКА моделу и на пацијентима преоперативно слажу се у великом проценту
2. Вредности АБИ мерене на постоперативном МСКА моделу и на пацијентима постоперативно слажу се у великом проценту
3. Вредности АБИ мерене на постоперативном АКЕ моделу феморо-дисталног „by-pass“-а и на постоперативном МСКА моделу слажу се у великом проценту
4. Вредности АБИ мерене на постоперативном АКЕ моделу феморо-дисталног „by-pass“-а и на пацијентима постоперативно слажу се у великом проценту
5. Вредности АБИ мерене на пацијентима и на моделима не разликују се према коморбидитету, полу, медикаментозној терапији ПАОБ , месту оклузије феморалне или поплитеалне артерије и факторима ризика за ПАОБ

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

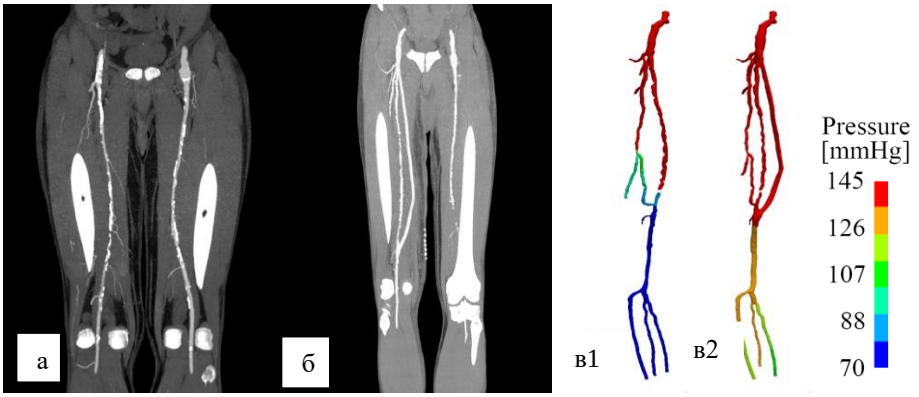
3 Материјал и методе

3.1 Врста студије

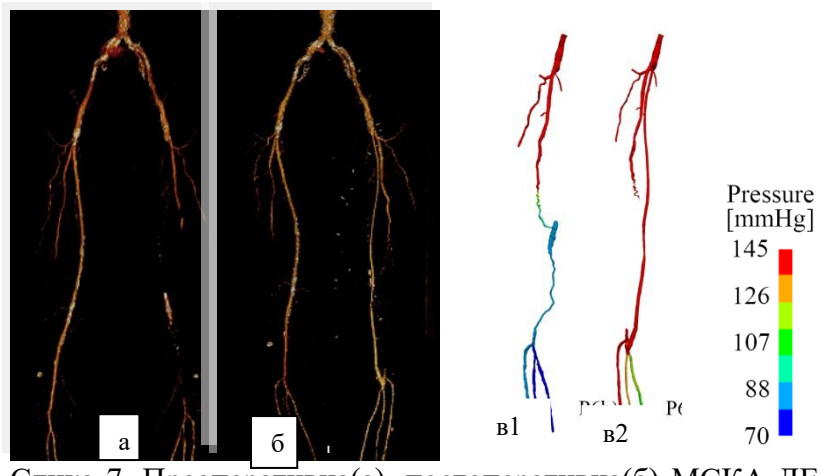
Клиничка опсервациона студија са математичким моделирањем на основу података добијених мерењем.

3.2 Популација

Истраживачку популацију чинили су пацијенти оба пола са ПАОБ код којих је на основу досадашњих дијагностичких критеријума индикована феморо-дистална артеријска реконструкција. У истраживању је учествовало 60 испитаника. Испитивање се вршило у Клиници за васкуларну и ендоваскуларну хирургију, Војномедицинске академије и Клиничког центра Србије. Сваком испитанику је учињена феморо-дистална артеријска реконструкција, преоперативна и постоперативна МСКА КСДЕ, мерени АБИ преоперативно и постоперативно. Модели добијени помоћу АКЕ креирани су на Институту за информационе технологије у Крагујевцу на основу преоперативне и постоперативне МСКА ДЕ (слика 6 и 7).



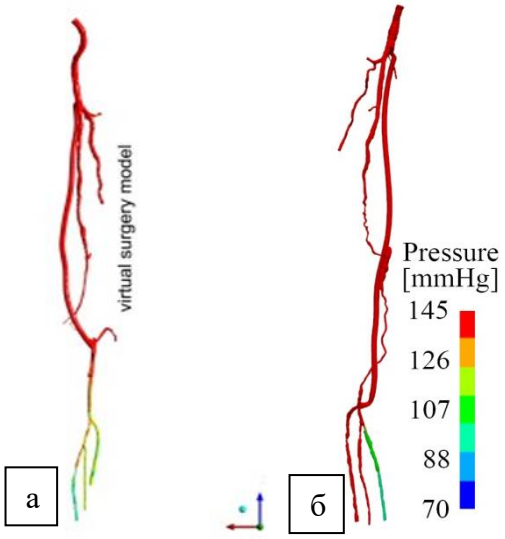
Слика 6. Преоперативна(а), постоперативна(б) МСКА ДЕ, АКЕ модели на основу налаза преоперативне (в1) и постоперативне (в2) МСКА ДЕ са дистрибуцијом артеријског притиска за индикацију феморо-поплитеалне „by-pass“ хирургије
Извор: Лична архива аутора



Слика 7. Преоперативна(а), постоперативна(б) МСКА ДЕ, АКЕ модели на основу налаза преоперативне (в1) и постоперативне (в2) МСКА ДЕ са дистрибуцијом артеријског притиска за индикацију феморо-круралне „by-pass“ хирургије
Извор: Лична архива аутора

3.3 Прикупљање података и израчунавање вредности АБИ

Подаци су прикупљани делом проспективно, делом ретроспективно у периоду од 01.01.2019. године. до 31.03.2023.г. Модели методом АКЕ су формирани на основу тродимензионалних слика добијених МСКА. Проток крви рачунат је Навијер-Стокс-овом (енгл. „Navier Stokes“) једначином са задатим почетним и граничним условима добијених мерењем. На основу преоперативне МСКА направљен је по један виртуелни модел феморо-дисталног „by-pass“-а (слика 8).



Слика 8. Виртуелни модел феморо-поплитеалне (а) и феморо-круралне (б) „by-pass“ реконструкције на основу преоперативне МСКА ДЕ са дистрибуцијом артеријског притиска

На виртуелном моделу места проксималне и дисталне анастомозе као и величина коришћеног „by-pass“ графта били су идентични као у реалној хирургији то јест на местима где је показала контролна МСКА. Ако је коришћен аутовенски графт, након креирања проксималне анастомозе измерен је на око 1цм дистално и та величина је коришћена у виртуелном моделу. За синтетске графтове узиман је идентичан пречник графта на операцији и на виртуелном „by-pass“ моделу.

Сви модели су настали коришћењем шестостране неструктуриране мреже и у сврху формирања мреже користили смо „tetgen” мрежасти генератор. Почетни и гранични услови су добијени мерењем параметара на пацијентима.

За мерење протока крви користили смо Навиер Стокес-ову једначину:

$$\rho\left(\frac{\partial v_i}{\partial t}+v_j\frac{\partial v_i}{\partial x_j}\right)=-\frac{\partial p}{\partial x_i}+\mu\left(\frac{\partial^2 v_i}{\partial x_j \partial x_j}+\frac{\partial^2 v_j}{\partial x_j \partial x_i}\right) \quad (1)$$

$$\frac{\partial v_i}{\partial x_i}=0 \quad (2)$$

где је *vi* брзина у правцу *xi*, *ρ* је густина течности, *p* је притисак, *μ* је динамичка вискозност; а збир се подразумева на поновљеним индексима, *i, j* = 1, 2, 3. Прва једначина представља равнотежу линеарног момента, док једначина (2) изражава стање некомпресибилности.

Притисак је физичка величина коју смо мерили директно код пацијената и изражавали у виду „АБИ“. Такође је притисак мерен на преоперативним, постоперативним АКЕ моделима као и на виртуелном АКЕ моделу и изражаван на исти начин.

3.4 Избор испитаника и узорковање

Испитаници су обухваћени студијом у колико су задовољавали следеће услове:

- Индикована феморо-дистална артеријска реконструкција због ПАОБ
- Очувана бубрежна функција
- Старији од 18 година
- Потписан пристанак пацијента
- Когнитивно очувани пацијенти

Критеријуми за искључивање били су:

- Индикована феморо-дистална артеријска реконструкција због других болести (анеуризме периферних артерија)
- Претходне операције на илијачним или артеријама ДЕ
- Претходна „by-pass“ хирургија на артеријама ДЕ
- Претходне ендоваскуларне процедуре на аорти, илијачним или артеријама ДЕ
- Малигнитет
- Бубрежна инсуфицијенција
- Пацијент одбија сарадњу

- Функционална неспособност пацијента

Узорковање:

За потребе истраживања коришћен је „згодни“ узорак консекутивног карактера. Релевантни подаци су прикупљени од свих пацијената који испуњавају поменуте критеријуме, делом ретроспективно делом проспективно, оперисани су на клиници у периоду од 01.01.2019. године. до најкасније 31.03.2023. године.

3.5 Варијабле које се мере у студији:

Зависну варијаблу представљале су вредности АБИ. Ове вредности су мерене на испитаницима помоћу Доплер ултразвучног апарата „ESAOTE My Lab Gamma SN 4790“. На МСКА преоперативном и постоперативном као и на АКЕ постоперативном моделу вредности АБИ су рачунате помоћу Навијер-Стоксове једначине.

МСКА је рађена на апарату Toshiba Prime Aquilion (CGGT-032A and CGGT 030A, Toshiba medical system corporation, Japan) у Војномедицинској академији и у Клиничком центру Србије, обзиром да ове две установе поседују исти апарат.

Независне континуалне варијабле су:

- Старост
- Тежина
- Витални знаци
- Временски период коришћења вазопротективних лекова пре операције

Независне категоријске варијабле:

- Пол: мушки/женски
- Место оклузије површне феморалне артерије (лат. „arteria femoralis superfitialis-AFS“): проксимална, средња или дистална трећина, или поплитеалне артерије
- Тип операције и пречник графта
- Придружене болести (дијабетес мелитус, артеријска хипертензија, хронична опструктивна болест плућа)
- Пушачки стаж (да, не, бивши пушач)

Подаци о њима добијени се увидом у медицинску документацију, након добијања сагласности етичког одбора, и изражени су нумерички. Подаци о месту оклузије површне феморалне или поплитеалне артерије добијани су увидом у МСКА ДЕ.

3.6 Снага студије и величина узорка:

Величина узорка и снага студије је одређена коришћењем програма „G*Power 3.0.10.” Студијом су дефинисане две групе података. Први су подаци АБИ добијени АКЕ методом на основу преоперативне односно постоперативне МСКА, као и АКЕ методом виртуелне хирургије користећи само преоперативну МСКА док су друга група података ти

исти подаци али добијени експериментално мерењем на пацијентима. За поређење вредности АБИ између ове две групе података користи се „t“ тест независних узорака. За примену двостраног теста значајности, при чему су ове две групе података бројчано једнаке (N1/N2=1), уз ниво значајности алфа=0,05 и снагу студије од 95% и величину ефекта 0,8 (усвојена је препоручена вредност за велики утицај) добија се да по групи треба да имам најмање по 42 испитаника.

Да би задовољили постављени критеријум о снази студије, усвајам 60 испитаника чиме постижем снагу студије од 95,75 процената.

3.7 Статистичка обрада података

За статистичку обраду података коришћен је компјутерски софтвер „SPSS version 26.0 (IBM, USA, 2019)“. Континуалне варијабле су представљене као средња вредност са стандардном девијацијом или медијана са интерквартилним опсегом: 25. и 75. перцентил, у зависности од нормалности расподеле података, док су атрибутивне варијабле представљене у облику учесталости појединих категорија. За континуалне варијабле, за поређење између група, користио се Студентов „t“ тест за независне узорке или АНОВА. За поређење исте групе пре и после интервенције коришћен је Студентов „t“ тест коришћен је студентов т тест за зависне узорке. Колмогоров-Смирнов тест се користио за тестирање нормалности расподеле података. Корелација између варијабли од интереса је тестирана Пирсоновом корелацијом. Приказана је и линеарна регресиона анализа између истих параметара мерених различитим методама. Вредност $p<0,05$ се сматрала значајном током свих анализа.

РЕЗУЛТАТИ

4 Резултати

4.1 Основне карактеристике пацијената

У студији је укупно анализирано 60 пацијената просечне старости 67,05 година који су након преоперативне анализе и процене оперисани услед узнапредовале оклузије на нивоу артеријских КС ДЕ (Табела 3). Најмлађи пацијент је имао 51 а најстарији 85 година. Пацијенти су имали просечну тежину од 76,70 kg, по чему спадају просечно у нормално ухрањене пацијенте.

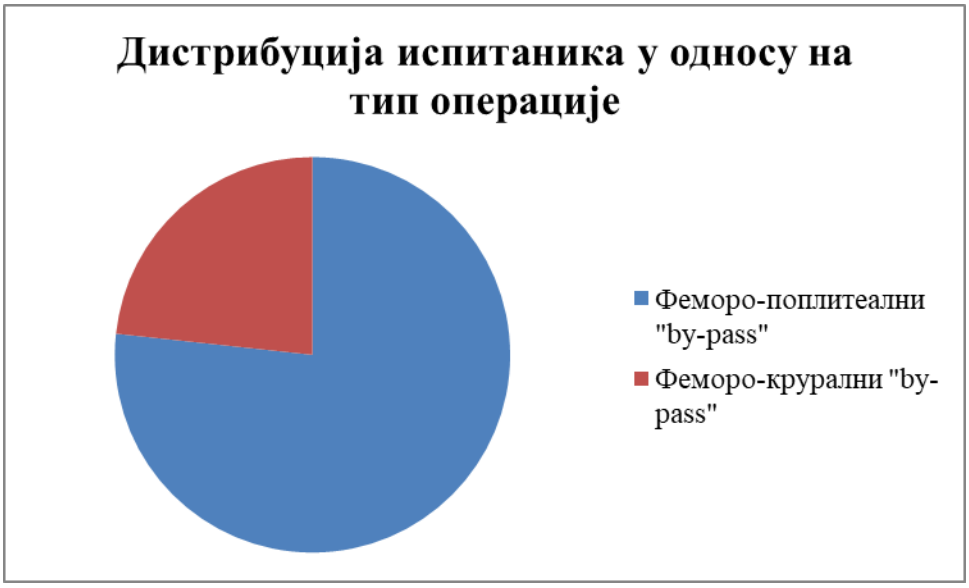
Табела 3. Основне карактеристике пацијената

Пол:	
Мушкарци	39 (65,0%)
Жене	21 (35,0%)
Старост (године)	67,05 ± 6,63
Телесна тежина (kg)	76,70 ± 12,96
Врста операције:	
Феморо-поплитеални *by pass*	46 (76,7%)
Феморо-крурални *by pass*	14 (23,3%)
Дијаметар графта (mm)	6,00 ± 0,99
Пречник графтова:	
4 mm	2 (3,3%)
5 mm	14 (23,3%)
6 mm	35 (58,3%)
8 mm	9 (15,0%)

Вредности су представљене у облику апсолутног броја са процентима или у облику средње вредности са стандардном девијацијом.
Већина пацијената је било мушког пола (65%), док је жена било 35% (слика 9).

Слика 9: Дистрибуција испитаника по полу

Код ових пацијената је најчешће рађена операција по типу феморо-поплитеалног „by pass“-а (76,7%), док је код свега 23,3% њих урађен феморокрурални „by pass“ (графикон 1).



Слика 10: Дистрибуција испитаника у односу на тип операције

Постављени „by pass“ најчешће је био дијаметра 6 mm, али је било графтова у распону од 4 до 8 mm (графикон 1).

Графикон 1: Дистрибуција испитаника у односу на пречник графта

Ако погледамо коморбидитете који су присутни код пацијената, очекивано је највећа учесталост артеријске хипертензије (85%) и ДМ (35%) (Табела 4). Поред тога оно што је битно јесте да су 63,3% пацијената били пушачи, а ако се додају и бивши пушачи овој бројки, онда се види да је чак 80% пацијената имало позитивну пушачку анамнезу.

Табела 4. Коморбидитети пацијената

Артеријска хипертензија:	
Не	9 (15,0%)
Да	51 (85,0%)
Оклузивна коронарна болест:	
Не	59 (98,3%)
Да	1 (1,7%)
Дијабетес мелитус:	
Не	39 (65,0%)
Да	21 (35,0%)
Хронична обструктивна болест плућа:	
Не	54 (90,0%)
Да	6 (10,0%)
Полицитемија рубра вера:	
Не	59 (98,3%)
Да	1 (1,7%)
Бронхијална астма:	
Не	59 (98,3%)
Да	1 (1,7%)
Хронични гастритис:	
Не	59 (98,3%)
Да	1 (1,7%)
ХЛП:	
Не	56 (93,3%)
Да	4 (6,7%)
Пушачки статус:	
Не	12 (20,0%)
Да	38 (63,3%)
Бивши	10 (16,7%)

Вредности су представљене у облику апсолутног броја са процентима

Табела 5. Фармаколошка терапија пацијената

Цилостазол	14 (23,3%)
Ацетилсалицилна килелина	34 (56,7%)
Пентоксифилин	2 (3,3%)
Клопидогрел	3 (5,0%)
Просечан број лекова	1 (1-1)
Број лекова:	
0	16 (26,7%)
1	36 (60,0%)
2	7 (11,7%)
3	1 (1,7%)
Период коришћења лекова (месеци)	12 (6-69)

Вредности су представљене у облику апсолутног броја са процентима или медијане са интерквартилним распоном: 25-75. перцентил

С обзиром на дугогодишње трајање болести, пацијенти су већ пре операције добијали стандардну вазопротективну и антиагрегациону терапију (Табела 5). Најчешће је то била ацетилсалицилна киселина, чак у 56,7% пацијената, али и цилостазол у 23,3% пацијената. Најчешће је то била монотерапија (60% пацијената од укупног броја), али је било доста случаја и без претходне фармаколошке терапије (26,7%).

Што се тиче укупног периода коришћења вазопротективне терапије пре операције, онда се види да је просечан период преоперативне терапије трајао 12 месеци, али да је распон веома широк, од 6 до 69 месеци, колико износе 25. и 75. перцентил (Табела 5).

Табела 6. Место оклузије артерија доњих екстремитета

Проксимални сегмент „AFS“	37 (61,7%)
Медијални сегмент „AFS“	47 (78,3%)
Дистални сегмент „AFS“	48 (80,0%)
Поплитеална артерија	17 (28,3%)

Вредности су представљене у облику апсолутног броја са процентима

Ако се анализира анатомска захваћеност крвних судова, онда се види да је најчешће захваћен дистални сегмент „AFS“ (80% од укупног узорка) (Табела 6). Нешто ређе, 78,3% пацијената, има захваћен медијални сегмент површне феморалне артерије, док је артерија поплитеа захваћена у 28,3% пацијената. Код пацијената је често захваћено и више сегмената, а некада и цела артерија.

4.2 Анализа протока кроз крвне судове уз помоћ АБИ

Код свих пацијената је мерен АБИ у „arteria tibialis posterior“ („ATP“) и “arteria dorsalis pedis” („ADP“) преоперативно и постоперативно са све три методе: колор доплером, компјутеризованом томографијом и виртуелном методом. Ако се погледа табела 7, где су приказани резултати за „ATP“ видимо да су преоперативне вредности мерене колор доплер ултразвуком биле статистички значајно ниже у односу на постоперативне вредности, што је и очекивано да се након хирургије проток значајно побољша (0,416 vs.

0,768). Ако се исти протоци симулирају уз помоћ скенера, добијају се слични резултати, како преоперативно (0,416 vs. 0,421), тако и постоперативно (0,768 vs. 0,780). На крају када се упореде вредности АБИ који су добијени виртуелном методом постоперативно са доплерским (0,776 vs. 0,768) и скенерским (0,776 vs. 0,780) налазом, видимо да такође ни ту није нађена значајна разлика. Ове разлике се могу видети и графички на графикону 2.

Табела 7. АБИ у „ATP“ пре и после операције мерена уз помоћ колор доплера, компјутеризоване томографије и виртуелном методом

	Просечне вредности	„p“ вредност
„ATP“ преоперативно	0,416 ± 0,209	<0,001
„ATP“ постоперативно	0,768 ± 0,196	
„ATP“ симулирано преоперативно	0,421 ± 0,208	<0,001
„ATP“ симулирано постоперативно	0,780 ± 0,183	
„ATP“ симулирано постоперативно виртуално	0,776 ± 0,181	
„ATP“ преоперативно vs. „ATP“ симулирано преоперативно		0,412
„ATP“ постоперативно vs. „ATP“ симулирано постоперативно		0,184
„ATP“ постоперативно vs. „ATP“ симулирано постоперативно виртуално		0,184
„ATP“ симулирано постоперативно vs. „ATP“ симулирано постоперативно виртуално		0,627

„Paired Samples test“; Вредности су представљене у облику средње вредности са стандардном девијацијом

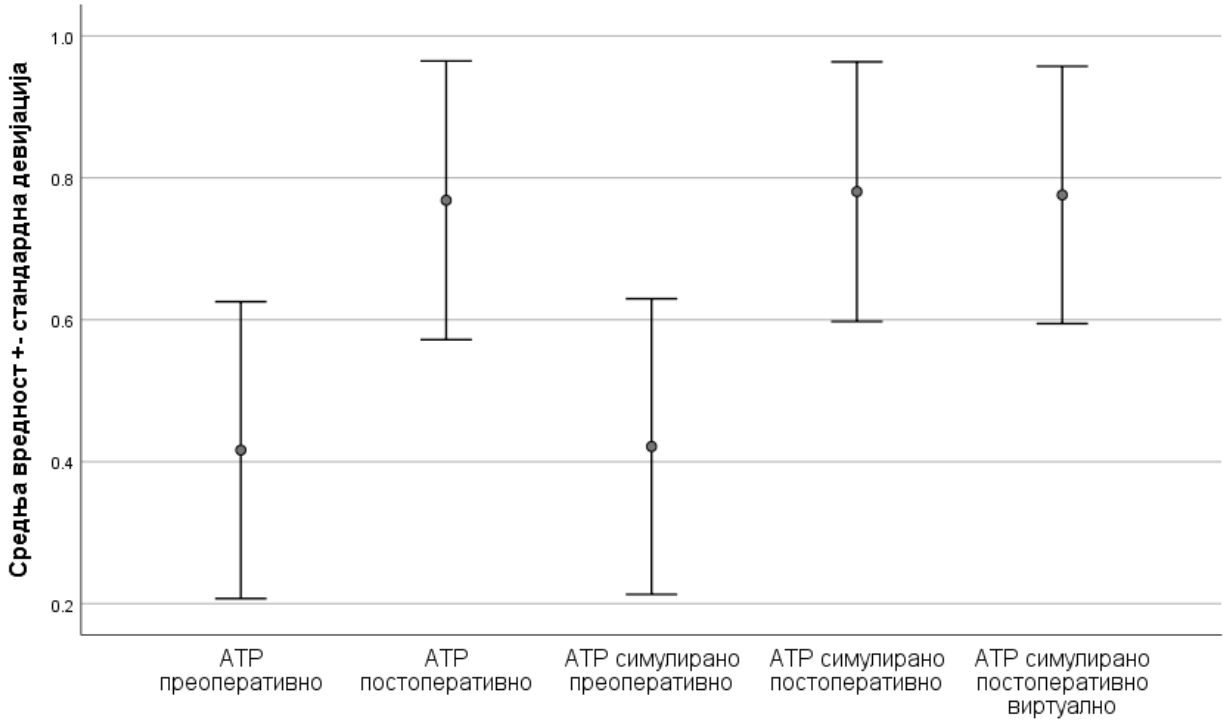
Ако се погледа табела 8, где су приказани резултати за „ADP“ видимо такође да су преоперативне вредности мерене колор доплер ултразвуком такође биле статистички значајно ниже у односу на постоперативне вредности, што је и очекивано да се након хирургије проток значајно побољша (0,374 vs. 0,717). Ако се исти протоци симулирају уз помоћ скенера, добијају се слични резултати, како преоперативно (0,374 vs. 0,374), тако и постоперативно (0,717 vs. 0,708). На крају када се упореде вредности које су добијени виртуелном методом постоперативно са доплерским (0,711 vs. 0,717) и скенерским (0,711 vs. 0,708) налазом, видимо да такође ни ту није нађена значајна разлика. Ове разлике се могу видети и графички на графикону 3.

Табела 8. АБИ у „ADP“ пре и после операције мерена уз помоћ колор доплера, компјутеризоване томографије и виртуелном методом

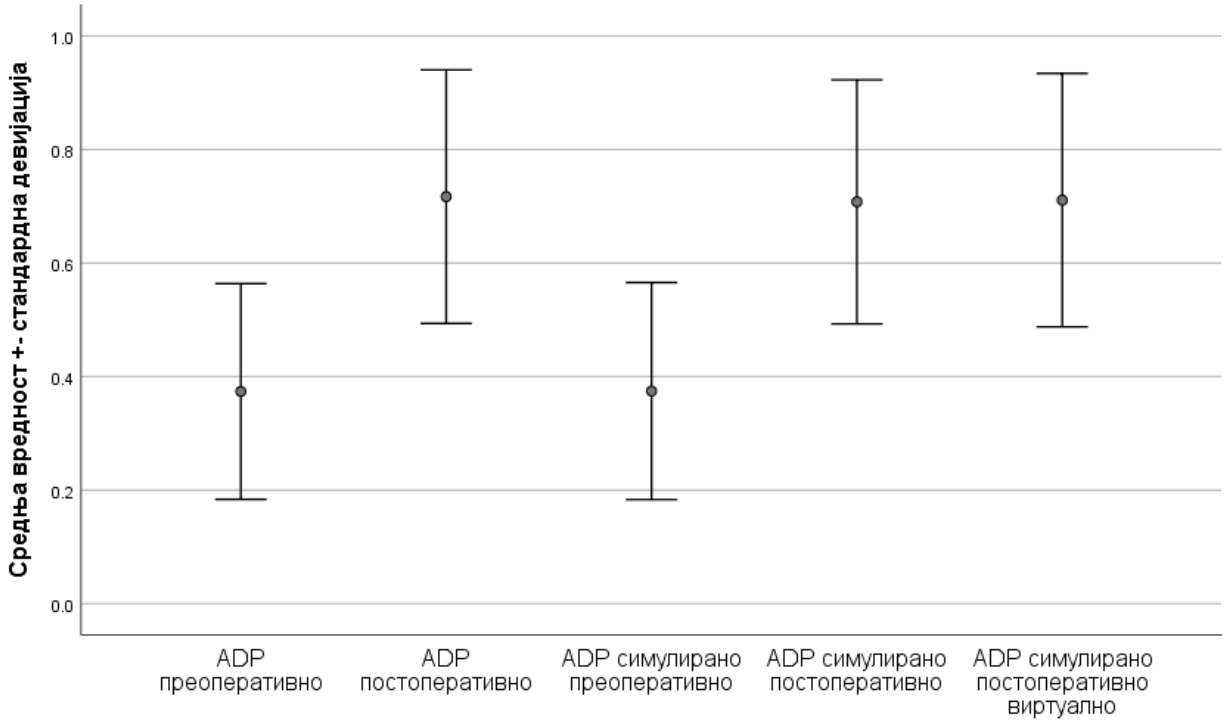
	Просечне вредности	„p“ вредност
„ADP“ преоперативно	0,374 ± 0,190	<0,001
„ADP“ постоперативно	0,717 ± 0,223	
„ADP“ симулирано преоперативно	0,374 ± 0,191	<0,001
„ADP“ симулирано постоперативно	0,708 ± 0,215	
„ADP“ симулирано постоперативно виртуално	0,711 ± 0,223	
„ADP“ преоперативно vs. „ADP“ симулирано преоперативно		0,881
„ADP“ постоперативно vs. „ADP“ симулирано постоперативно		0,386
„ADP“ постоперативно vs. „ADP“ симулирано постоперативно виртуално		0,631
„ADP“ симулирано постоперативно vs. „ADP“ симулирано постоперативно виртуално		0,689

„Paired Samples test“; Вредности су представљене у облику средње вредности са стандардном девијацијом

Графикон 2. Просечне вредности АБИ у „ATP“ пре и после операције мерене уз помоћ колор доплера, компјутеризоване томографије и виртуелном методом



Графикон 3. Просечне вредности АБИ у „ADP“ пре и после операције мерене уз помоћ колор доплера, компјутеризоване томографије и виртуелном методом



Табела 9. Корелација вредности АБИ у „ATP“ и „ADP“ пре и после операције мерене уз помоћ колор доплера, компјутеризоване томографије и виртуелном методом

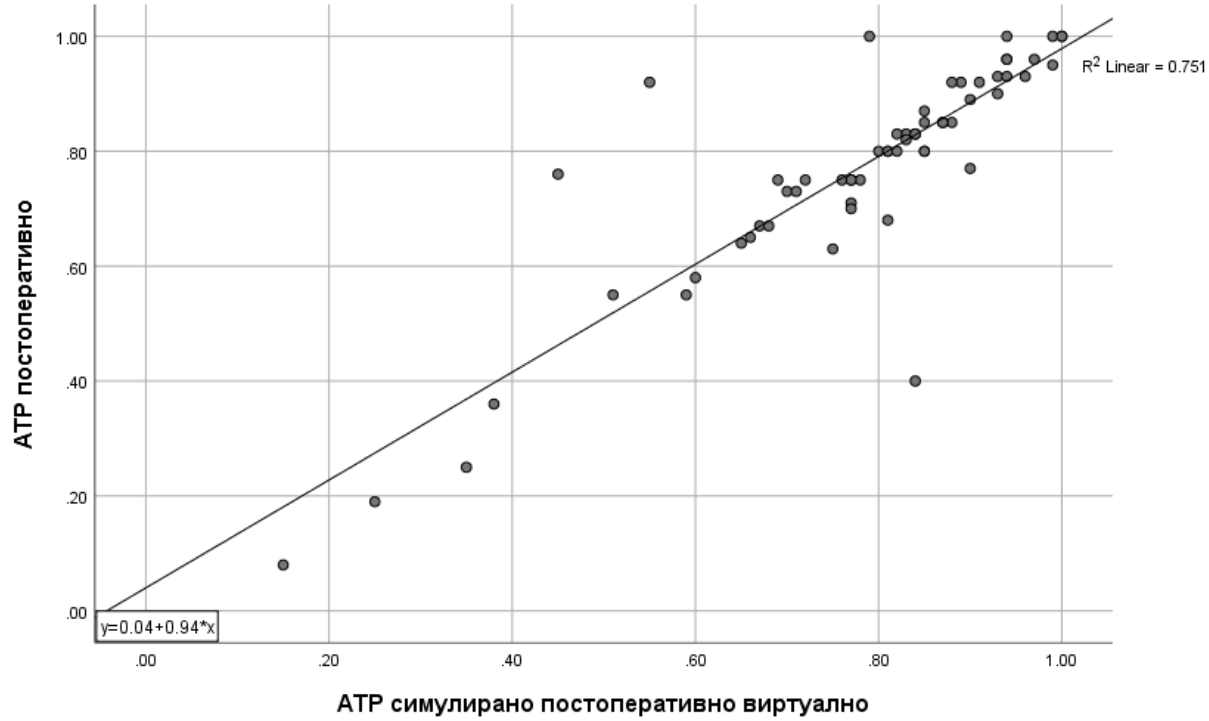
			Преоперативно		Постоперативно		Симулирано преоперативно		Симулирано постоперативно		Симулирано постоперативно виртуално	
			„ATP“	„ADP“	„ATP“	„ADP“	„ATP“	„ADP“	„ATP“	„ADP“	„ATP“	„ADP“
Преоперативно	„ATP“	„r“										
		„p“										
	„ADP“	„r“	0,420									
		„p“	0,001									
Постоперативно	„ATP“	„r“	**0,499**	0,202								
		„p“	**<0,001**	0,122								
	„ADP“	„r“	-0,048	**0,398**	0,384							
		„p“	0,718	**0,002**	0,002							
Симулирано преоперативно	„ATP“	„r“	**0,975**	0,429	0,469	-0,023						
		„p“	**<0,001**	0,001	<0,001	0,863						
	„ADP“	„r“	0,398	**0,984**	0,218	0,420	0,425					
		„p“	0,002	**<0,001**	0,094	0,001	0,001					
Симулирано постоперативно	„ATP“	„r“	0,527	0,222	**0,934**	0,345	0,511	0,233				
		„p“	<0,001	0,088	**<0,001**	0,007	<0,001	0,074				
	„ADP“	„r“	-0,038	0,431	0,347	**0,932**	-0,063	0,441	0,345			
		„p“	0,775	0,001	0,007	**<0,001**	0,635	<0,001	0,007			
Симулирано постоперативно виртуално	„ATP“	„r“	0,462	0,179	**0,867**	0,346	0,442	0,186	**0,918**	0,342		
		„p“	<0,001	0,171	**<0,001**	0,007	<0,001	0,155	**<0,001**	0,007		
	„ADP“	„r“	-0,129	0,435	0,268	**0,902**	-0,149	0,444	0,253	**0,966**	0,297	
		„p“	0,325	0,001	0,038	**<0,001**	0,257	<0,001	0,051	**<0,001**	0,021	

„Pearson Correlation“

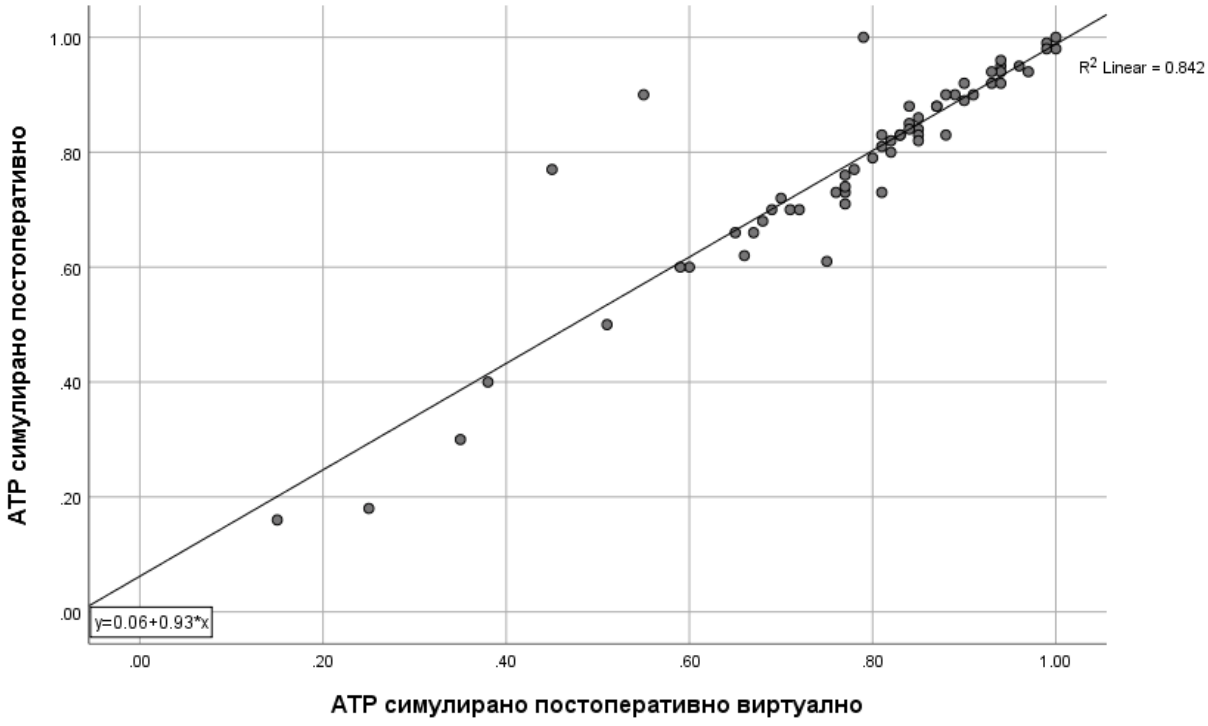
Ако анализирамо корелације између израчунатих протока на сва три начина, онда се уочава да постоји јака позитивна корелација између протока у „ATP“ преоперативно и постоперативно („Pearson correlation r=0,499, p<0,001“) (Табела 9). Затим је показана веома јака позитивна корелација између „ATP“ преоперативно и „ATP“ преоперативно симулирано („Pearson correlation r=0,975, p<0,001“), „ATP“ постоперативно и „ATP“ постоперативно симулирано („Pearson correlation r=0,934, p<0,001“). Такође је показана јака позитивна корелација између „ATP“ постоперативно и „ATP“ постоперативно симулирано виртуално („Pearson correlation r=0,867, p<0,001“) (Графикон 4) и између „ATP“ постоперативно симулирано и „ATP“ постоперативно симулирано виртуално („Pearson correlation r=0,918, p<0,001“) (Графикон 5).

С друге стране, ако анализирамо корелације између израчунатих протока на сва три начина за „ADP“, онда се уочава да постоји јака позитивна корелација између протока у „ADP“ преоперативно и постоперативно (“Pearson correlation r=0,398, p=0,002”) (Табела 9). Затим је показана веома јака позитивна корелација између „ADP“, преоперативно и „ADP“, преоперативно симулирано (“Pearson correlation r=0,984, p<0,001”), „ADP“, постоперативно и „ADP“, постоперативно симулирано (“Pearson correlation r=0,932, p<0,001”). Такође је показана јака позитивна корелација између „ADP“, постоперативно и „ADP“, постоперативно симулирано виртуално (“Pearson correlation r=0,902, p<0,001”) (Графикон 6) и између „ADP“, постоперативно симулирано и „ADP“ постоперативно симулирано виртуално (“Pearson correlation r=0,966, p<0,001”) (Графикон 7).

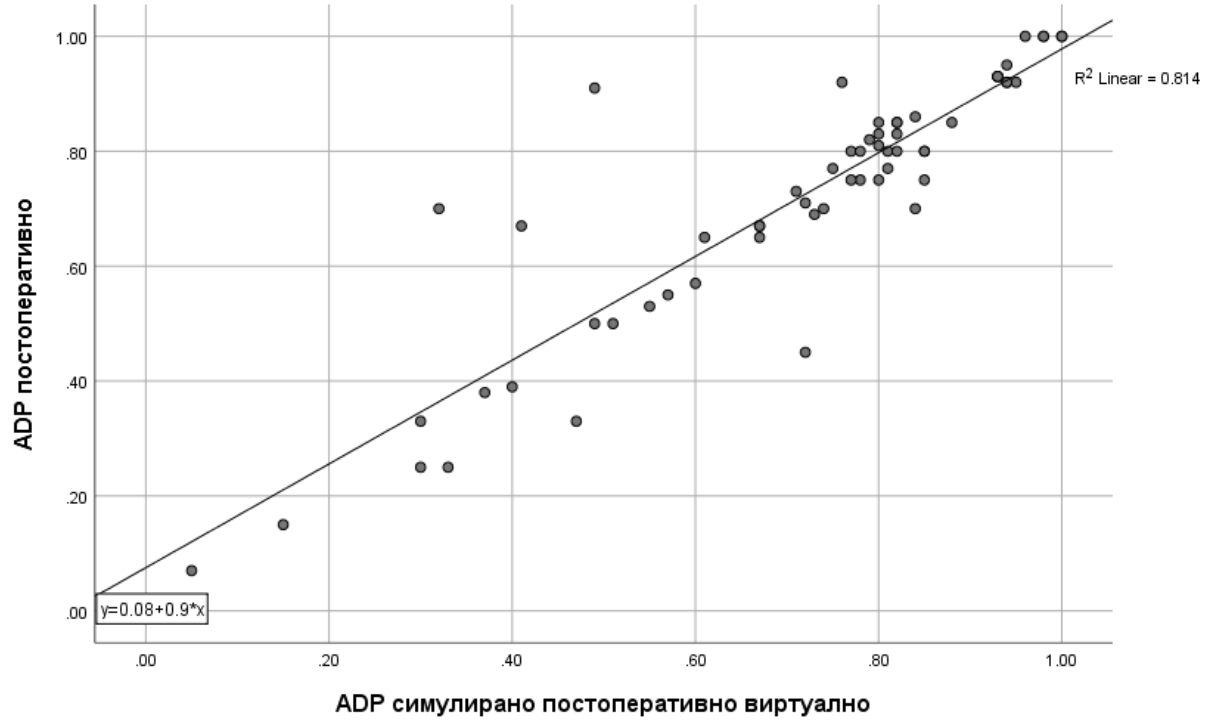
Графикон 4. Линерана регресиона анализа између вредности АБИ у „АТР“ после операције мерене уз помоћ колор доплера и виртуелном методом



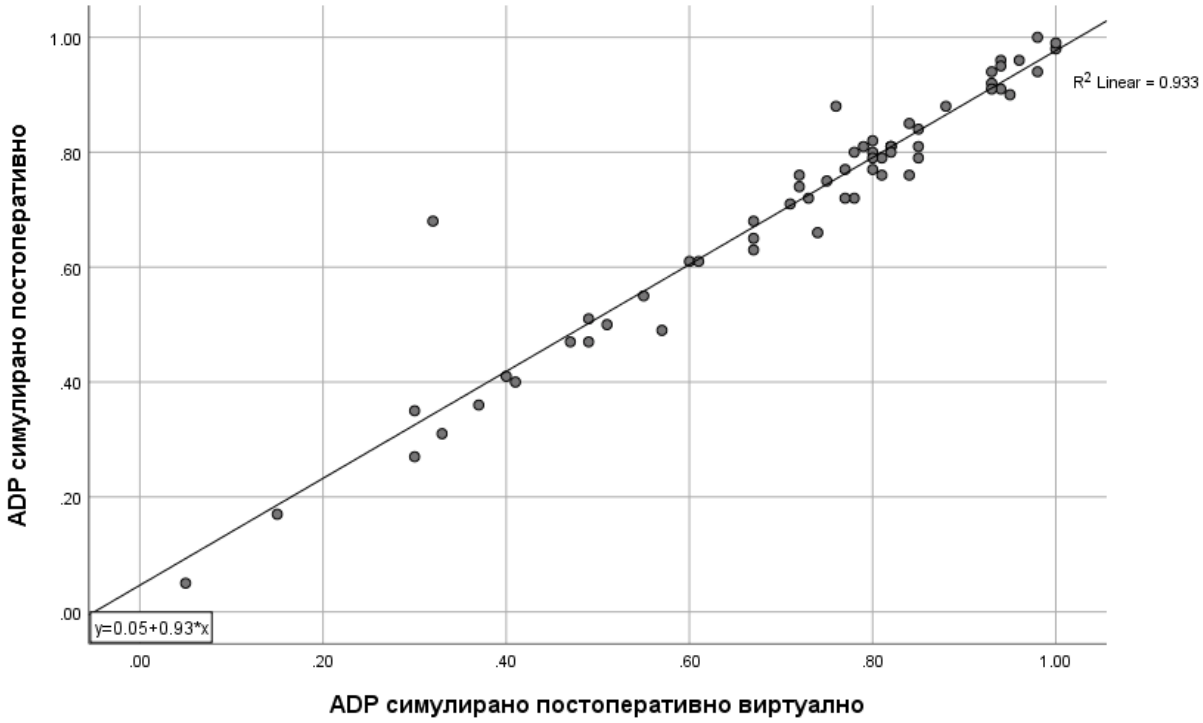
Графикон 5. Линерана регресиона анализа између вредности АБИ у „АТР“ после операције мерене уз помоћ симулације компјутеризованом томографијом и виртуелном методом



Графикон 6. Линерана регресиона анализа између вредности АБИ у „ADP“ после операције мерене уз помоћ колор доплера и виртуелном методом



Графикон 7. Линерана регресиона анализа између вредности АБИ у „ADP“ после операције мерене уз помоћ симулације компјутеризованом томографијом и виртуелном методом



4.3 Утицај других фактора на вредности педо-брахијалног индекса

У односу на пол није показана статистички значајна разлика између мушкараца и жена у АБИ за „ATP“ и „ADP“ пре и после операције мерено уз помоћ колор доплера, компјутеризоване томографије и виртуелном методом (Табела 10).

Табела 10. АБИ у задњој тибијалној артерији „ATP“ и „ADP“ пре и после операције мерене уз помоћ колор доплера, компјутеризоване томографије и виртуелном методом у односу на пол пацијената

	Мушкарци	Жене	„p“ вредност
„ATP“ преоперативно	0,414 ± 0,208	0,421 ± 0,217	0,891
„ATP“ постоперативно	0,767 ± 0,197	0,771 ± 0,200	0,940
„ATP“ симулирано преоперативно	0,424 ± 0,204	0,424 ± 0,221	0,880
„ATP“ симулирано постоперативно	0,789 ± 0,180	0,764 ± 0,192	0,619
„ATP“ симулирано постоперативно виртуално	0,777 ± 0,182	0,773 ± 0,184	0,938
„ADP“ преоперативно	0,368 ± 0,191	0,384 ± 0,191	0,754
„ADP“ постоперативно	0,707 ± 0,213	0,735 ± 0,246	0,644
„ADP“ симулирано преоперативно	0,366 ± 0,195	0,389 ± 0,188	0,666
„ADP“ симулирано постоперативно	0,693 ± 0,211	0,735 ± 0,224	0,463
„ADP“ симулирано постоперативно	0,698 ± 0,221	0,733 ± 0,231	0,568

виртуално			

„Independent Samples Test“; Вредности су представљене у облику средње вредности са стандардном девијацијом.

У односу на пол није показана статистички значајна разлика између мушкараца и жена у АБИ за „ATP“ и „ADP“ пре и после операције мерено уз помоћ колор доплера, компјутеризоване томографије и виртуелном методом (Табела 10).

У односу на место оклузије на нивоу површинске феморалне артерије и затколене (поплитеалне) артерије углавном није показана статистички значајна разлика у односу на место оклузије у АБИ за „ATP“ и „ADP“ пре и после операције мерено уз помоћ колор доплера, компјутеризоване томографије и виртуелном методом (Табела 11, 12, 13 и 14). Значајна разлика је показана код медијалне локализације оклузије у „AFS“ у „ATP“ постоперативно, „ATP“ симулирано постоперативно и „ATP“ симулирано постоперативно виртуално тако што су вредности биле значајно веће у групи која је имала оклузију у односу на групу која није имала оклузију на том месту (Табела 12). Значајна разлика је показана код дисталне локализације оклузије у „AFS“ у „ADP“ постоперативно, тако што су вредности биле значајно веће у групи која је имала оклузију у односу на групу која није имала оклузију на том месту (Табела 13). Значајна разлика је такође показана код оклузије затколене артерије у „ADP“ преоперативно и „ADP“ симулирано преоперативно, тако што су вредности биле значајно мање у групи која је имала оклузију у односу на групу која није имала оклузију на том месту (Табела 14).

Табела 11. АБИ у „ATP“ и „ADP“ пре и после операције мерене уз помоћ колор доплера, компјутеризоване томографије и виртуелном методом у односу на локализацију оклузије

	Проксимални део „AFS“		„p“ вредност
	Нема	Има	
„ATP“ преоперативно	0,460 ± 0,242	0,389 ± 0,184	0,210
„ATP“ постоперативно	0,774 ± 0,213	0,765 ± 0,188	0,853
„ATP“ симулирано преоперативно	0,469 ± 0,227	0,392 ± 0,193	0,167
„ATP“ симулирано постоперативно	0,782 ± 0,194	0,778 ± 0,178	0,967
„ATP“ симулирано постоперативно виртуално	0,763 ± 0,205	0,784 ± 0,167	0,670
„ADP“ преоперативно	0,375 ± 0,225	0,373 ± 0,168	0,972
„ADP“ постоперативно	0,675 ± 0,240	0,743 ± 0,211	0,259
„ADP“ симулирано преоперативно	0,383 ± 0,224	0,369 ± 0,170	0,783
„ADP“ симулирано постоперативно	0,676 ± 0,226	0,727 ± 0,208	0,374
„ADP“ симулирано постоперативно виртуално	0,663 ± 0,244	0,740 ± 0,207	0,195

„Independent Samples Test“; Вредности су представљене у облику средње вредности са стандардном девијацијом

Табела 12. АБИ у „ATP“ и „ADP“ пре и после операције мерене уз помоћ колор доплера, компјутеризоване томографије и виртуелном методом у односу на локализацију оклузије

	Медијални део „AFS“		„p“ вредност
	Нема	Има	
„ATP“ преоперативно	0,382 ± 0,223	0,426 ± 0,207	0,512

„ATP“ постоперативно	0,672 ± 0,300	0,795 ± 0,150	0,045
„ATP“ симулирано преоперативно	0,391 ± 0,205	0,430 ± 0,211	0,555
„ATP“ симулирано постоперативно	0,675 ± 0,277	0,810 ± 0,137	0,018
„ATP“ симулирано постоперативно виртуално	0,688 ± 0,267	0,800 ± 0,144	0,049
„ADP“ преоперативно	0,349 ± 0,179	0,380 ± 0,194	0,605
„ADP“ постоперативно	0,652 ± 0,315	0,735 ± 0,191	0,243
„ADP“ симулирано преоперативно	0,365 ± 0,170	0,369 ± 0,198	0,851
„ADP“ симулирано постоперативно	0,653 ± 0,288	0,729 ± 0,191	0,305
„ADP“ симулирано постоперативно виртуално	0,661 ± 0,287	0,724 ± 0,204	0,367

„Independent Samples Test“; Вредности су представљене у облику средње вредности са стандардном девијацијом

Табела 13. АБИ у „ATP“ и „ADP“ пре и после операције мерене уз помоћ колор доплера, компјутеризоване томографије и виртуелном методом у односу на локализацију оклузије

	Дистални део „AFS“		„p“ вредност
	Нема	Има	
„ATP“ преоперативно	0,420 ± 0,240	0,415 ± 0,203	0,947
„ATP“ постоперативно	0,712 ± 0,217	0,782 ± 0,191	0,267
„ATP“ симулирано преоперативно	0,425 ± 0,228	0,420 ± 0,206	0,946
„ATP“ симулирано постоперативно	0,714 ± 0,200	0,797 ± 0,177	0,162
„ATP“ симулирано постоперативно виртуално	0,697 ± 0,213	0,795 ± 0,169	0,095
„ADP“ преоперативно	0,385 ± 0,231	0,371 ± 0,181	0,820
„ADP“ постоперативно	0,584 ± 0,240	0,750 ± 0,209	0,020
„ADP“ симулирано преоперативно	0,387 ± 0,224	0,371 ± 0,185	0,792
„ADP“ симулирано постоперативно	0,602 ± 0,227	0,734 ± 0,206	0,057
„ADP“ симулирано постоперативно виртуално	0,605 ± 0,231	0,737 ± 0,216	0,066

„Independent Samples Test“; Вредности су представљене у облику средње вредности са стандардном девијацијом

Табела 14. АБИ у „ATP“ и „ADP“ пре и после операције мерене уз помоћ колор доплера, компјутеризоване томографије и виртуелном методом у односу на локализацију оклузије

	Поплитеална артерија		„p“ вредност
	Нема	Има	
„ATP“ преоперативно	0,440 ± 0,223	0,357 ± 0,159	0,170
„ATP“ постоперативно	0,768 ± 0,216	0,770 ± 0,140	0,967
„ATP“ симулирано преоперативно	0,446 ± 0,222	0,358 ± 0,159	0,142
„ATP“ симулирано постоперативно	0,782 ± 0,198	0,778 ± 0,143	0,940
„ATP“ симулирано постоперативно виртуално	0,768 ± 0,199	0,796 ± 0,131	0,595
„ADP“ преоперативно	0,409 ± 0,191	0,285 ± 0,160	0,021
„ADP“ постоперативно	0,723 ± 0,229	0,701 ± 0,215	0,736

„ADP“ симулирано преоперативно	0,413 ± 0,190	0,277 ± 0,161	0,012
„ADP“ симулирано постоперативно	0,716 ± 0,218	0,686 ± 0,212	0,635
„ADP“ симулирано постоперативно виртуално	0,711 ± 0,228	0,709 ± 0,216	0,968

„Independent Samples Test“; Вредности су представљене у облику средње вредности са стандардном девијацијом

Табела 15. АБИ у „ATP“ и „ADP“ пре и после операције мерене уз помоћ колор доплера, компјутеризоване томографије и виртуелном методом у односу на пушачки статус

	Пушачки статус			„p“ вредност
	Не	Да	Бивши	
„ATP“ преоперативно	0,380 ± 0,225	0,430 ± 0,209	0,406 ± 0,203	0,761
„ATP“ постоперативно	0,712 ± 0,280	0,784 ± 0,156	0,777 ± 0,225	0,551
„ATP“ симулирано преоперативно	0,387 ± 0,214	0,434 ± 0,216	0,416 ± 0,186	0,795
„ATP“ симулирано постоперативно	0,718 ± 0,257	0,800 ± 0,147	0,782 ± 0,207	0,412
„ATP“ симулирано постоперативно виртуално	0,694 ± 0,264	0,802 ± 0,144	0,776 ± 0,181	0,204
„ADP“ преоперативно	0,385 ± 0,226	0,399 ± 0,190	0,263 ± 0,092	0,127
„ADP“ постоперативно	0,741 ± 0,172	0,706 ± 0,222	0,728 ± 0,295	0,887
„ADP“ симулирано преоперативно	0,382 ± 0,229	0,397 ± 0,194	0,278 ± 0,094	0,214
„ADP“ симулирано постоперативно	0,732 ± 0,167	0,698 ± 0,214	0,715 ± 0,280	0,886
„ADP“ симулирано постоперативно виртуално	0,729 ± 0,159	0,710 ± 0,219	0,690 ± 0,312	0,922

„ANOVA“; Вредности су представљене у облику средње вредности са стандардном девијацијом

У односу на пушачки статус није показана статистички значајна разлика између непушача, бивших и тренутних пушача у АБИ за „ATP“ и „ADP“ пре и после операције мерено уз помоћ колор доплера, компјутеризоване томографије и виртуелном методом (Табела 12).

Табела 16. АБИ у „ATP“ и „ADP“ пре и после операције мерене уз помоћ колор доплера, компјутеризоване томографије и виртуелном методом у односу на присуство артеријске хипертензије као фактора ризика

	Артеријска хипертензија		„p“ вредност
	Нема	Има	
„ATP“ преоперативно	0,402 ± 0,244	0,419 ± 0,205	0,828
„ATP“ постоперативно	0,797 ± 0,094	0,763 ± 0,209	0,643
„ATP“ симулирано преоперативно	0,413 ± 0,233	0,423 ± 0,206	0,902
„ATP“ симулирано постоперативно	0,799 ± 0,103	0,777 ± 0,194	0,747
„ATP“ симулирано постоперативно виртуално	0,807 ± 0,098	0,770 ± 0,192	0,584
„ADP“ преоперативно	0,419 ± 0,208	0,366 ± 0,188	0,443
„ADP“ постоперативно	0,691 ± 0,201	0,721 ± 0,229	0,711
„ADP“ симулирано преоперативно	0,416 ± 0,211	0,367 ± 0,189	0,488
„ADP“ симулирано постоперативно	0,677 ± 0,212	0,713 ± 0,217	0,643

„ADP“ симулирано постоперативно виртуално	0,693 ± 0,213	0,714 ± 0,227	0,803

„Independent Samples Test“; Вредности су представљене у облику средње вредности са стандардном девијацијом

У односу на присуство артеријске хипертензије није показана статистички значајна разлика између оних са и оних без овог коморбидитета у АБИ за „ATP“ и „ADP“ пре и после операције мерено уз помоћ колор доплера, компјутеризоване томографије и виртуелном методом (Табела 16).

Табела 17. АБИ у „ATP“ и „ADP“ пре и после операције мерене уз помоћ колор доплера, компјутеризоване томографије и виртуелном методом у односу на присуство дијабетес мелитуса као фактора ризика

	Дијабетес мелитус		„p“ вредност
	Нема	Има	
„ATP“ преоперативно	0,449 ± 0,211	0,355 ± 0,195	0,097
„ATP“ постоперативно	0,787 ± 0,191	0,733 ± 0,205	0,309
„ATP“ симулирано преоперативно	0,459 ± 0,207	0,351 ± 0,196	0,054
„ATP“ симулирано постоперативно	0,794 ± 0,180	0,756 ± 0,190	0,446
„ATP“ симулирано постоперативно виртуално	0,793 ± 0,173	0,745 ± 0,196	0,334
„ADP“ преоперативно	0,359 ± 0,197	0,401 ± 0,177	0,419
„ADP“ постоперативно	0,693 ± 0,255	0,762 ± 0,144	0,255
„ADP“ симулирано преоперативно	0,359 ± 0,195	0,402 ± 0,185	0,417
„ADP“ симулирано постоперативно	0,677 ± 0,248	0,765 ± 0,119	0,132
„ADP“ симулирано постоперативно виртуално	0,672 ± 0,256	0,783 ± 0,120	0,066

„Independent Samples Test“; Вредности су представљене у облику средње вредности са стандардном девијацијом

У односу на присуство дијабетес мелитуса није показана статистички значајна разлика између оних са и оних без овог коморбидитета у АБИ за „ATP“ и „ADP“ пре и после операције мерено уз помоћ колор доплера, компјутеризоване томографије и виртуелном методом (Табела 17).

Табела 18. АБИ у „ATP“ и „ADP“ пре и после операције мерене уз помоћ колор доплера, компјутеризоване томографије и виртуелном методом у односу на старосне групе

	Старост (године)		„p“ вредност
	<70	>70	
„ATP“ преоперативно	0,401 ± 0,207	0,446 ± 0,216	0,442
„ATP“ постоперативно	0,773 ± 0,169	0,759 ± 0,247	0,808
„ATP“ симулирано преоперативно	0,410 ± 0,207	0,444 ± 0,214	0,556
„ATP“ симулирано постоперативно	0,781 ± 0,161	0,780 ± 0,225	0,988
„ATP“ симулирано постоперативно виртуално	0,779 ± 0,166	0,769 ± 0,214	0,850
„ADP“ преоперативно	0,359 ± 0,191	0,402 ± 0,190	0,419

„ADP“ постоперативно	0,734 ± 0,207	0,681 ± 0,254	0,391
„ADP“ симулирано преоперативно	0,358 ± 0,198	0,406 ± 0,177	0,369
„ADP“ симулирано постоперативно	0,711 ± 0,211	0,701 ± 0,227	0,867
„ADP“ симулирано постоперативно виртуално	0,711 ± 0,225	0,710 ± 0,225	0,997

„Independent Samples Test“; Вредности су представљене у облику средње вредности са стандардном девијацијом

У односу на старост пацијената није показана статистички значајна разлика између млађих и старијих од 70 година у АБИ за „ATP“ и „ADP“ пре и после операције мерено уз помоћ колор доплера, компјутеризоване томографије и виртуелном методом (Табела 15).

Табела 19. АБИ у „ATP“ и „ADP“ пре и после операције мерене уз помоћ колор доплера, компјутеризоване томографије и виртуелном методом у односу на претходну употребу вазопротективне и антиагрегационе терапије

	Вазопротективна и антиагрегациона терапија		„p“ вредност
	Не	Да	
„ATP“ преоперативно	0,316 ± 0,154	0,453 ± 0,216	0,023
„ATP“ постоперативно	0,823 ± 0,123	0,748 ± 0,215	0,195
„ATP“ симулирано преоперативно	0,316 ± 0,148	0,460 ± 0,215	0,017
„ATP“ симулирано постоперативно	0,826 ± 0,124	0,764 ± 0,199	0,253
„ATP“ симулирано постоперативно виртуално	0,832 ± 0,111	0,755 ± 0,198	0,150
„ADP“ преоперативно	0,306 ± 0,135	0,398 ± 0,202	0,095
„ADP“ постоперативно	0,761 ± 0,195	0,701 ± 0,233	0,357
„ADP“ симулирано преоперативно	0,303 ± 0,131	0,400 ± 0,204	0,082
„ADP“ симулирано постоперативно	0,736 ± 0,202	0,697 ± 0,221	0,548
„ADP“ симулирано постоперативно виртуално	0,749 ± 0,199	0,697 ± 0,232	0,423

„Independent Samples Test“; Вредности су представљене у облику средње вредности са стандардном девијацијом

У односу на претходну употребу вазопротективне и антиагрегационе терапије нађена је значајна разлика између оних који су користили и који нису користили ову терапију пре операције у АБИ за „ATP“ и „ADP“ пре и после операције мерено уз помоћ колор доплера, компјутеризоване томографије и виртуелном методом (Табела 19). „ATP“ преоперативно и „ATP“ симулирано преоперативно су били значајно већи код пацијената који су претходно добијали вазопротективну и антиагрегациону терапију у односу на оне без ове терапије.

ДИСКУСИЈА

5 Дискусија

ПАОБ погађа преко 200 милиона одраслих широм света и повезана је са системском атеросклерозом, а самим тим и другим нежљеним ефектима као што су: коронарна болест, ЦВ болест и мождани удар, као и ампутацијама ДЕ. Сама симптоматологија и клиничка слика зависи од локализације атеросклеротског процеса односно артерије која је захваћена процесом атеросклерозе. Обзиром да се ради о дифузној болоести неретко се срећемо са мултиплом локализацијом то јест захватањем два или више система, нпр. каротидна и коронарна болест, ПАОБ и каротидна болест (100). Приступ лечењу ове болести мењао се кроз историју и стално напредовао. Процена исхода оперативног лечења била би значајна у смислу смањења компликација и доношења правовремене и што боље одлуке за одређеног пацијента. Студија је укључила пацијенте са ПАОБ који су имали индикацију за хируршку реваскуларизацију ДЕ. Приступ лечењу ПАОБ обухвата: медикаментозни третман, промену животних навика, хируршко, ендоваскуларно или хибридно лечење. Модалитети лечења захтевају удружени приступ како би се постиигли што бољи резултати. Придржавањем оваквог модалитета могу се смањити компликације ПАОБ на ДЕ као што су критична исхемија или ампутација, али и смањити компликације системске атеросклерозе као што су мождани удар или инфаркт миокарда (70). Најзначајније постоперативне компликације „by-pass“ хирургије ПАОБ обухватају тромбозу графта и ампутацију ДЕ. Ове компликације настају као последица непроменљивих фактора ризика или прогресије основне болеасти (101). Присуство кардиолошког коморбидитета може бити повезано са инсуфицијенцијом графта. Тип анестезије не утиче значајно на преживљавање, респираторне или кардиолошке компликације (102). Значај студије огледа се у томе што се могу са великом вероватноћом предвитети постоперативне вредности АБИ. У колико нам постоперативне вредности не би дале значајно повећање резултата вредности АБИ можемо одустати од хируршког лечења а са циљем избегавања евентуалних постоперативних компликација. У том случају можемо приступити конзервативном третману вазодилататорним коктелима, или хипербаричном оксигенацијом. На овом месту не можемо АКЕ предвидети даљи ток болести у смислу прогресије критичне исхемије, гангрене или ампутације у случају да пацијент не буде оперисан, за шта нам може дати одговор клиничко искуство и даљи развој клиничке слике. Предикција исхода хируршког лечења може бити веома значајна код пацијената са поливаскуларном болешћу.

Пацијенти са малигним обољењем имају већи ризик од тромбозе. Артеријска тромбоза може бити знак малигне болести, а тромбоза феморо-поплитеалног графта у року од годину дана након операције може бити знак окултног малигног обољења. Венска тромбоза и венски тромбоемболизам имају учесталост од 20% код пацијената са малигнитетом те су ови пацијенти искључени из студије. У овим случајевима се терапија ПАОБ своди на најбољи могући избор медикаментозне терапије или урегннте хируршке процедуре (емболектомија, ампутација) (103).

У овој студији укупно је већи број мушкараца него жена. КВ болест, укључујући исхемијску болест срца, мождани удар и ПАОБ, представља водећи узрок смртности код жена, али је првенствено описана као болест мушкараца. И ако неке епидемиолошке студије указују на већу инциденцу код жена, ово се може објаснити неиспољавањем или каснијим испољавањем симптома код жена као и полном диморфизму настанка ПАОБ (104,105). Више студија нам говори да су жене и

пацијенти расних и етничких мањина изложени повећаном ризику од развоја ПАОБ, али и негативним компликацијама ове болести и лошијег исхода (106) . ПАОБ постаје све већи проблем нарочито у ниско и средње развијеним државама, а треба очекивати да постане и већи проблем јвног здравља због тренда старења и пораста најважнијих фактора ризика за развој ПАОБ у овим земљама (107).

Просечна старост пацијената у овој студији била је 67,05 година, а испитивањем су обухваћени пацијенти од 51 године до 85 година. Старост испитаника је у складу са студијама где се углавном пацијенти са симптоматском ПАОБ јављају у осмој деценији живота, мада се услед удружених фактора ризика пацијенти могу јавити и раније (108,109). У земљама Европске уније постоји тренд повећања стопе смртности пацијената са ПАОБ стндардизоване по старости иако је дошло до смањења инциденце (110). Америчка мултицентрична студија (Hughes et al. 2021) је истраживала утицај социоекономског статуса на постоперативни исход артеријске реконструкције због ПАОБ у САД и уочили су лошији исход код особа са нижим социоекономским статусом. Просечна старост испитаника била је 69 година што је у складу са овом студијом (111). Међутим у овој студији није испитиван социоекономски статус јер се могло доћи до некомплетних и нерелевантних података само на основу анамнестичког испитивања.

У односу на тип операције и пречник графта, тренд је користити аутологну вену тј. аутовенски графт. Међутим, синтетски графт или синтетски графт у комбинацији са аутовенским може бити коришћен у случају недостатка адекватне вене. Студија која је испитивала проходност политетрафлуороетиленског (ПТФЕ) графта у односу на дакрон графт показала је бољу проходност ПТФЕ графта код поколених реконструкција у односу на дакрон графт (112). Венски графт је у овом истраживању коришћен код свих феморо-круралних (потколених) „by-pass“ операција што је у складу са препорукама (113). У овој студији аутовенски графт је коришћен у 26,6% случајева. Студије у којима је испитиван аутовенски графт говоре о дугорочним компликацијама што у овом случају није испитивано. У једној америчкој мултиетничкој средини аутори (Char et al. 2022) су у студији о повезаности етничке припадности са тромбозом периферног васкуларног „by-pass“ графта показали су да код источних Азијата постоји значајно већа стопа проходности било ког типа графта у односу на западну популацију. Ово нам указије на могуће генетске или дијеталне утицаје на постојање оваквих разлика (114). Принцип ове студије је непосредни исход феморо-дисталне „by-pass“ хирургије са приказивањем вредности АБИ у односу на пречник и дужину графта тако да није било потребе за класификацијом графтова према врсти и материјалу. Венски графт има значајнију проходност у случајевима „by-pass“ педалне хирургије и ангиосоме принципа што није било предмет овог истраживања (115). Ако се погледа дистрибуција пацијената у односу на пречник графта, најчешће коришћени пречник је 6мм, синтетског графта што је приближно и величина аутовенског графта. За студију и даље израчунавање је битно да су на операцијама и моделима помоћу АКЕ коришћени исти пречник и дужина графта.

Анализирајући коморбидитет и факторе ризика испитаника уочено је да је артеријска хипертензија главна пратећа болест ових пацијената, обзиром да је уочена код 85% испитаника. Од раније је артеријска хипертензија позната као пратећа болест ПАОБ. У студијама се наводи тежа регулација артеријског притиска код ових пацијената (116). Белгијски аутор Клемент (Clement, 2020) у свом раду из 2020. године објављује да су пацијенти са нижим вредностима систолног артеријског притиска од 135 mmHg имали већу стопу морталитета (117). Пушење цигарета је најзначајнији фактор ризика: 63,3% испитаника су активни пушачи, а сабирајући бивше и садашње пушаче добијамо 80% испитаника да су у неком периоду били конзументи дуванског

дима. Дувански дим се и даље сматра најодговорнијим за настанак и прогресију ПАОБ (118). Хронична опструктивна болест плућа уочена је у 6% испитаника. Обзиром да је пушење цигарета главни фактор ризика за ову болест мали је проценат испитаника са овом удруженом болешћу. Хронична упала која се јавља као патофизиолочки механизам код ПАОБ и ХОБП, указује да је са клиничке тачке гледишта њихов коморбидитет очигледан. Међутим студије показују веома широк опсег преваленце ова два коморбидитета (8,5 до 81,4%). Наведени подаци могу се оправдати искључењем пушача, симптоматских пацијената, недостатак поузданих дијагностичких критеријума. У једној студији постоји адекватна процена преваленце ова два кморбидитета на 27,2% (119). Веома мали проценат је испитаника са оклузивном коронарном болешћу. Ово се може објаснити повећаним ризиком ових пацијената за оперативно лечење од нежељеног масивног кардиолошког догађаја. Значајно је већи ризик поливаскуларних пацијената од инфаркта миокарда, исхемијског можданог удара или смрти од различитих узрока (120). Као што је и очекивано на основу претходних публикација студија је показала висок проценат пацијената са ДМ (65%). Пацијенти са ДМ имају више од два пута већу преваленцу ПАОБ у поређењу са општом популацијом (121). Вредности АБИ код пацијената са ДМ због калцификованих КС потколено могу бити и абнормалне (122). Вредности АБИ преоперативно и постоперативно показале су адекватну корелацију. За студију је било битно да су унети одговарајући притисци, пречници и дужине графтова и да су вредности мерене на истим местима на АКЕ моделима и на испитаницима. Студија је показала адекватну корелацију без обзира на ограничења која се јављају мерењем АБИ код пацијената са ДМ. За сада не постоје клиничке студије које налазе јасну корелацију између полицитемије и ПАОБ као и гастритиса и ПАОБ. Бронхијална астма као хронични инфламаторни поремећај може бити фактор ризика за ендотелну дисфункцију и настанак КВ болести али су студије овог типа ограничене (123). Студија је показала веома мали број пацијената са ХЛП обзиром да се ради о значајном фактору ризика за настанак и прогресију ПАОБ. Овакав резултат може да укаже на изистанак правилног вођења пацијената са ПАОБ и атеросклерозом као и различитих циљних вредности у општој популцији и пацијената са ПАОБ (124). Међу испитаницима није било пацијената са хроничном бубрежном болешћу и ако се она сматра такође једним од водећих фактора ризика (125). Разлог је тај што су ови пацијенти искључени из студије обзиром да је требало урадити два контрастна скенерска снимања што је контраиндиковано и неетички код оваквих пацијената.

Као што је раније наведено цилостазол и примена статина могу довести до продужења клаудикационе дистанце, умањења тегоба пацијената са ПАОБ а самим тим и одлагања или неоперативног лечења (56). У овој студији сви пацијенти су имали индикацију за оперативно лечење што значи да су имали ограничавајуће клаудикације или одређени степен губитка ткива на ДЕ. Из горе наведених резултата види се доста широк распон коришћења вазопротективне терапије пре доласка на оперативно лечење (6-69 месеци). Можемо закључити да као и што је у студијама наведено примена вазопротективне терапије може одложити оперативно лечење или бити терапијски избор у лечењу пацијената са ПАОБ. Поређењем вредности АБИ без обзира на дужину коришћења и врсту терапије није уочена значајна разлика. Другим речима вредности АБИ се значајно слажу без обзира на период и време коришћења вазопротективне и антиагрегационе терапије. Међутим у даљој рехабилитацији оперисаних пацијената као и удружено са само медикаментозном терпијом велику улогу има физикална рехабилитција, промена начина живота и животних навика као и побољшање социоекономског статуса пацијента (126).

АБИ, који представља однос систолног притиска у нивоу глежња и брахијалне артерије представља веома користан, употребљив, широко доступан и високо исплатив дијагностички метод. Ова метода користи се широко у дијагностици и одређивању степена тежине ПАОБ, али може бити и уско повезана са општим КВ морбидитетом и морталитетом. Ниске вредности ПАОБ могу бити предиктор великих КВ догађаја јер су уско повезани са постојањем ДМ, коронарне болести и/или можданог удара (58). Из ових као и раније наведених разлога АБИ су заузели кључно место у овој студији у разматрању предикције исхода феморо-дисталне „by-pass“ хирургије. Британски аутори (Lewis EA J, et al. 2016) комбиновали су АБИ са анализом таласног облика пулсног волумена истим аутоматизованим инструментом код особа са или без ПАОБ. Тиме су добили прецизан метод исључивања ПАОБ, комбиновану осетљивост АБИ и таласног облика пулсног волумена 100%, специфичност 76%, и укупну тачност 85%. Овом методом која би се могла користити у примарној здравственој заштити, могла би се прецизно искључити ПАОБ , и смањио проценат упућивања са примарне на секундарни ниво заштите (127). И у овој студији значајно место заузима одређивање АБИ у комбинацији са АКЕ. С тим што се АБИ одређују и на пацијентима али и помоћу АКЕ на моделима сачињеним од МСКА слика. На основу ових извора и адекватно задатих улазних параметара као што су притисак, густина и вискозност крви, пречник КС и графта, улазна и излазна места добијају се рачунате вредности АБИ које се пореде са вредностима мереним на пацијентима преоперативно и постоперативно. Поређењем ових вредности говори нам у прилог да се веома прецизно комбиновањем ових метода могу израчунати постоперативне вредности АБИ.

Код свих испитника вредности АБИ преоперативно су биле статистички значајно ниже преоперативно у односу на постоперативне вредности. Овај резултат добијен је мерењем помоћу све три методе (колор доплер, АКЕ помоћу МСКА и АКЕ виртуелном методом). Клинички је најзначајније повећање вредности мереним на пацијентима помоћу колор доплера, јер нам ово говори да је дошло до клиничког побољшања и оправдава хируршку процедуру. Поређењем вредности АБИ над „ATP“ и „ADP“ преоперативно није добијена значајна разлика било којом методом мерења. Исти резултат добијен је поређењем постопративних вредности што указује да је АКЕ метода и метода виртуелне хирургије потпуно компатибилна са методом мерења АБИ на пацијентима.

Најчешћа локализација ПАОБ у овој студији као и у општој популацији је површна феморална артерија, ређе је био захваћен поплитеални сегмент обзиром на структуру артеријског сегмента и пад „смичућег напона“ у феморалној артерији у пределу Хунтеровог канала (128). Рачунајући вредности АБИ како на пацијентима тако и на моделима не долази до разлике у резултатима у односу на место оклузије артерије што говори у прилог потврде ове методе у евентуалном предвиђању исхода феморо-дисталне „by-pass“ хирургије без обзира на место оклузије. Приказане су разлике код медијалне локализације оклузије „AFS“. Испитаници са местом оклузије у средњој трећини „AFS“ имали су значајно веће вредности АБИ постоперативно над „ATP“ у односу на оне који нису имали оклузију на том месту. За разлику од њих, испитаници са местом оклузије у дисталној трећини „AFS“ имали су значајно повећење вредности АБИ у „ADP“ за разлику од испитаника који нису имали оклузију на том месту. Повећање вредности уочено је у све три постоперативне групе података у оба случаја. Избор терапијске процедуре зависи од места атеросклеротске лезије КС (46). Ово се може објаснити анализом других физичких величина методом АКЕ као што су струјнице или брзина кретања честица (94,96). Овом студијом је обухваћен артеријски пртисак кроз вредности АБИ јер су АБИ широко заступљени у дијагностици као основи метод дијагностике и процене тежине ПАОБ (54–57). Такође, АБИ нам омогућавају

једноставно и постоперативно праћење пацијената добијањем егзактних вредности. На основу ових података можемо у случају потребе у било ком тренутку затражити неку од додатних дијагностички метода (МСКА, ДСА) и добити тродимензионалне моделе АКЕ.

Уз све горе наведене епидемиолошке податке који говоре у прилог раста преваленце ПАОБ, добра преоперативна процена, стратификација ризика, одређивање тачне индикације за реваскуларизацију су неопходне за избор одговарајуће реваскуларизационе методе, односно модалитета лечења. На ефикасност процдуре у великој мери утиче састав и локализација плака. Досадашње најчешће дијагностичке методе треба користити удружено уз то да свака има својих предности али и ограничења и понекад не дају детаљан приказ за персонализовано планирање лечења (38). Овом студијом отишло се корак даље добијањем још једне могућности за разматрање модалитета лечења и планирање постоперативног исхода у односу на преоперативне дијагностичке податке.

Једна од претходних студија је предложила коришћење рачунарски изведеног АБИ – виртуелног АБИ – као неинвазивне процедуре која би могла да помогне клиничарима у проналажењу оптималне стратегије „by-pass“-а за одређеног пацијента. Кључни допринос студије био је нови приступ прописивању граничних услова комбиновањем неинвазивних преоперативних мерења и медицинског снимања. Валидација студије је показала високу поузданост предложеног приступа прописивању почетних и граничних услова комбиновањем клиничких мерења крвног притиска и брзине протока крви са вредностима добијеним коришћењем рачунарске динамике флуида (95,129). Користећи ову претходну студију метода је примењена у клиничким условима на адекватном броју пацијената како би се могла користити редовно у клиничкој пракси. На основу мерења АБИ на 45 испитаника показано је да се на основу преоперативне МСКА ДЕ може конструисати виртуелни хируршки модел и на њему са великом вероватноћом израчунати постоперативне вредности АБИ (98). У тој студији мерене су вредности АБИ али нису узети у обзир: место оклузије површне феморалне или поплитеалне артерије, фактори ризика као ни претходна медикаментозна терапија. Сада су и ови подаци узети у обзир те са већом сигурношћу може да се потврди да виртуелни АБИ могу имати значај у преоперативном планирању и планирању начина лечења пацијента. Обзиром да се овом методом може мерити и више физичких величина студија би се могла проширити у циљу испитивања прогресије болести и атеросклеротског плака (96).

Као што је раније наведено петогодишња оклузија феморо-дисталног „by-pass“ графта јавља се од 50-90% пацијената, а стопа оклузије се ређе јавља код пацијената оперисаних због клаудикационих тегоба него код пацијената са боловима у миру и губитком ткива (40). На основу анализа и математичких модела ове студије може се предвидети повећање притиска у стопалу након хируршког лечења, а да ли ће ово повећање бити довољно да не доведе до оклузије графта и ампутације тренутно се не може одговорити. У овој студији можемо добити одговор на питање какво је пријемно корито то јест какав ће бити одговор потколених артерија на планирану „by-pass“ хирургију и да ли ће се у њима повећати пртисак изражен кроз вредности АБИ. Сличне студије су помоћу АКЕ одређивале предикцију експанзије плака и поредили на силиконским моделима „ex vivo“, и покушале да утврде утицај плака на фрактуру стента (130). У овој студији нису описиване карактеристике плака јер су плакови премоштени „by-pass“ хирургијом. Циљ будућих студија могао би бити испитивање карактеристика плакова дистално тј. у потколеним артеријама и предикција њиховог раста, на основу чега се може одговорити на питање различитог повећања АБИ код пацијената и проходности „by-pass“ графта.

Милашиновић Д. и сарадници симулирали су проток кроз анеуризматски измењену грудну аорту и након виртуелног (методом АКЕ) уклањања анеуризме. Мерили су брзине, „shear stress“ (смичући напон), осцилаторни „shear index“ (осцилаторни индекс смичућег напона) (131). На основу мерења притисака и АБИ није могуће предвидети дугорочни исход феморо-дисталне „by-pass“ хирургије. Помоћу АКЕ могуће је мерити и друге физичке величине које би можда дале одговор о степену прогресије плака, расподели честица, а тиме и указале на евентуалну даљу прогресију атеросклерозе у одређеном сегменту артерије или ФП графта (96,132–134). Ова студија говори у прилог предикције непосредног исхода феморо-дисталне „by-pass“ хирургије.

Осим коришћења АБИ у комбинацији са другим дијагностичким методама Варен и сарадници (Warren JL, 2022) користили су 3Д моделе направљене помоћу МСКА, користећи и интраваскуларни ултразвук за процену стабилности плакова код коронарне стенозе (135). У овој студији није било потребе за процену стабилности плакова у поплитеалној и феморалној артерији обзиром да су сви пацијенти имали оклузију, па није била могућа дистална емболизација услед нестабилног плака.

Овакав тип истраживања и предикције исхода може се применити и на ендоваскуларни тип лечења. „Helou B.“ и сарадници моделирали су лечење ПАОБ помоћу ПТА. Симулирали су методом АКЕ и мерили су експанзију КС после постављања стента и поредили са симулацијом без стента. Такође су поређења правили у односу на структуру атеросклеротског плака (136). Како је раније наведено у последњих 10 година ендоваскуларно лечење све више заузима предност у односу на хируршко. Обзиром да се у овој студији ради о оклузији са плаковима који заузимају минимум једну трећину дужине артерије, а повремено и удруженим лезијама, код оваквих пацијената хирургија остаје метод избора. Предикција хируршког лечења са претходно поменутом предикцијом ПТА, може се сматрати корак ближе комплетирању математичког моделирања у лечењу ПАОБ.

Рад са пацијентима оболелим од ПАОБ захтева неретко присуство мултидисциплинарног тима. Овај тим може бити понекад веома велики. У сваком случају учествују: васкуларни хирург, интервентни васкуларни радиолог, кардиолог, а у честим приликама захтева и укључење: ортопеда, подијатра, инфектолога, ендокринолога, хирурга пластичара, нутриционисту, специјалисту баромедицине, лекара опште праксе као и медицинске техничаре специјализоване за негу рана (137). Уколико направимо индивидуални приступ пацијенту, предикција постоперативних АБИ може нам пружити веома корисне информације о даљим поступцима лечења. У зависности од тога какве се вредности добијају, да ли би ПАОБ прешла из стадијума тешке у стадијум умерене болести или не, да ли је пацијент кардиолошки ризичан за отворену хирургију или не можемо се одредити према оперативном лечењу или пак одустати и наставити са конзервативном терапијом у циљу избегавања евентуалних постоперативних компликација.

Научници из Ланкашира (Wain AJ, 2019) користили су аналитичке и нумеричке моделе анастомоза микроартерија ради процене еластичних својстава и недостатака анастомозе. Усредсредили су се на механичка својства анастомозе у непосредном постоперативном току под претпоставком да је тада неуспех вероватнији. Посебно је истакнута тромбогеност венске анастомозе код микрохируршких реконструкција (138). У овом раду артерије су представљене као круте цеви што у физиологији није случај, али су прорачуни блиски позивајући се на раније ауторе (139). Горе поменути аутори поредили су модел крвног суда без анастомозе (нетакнути модел) и модел крвног суда са анастомозом али нису имали поређење са реалним снимцима крвних судова као што ни модели нису прављени по реалним снимцима на основу МСКА ДЕ као што је у овој

студији (138). У овој студији проказане су вредности АБИ на реалним моделима (пацијентима) и то поређене са моделима направљеним на основу МСКА налаза.

Крсмановић Д. и сарадници методом АКЕ испитивали су силе померања торакалног ендографта како би се могла направити ојачања на ендографту у зависности од места највећег деловања силе. Васкуларне тродимензионалне (3Д) моделе конструисали су на основу МСКА ангиографије и МР постоперативно. Проток кроз аорту рачунат је помоћу Навиер-Стокес једначине што је наведено и у овој студији (140).

Филиповић Н. и сарадници у својој студији мерили су "shear stress" и проток кроз коронарну артерију помоћу података добијених мултислајсном компјутеризованом коронарографијом. Проток је такође рачунат помоћу Навиер Стокес једначине. Анализиран је проток у артерији са и без стенозе помоћу 3Д геометријског модела. Помоћу једначина и модела урадили су и моделовање транспорта липопротеина мале густине кроз коронарну артерију. Већи ниво смичућег напона добијен је у левој грани леве предње десцендентне артерије (енгл. „left anterior descendens- LAD") (141).

Аустралиски аутори (Javadzadegan A, 2016) испитивали су проток у феморалној артерији и његов утицај на формирање тромба. Дошли су до закључка да при монофазичом протоку долази до дужег задржавања честица у лумену и да је већа вероватноћа настајања атеротромба у односу када је проток бифазичан или трифазичан, доказујући то на компјутерском моделу. Крв је као и у овој студији моделована као "Newtonian" течност (142).

Поред горе наведених клиничких класификација постоје и ангиографске, класификације на основу микроциркулације и циркулације васкуларних поља (43). Узевши у обзир постојеће класификације и индикације за оперативно лечење у овој студији је покушано математички предвидети исход феморо-дисталне „by-pass" хирургије. На основу математичког моделирања могло се предвидети да ли ће се по некој од клиничких класификација пацијент из лошијег стадијума превести у неки за њега повољнији. На основу постоперативних вредности АБИ те претпоставке су и потврђене.

Иако смернице Америчког кардиолошког удружења саветују да се за израчунавање АБИ узме количник већег артеријског притиска од две артерије у нивоу скочног зглоба и већег брахијалног артеријског притиска мереног на обе руке (56), коришћене су обе вредности у нивоу скочног зглоба. Исте те вредности рачунате су АКЕ методом помоћу МСКА пошто се тиме могу реконструисати обе артерије и нисмо добили значајно одступање вредности од оних мереним на пацијентима.

Мерењем АБИ преоперативно у односу на постоперативне вредности добијено је значајно повећање, али смо то повећање добили и виртуелном методом као и мерењем помоћу АКЕ на контролном МСКА. Статистичка разлика ових вредности није била значајна. Наведени подаци указују да је постигнуто значајно клиничко побољшање постоперативно што је био и циљ лечења, а који је доказан и виртуелном методом „by-pass" хирургије.

ЗАКЉУЧЦИ

6 Закључци

На основу спроведеног опсежног истраживања могу се потврдити горе нацедене хипотезе и извести следећи закључци:

1. Вредности АБИ мерене на преоперативном МСКА моделу и на пацијентима преоперативно слажу се у великом проценту
2. Вредности АБИ мерене на постоперативном МСКА моделу и на пацијентима постоперативно слажу се у великом проценту
3. Вредности АБИ мерене на постоперативном АКЕ моделу феморо-дисталног „by-pass“-а и на постоперативном МСКА моделу слажу се у великом проценту
4. Вредности АБИ мерене на постоперативном АКЕ моделу феморо-дисталног „by-pass“-а и на пацијентима постоперативно слажу се у великом проценту
5. Вредности АБИ мерене на пацијентима и на моделима не разликују се према коморбидитету, полу, медикаментозној терапији ПАОБ , месту оклузије феморалне или поплитеалне артерије и фактора ризика за ПАОБ

Ови закључци доказују да је:

1. АКЕ је метода којом се може конструисати виртуелни феморо-дистални „by-pass“ на основу ког ће се, са великом вероватноћом, претпоставити постоперативни АБИ код пацијената са феморо-дисталном „by-pass“ хирургијом.
2. На основу преоперативног МСКА налаза можемо са великом вероватноћом претпоставити да ли ће ПАОБ прећи из значајног или тешког стадијума у благи или умерени то јест да ли ће „by-pass“ хирургија имати утицаја на побољшање тегоба пацијента.
3. На резултат мерења овом методом немају утицај коморбидитет, пол, медикаментозна терапија ПАОБ, место оклузије феморалне или поплитеалне артерије и фактори ризика за ПАОБ,
4. Поређењем вредности АБИ на основу преоперативног МСКА налаза методом АКЕ може се направити постоперативни ангиографски модел веома сличан реалном постоперативном налазу на коме се могу израчунати артеријски притисци и очекивани постоперативни АБИ.

На основу свега наведеног може се закључити да се виртуелни хиуршки модели феморо-дисталне „by-pass“ хирургије могу увести у клиничку праксу ради предикције исхода операције и орјентације даљег тока лечења ПАОБ.

ЛИТЕРАТУРА

7 ЛИТЕРАТУРА

1. Pahwa R, Jialal I. Atherosclerosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Dec 6]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507799/

2. Wu Y, Wan S, Yang S, Hu H, Zhang C, Lai J, et al. Macrophage cell membrane-based nanoparticles: a new promising biomimetic platform for targeted delivery and treatment. J Nanobiotechnology. 2022 Dec 27;20:542.

3. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. JAMA. 2001 Sep 19;286(11):1317–24.

4. Enns JE, Yeganeh A, Zarychanski R, Abou-Setta AM, Friesen C, Zahradka P, et al. The impact of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on the incidence of cardiovascular events and complications in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2014 May 31;14:70.

5. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Journal of Vascular Surgery. 2007 Jan;45(1):S5–67.

6. Norman PE, Eikelboom JW, Hankey GJ. Peripheral arterial disease: prognostic significance and prevention of atherothrombotic complications. Medical Journal of Australia. 2004 Aug;181(3):150–4.

7. Zil-E-Ali A, Patel K, Goldfarb M, Aziz F. Postoperative decline in ambulatory function after lower extremity bypass is associated with higher short- and long-term mortality. J Vasc Surg. 2022 Jun 1;75(6):2002-2012.e3.

8. Rostam MA, Kamato D, Piva TJ, Zheng W, Little PJ, Osman N. The role of specific Smad linker region phosphorylation in TGF-β mediated expression of glycosaminoglycan synthesizing enzymes in vascular smooth muscle. Cell Signal. 2016 Aug 1;28(8):956–66.

9. Nakagawa K, Nakashima Y. Pathologic intimal thickening in human atherosclerosis is formed by extracellular accumulation of plasma-derived lipids and dispersion of intimal smooth muscle cells. Atherosclerosis. 2018 Jul 1;274:235–42.

10. Sakamoto A, Torii S, Jinnouchi H, Finn AV, Virmani R, Kolodgie FD. Pathologic intimal thickening: Are we any closer to understand early transitional plaques that lead to symptomatic disease? Atherosclerosis. 2018 Jul 1;274:227–9.

11. Barrett TJ. Macrophages in Atherosclerosis Regression. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020 Jan;40(1):20–33.

12. Chen W, Schilperoort M, Cao Y, Shi J, Tabas I, Tao W. Macrophage-targeted nanomedicine for the diagnosis and treatment of atherosclerosis. Nat Rev Cardiol. 2022 Apr;19(4):228–49.

13. Dawson LP, Lum M, Nerleker N, Nicholls SJ, Layland J. Coronary Atherosclerotic Plaque Regression: JACC State-of-the-Art Review. Journal of the American College of Cardiology. 2022 Jan 4;79(1):66–82.

14. Feng T, Yundai C, Ying Z, Jing W, Tao Z. Atherosclerotic plaque morphology indicates clinical symptoms of plaque progression. Cardiology. 2014;129(4):207–12.

15. Vergallo R, Crea F. Atherosclerotic Plaque Healing. N Engl J Med. 2020 Aug 27;383(9):846–57.

16. Lecce L, Xu Y, V'Gangula B, Chandel N, Pothula V, Caudrillier A, et al. Histone deacetylase 9 promotes endothelial-mesenchymal transition and an unfavorable atherosclerotic plaque phenotype. J Clin Invest [Internet]. 2021 Aug 2 [cited 2023 Dec 6];131(15). Available from: https://www.jci.org/articles/view/131178

17. 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.

18. Eraso LH, Fukaya E, Mohler ER, Xie D, Sha D, Berger JS. Peripheral arterial disease, prevalence and cumulative risk factor profile analysis. Eur J Prev Cardiol. 2014 Jun;21(6):704–11.

19. Lechner K, von Schacky C, McKenzie AL, Worm N, Nixdorff U, Lechner B, et al. Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: Pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. Eur J Prev Cardiol. 2020 Mar;27(4):394–406.

20. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. Nature. 2021 Apr;592(7855):524–33.

21. Sandison AT. DEGENERATIVE VASCULAR DISEASE IN THE EGYPTIAN MUMMY. Med Hist. 1962 Jan;6(1):77–81.

22. Libby P. History of Discovery: Inflammation in Atherosclerosis. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2012 Sep;32(9):2045.

23. Jankovic S, Vlajinac H, Bjegovic V, Marinkovic J, Sipetic-Grujicic S, Markovic-Denic L, et al. The burden of disease and injury in Serbia. Eur J Public Health. 2007 Feb;17(1):80–5.

24. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. J Am Coll Cardiol. 2009 Sep 29;54(14):1209–27.

25. Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. European cardiovascular disease statistics. Vol. 2008, Eur Heart Network. 2008.

26. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). N Engl J Med. 1976 Aug 12;295(7):369–77.

27. Cheatle TR, Coleridge-Smith PD, Scurr JH. The investigation of peripheral vascular disease - a historical perspective. Vascular Medicine Review. 1991 Sep 1;vmr–2(2):101–9.

28. Ejrup B, Ejrup B. An account of exercise-tonoscillography compared with other diagnostic tests. Acta Medica Scandinavica. 1948 Jan 1;131(Suppl 206):168–88.

29. Walder DN. A Technique for Investigating the Blood Supply of Muscle During Exercise. Br Med J. 1958 Feb 1;1(5065):255–8.

30. Ratliff DA, Clyne CAC, Chant ADB, Webster JHH. Prediction of amputation wound healing: The role of transcutaneous pO2 assessment. British Journal of Surgery. 1984 Mar 1;71(3):219–22.

31. Dowd GS. Predicting stump healing following amputation for peripheral vascular disease using the transcutaneous oxygen monitor. Ann R Coll Surg Engl. 1987 Jan;69(1):31–5.

32. Grainger RG. Intravascular contrast media—the past, the present and the future. Mackenzie Davidson Memorial Lecture, April 1981. BJR. 1982 Jan;55(649):1–18.

33. Ricco JB, Pearce WH, Yao JS, Flinn WR, Bergan JJ. The use of operative prebypass arteriography and Doppler ultrasound recordings to select patients for extended femoro-distal bypass. Ann Surg. 1983 Nov;198(5):646–53.

34. Rubin GD, Schmidt AJ, Logan LJ, Sofilos MC. Multi–Detector Row CT Angiography of Lower Extremity Arterial Inflow and Runoff: Initial Experience. Radiology. 2001 Oct;221(1):146–58.

35. Jakobs TF, Wintersperger BJ, Becker CR. MDCT-imaging of peripheral arterial disease. Seminars in Ultrasound, CT and MRI. 2004 Apr 1;25(2):145–55.

36. Mozersky DJ, Hokanson DE, Baker DW, Sumner DS, Strandness DE Jr. Ultrasonic Arteriography. Archives of Surgery. 1971 Dec 1;103(6):663–7.

37. Yao ST. Haemodynamic studies in peripheral arterial disease. British Journal of Surgery. 1970 Oct 1;57(10):761–6.

38. Csore J, Drake M, Roy TL. Peripheral arterial disease treatment planning using noninvasive and invasive imaging methods. jvascsurgc [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2023 Dec 6];9(4). Available from: https://www.jvscit.org/article/S2468-4287(23)00172-7/fulltext

39. Shamaki GR, Markson F, Soji-Ayoade D, Agwuegbo CC, Bamgbose MO, Tamunoinemi BM. Peripheral Artery Disease: A Comprehensive Updated Review. Current Problems in Cardiology. 2022 Nov 1;47(11):101082.

40. Collins TC, Nelson D, Ahluwalia JS. Mortality following operations for lower extremity peripheral arterial disease. Vasc Health Risk Manag. 2010;6:287–96.

41. Barnes JA, Eid MA, Creager MA, Goodney PP. Epidemiology and Risk of Amputation in Patients with Diabetes and Peripheral Artery Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020 Aug;40(8):1808–17.

42. Aday AW, Matsushita K. Epidemiology of Peripheral Artery Disease and Polyvascular Disease. Circ Res. 2021 Jun 11;128(12):1818–32.

43. Hardman RL, Jazaeri O, Yi J, Smith M, Gupta R. Overview of Classification Systems in Peripheral Artery Disease. Semin Intervent Radiol. 2014 Dec;31(4):378–88.

44. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. Journal of Vascular Surgery. 1997 Sep 1;26(3):517–38.

45. Rutherford RB, Flanigan DP, Gupta SK, Johnston KW, Karmody A, Whittemore AD, et al. Suggested standards for reports dealing with lower extremity ischemia. Journal of Vascular Surgery. 1986 Jul 1;4(1):80–94.

46. Michael S Conte 1, Andrew W Bradbury 2, Philippe Kolh 3, John V White 4, Florian Dick 5, Robert Fitridge 6, Joseph L Mills 7, Jean-Baptiste Ricco 8, Kalkunte R Suresh 9, 10. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia - Journal of Vascular Surgery [Internet]. [cited 2023 Dec 6]. Available from: https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214(19)30321-0/fulltext

47. Sontheimer DL. Peripheral Vascular Disease: Diagnosis and Treatment. afp. 2006 Jun 1;73(11):1971–6.

48. Non-Invasive Physiologic Testing – The Society for Vascular Medicine [Internet]. [cited 2023 Dec 6]. Available from: https://myperipheralarterydisease.com/health-care-providers/algorithmic-approach-and-pathway-to-pad-diagnosis/non-invasive-physiologic-testing/

49. Hwang JY. Doppler ultrasonography of the lower extremity arteries: anatomy and scanning guidelines. Ultrasonography. 2017 Apr;36(2):111–9.

50. Rose SC, Nelson TR. Ultrasonographic modalities to assess vascular anatomy and disease. J Vasc Interv Radiol. 2004 Jan;15(1 Pt 1):25–38.

51. Nasra K, Negussie E. Sonography Vascular Peripheral Vein Assessment, Protocols, and Interpretation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Dec 6]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570639/

52. Guilcher A, Lanéelle D, Hoffmann C, Guillaumat J, Constans J, Bressollette L, et al. Comparison of the Use of Arterial Doppler Waveform Classifications in Clinical Routine to Describe Lower Limb Flow. J Clin Med. 2021 Jan 26;10(3):464.

53. Donnelly R, Hinwood D, London NJM. Non-invasive methods of arterial and venous assessment. BMJ. 2000 Mar 11;320(7236):698–701.

54. US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, et al. Screening for Peripheral Artery Disease and Cardiovascular Disease Risk Assessment With the Ankle-Brachial Index: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2018 Jul 10;320(2):177–83.

55. RAC-ALBU M, ILIUTA L, GUBERNA SM, SINESCU C. The Role of Ankle-Brachial Index for Predicting Peripheral Arterial Disease. Maedica (Bucur). 2014 Sep;9(3):295–302.

56. 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2017 Mar 21;135(12):e686–725.

57. Urbano L, Portilla E, Muñoz W, Hofman A, Sierra-Torres CH. Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in an adult population from Colombia. Arch Cardiol Mex. 2018;88(2):107–15.

58. Cáceres-Farfán L, Moreno-Loaiza M, Cubas WS. Ankle-brachial index: more than a diagnostic test? Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc. 2(4):254–62.

59. Burbelko M, Augsten M, Kalinowski MO, Heverhagen JT. Comparison of contrast-enhanced multi-station MR angiography and digital subtraction angiography of the lower extremity arterial disease. J Magn Reson Imaging. 2013 Jun;37(6):1427–35.

60. Shareghi S, Gopal A, Gul K, Matchinson JC, Wong CB, Weinberg N, et al. Diagnostic accuracy of 64 multidetector computed tomographic angiography in peripheral vascular disease. Catheter Cardiovasc Interv. 2010 Jan 1;75(1):23–31.

61. Cina A, Di Stasi C, Semeraro V, Marano R, Savino G, Iezzi R, et al. Comparison of CT and MR angiography in evaluation of peripheral arterial disease before endovascular intervention. Acta Radiol. 2016 May;57(5):547–56.

62. Osborn AG, Digre KB, editors. Introduction to Imaging. In: Imaging in Neurology [Internet]. Elsevier; 2016 [cited 2023 Dec 6]. p. 2–7. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323447812500085

63. Nelken NA. Chapter 18 - Computed Tomographic Angiography in Peripheral Arterial Occlusive Disease. In: Moore WS, Ahn SS, editors. Endovascular Surgery (Fourth Edition) [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2011 [cited 2023 Dec 6]. p. 179–94. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416062080100187

64. Dias-Neto M, Marques C, Sampaio S. Digital Subtraction Angiography or Computed Tomography Angiography in the Preoperative Evaluation of Lower Limb Peripheral Artery Disease - A Comparative Analysis. Rev Port Cir Cardiotorac Vasc. 2017;24(3–4):174.

65. Patel MC, Levin DC, Parker L, Rao VM. Have CT and MR Angiography Replaced Catheter Angiography in Diagnosing Peripheral Arterial Disease? Journal of the American College of Radiology. 2015 Sep 1;12(9):909–14.

66. Posa A, Tanzilli A, Barbieri P, Steri L, Arbia F, Mazza G, et al. Digital Subtraction Angiography (DSA) Technical and Diagnostic Aspects in the Study of Lower Limb Arteries. Radiation. 2022 Dec;2(4):376–86.

67. Olin JW, Sealove BA. Peripheral Artery Disease: Current Insight Into the Disease and Its Diagnosis and Management. Mayo Clinic Proceedings. 2010 Jul 1;85(7):678–92.

68. Rümenapf G, Morbach S, Schmidt A, Sigl M. Intermittent Claudication and Asymptomatic Peripheral Arterial Disease. Dtsch Arztebl Int. 2020 Mar;117(11):188–93.

69. Sunner SS, Welsh RC, Bainey KR. Medical Management of Peripheral Arterial Disease: Deciphering the Intricacies of Therapeutic Options. CJC Open. 2021 Mar 12;3(7):936–49.

70. Bevan GH, White Solaru KT. Evidence-Based Medical Management of Peripheral Artery Disease. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2020 Mar;40(3):541–53.

71. Broderick C, Forster R, Abdel-Hadi M, Salhiyyah K. Pentoxifylline for intermittent claudication. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2020 [cited 2023 Dec 6];(10). Available from: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005262.pub4/full

72. Hess CN, Hiatt WR. Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Disease in 2018. JAMA. 2018 Jun 12;319(22):2329–30.

73. Rivera-Caravaca JM, Camelo-Castillo A, Ramírez-Macías I, Gil-Pérez P, López-García C, Esteve-Pastor MA, et al. Antithrombotic Therapy in Patients with Peripheral Artery Disease: A Focused Review on Oral Anticoagulation. International Journal of Molecular Sciences. 2021 Jan;22(13):7113.

74. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. New England Journal of Medicine. 2020 May 21;382(21):1994–2004.

75. Hsia J, Szarek M, Anand S, Patel MR, Debus S, Berkowitz SD, et al. Rivaroxaban in Patients With Recent Peripheral Artery Revascularization and Renal Impairment: The VOYAGER PAD Trial. Journal of the American College of Cardiology. 2021 Aug 17;78(7):757–9.

76. Gottsäter A. Antithrombotic Treatment in Lower Extremity Peripheral Arterial Disease. Frontiers in Cardiovascular Medicine [Internet]. 2021 [cited 2023 Dec 6];8. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.773214

77. Anticoagulation in Peripheral Artery Disease: Are We There Yet? – Vascular and Endovascular Review [Internet]. 2019 [cited 2023 Dec 6]. Available from: https://verjournal.com/anticoagulation-in-peripheral-artery-disease-are-we-there-yet/

78. Aday AW, Everett BM. Statins in Peripheral Artery Disease. Circulation. 2018 Apr 3;137(14):1447–9.

79. Belur AD, Shah AJ, Virani SS, Vorla M, Kalra DK. Role of Lipid-Lowering Therapy in Peripheral Artery Disease. J Clin Med. 2022 Aug 19;11(16):4872.

80. Skeik N, Nowariak ME, Smith JE, Alexander JQ, Manunga JM, Mirza AK, et al. Lipid-lowering therapies in peripheral artery disease: A review. Vasc Med. 2021 Feb 1;26(1):71–80.

81. Berger JS, Ladapo JA. Underuse of Prevention and Lifestyle Counseling in Patients with Peripheral Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 2017 May 9;69(18):2293–300.

82. Lin PY, Sung PH, Chung SY, Hsu SL, Chung WJ, Sheu JJ, et al. Hyperbaric Oxygen Therapy Enhanced Circulating Levels of Endothelial Progenitor Cells and Angiogenesis Biomarkers, Blood Flow, in Ischemic Areas in Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease. Journal of Clinical Medicine. 2018 Dec;7(12):548.

83. Heiss C, Olinic DM, Belch JJF, Brodmann M, Mazzolai L, Stanek A, et al. Management of chronic peripheral artery disease patients with indication for endovascular revascularization. Vasa. 2022 May;51(3):121–37.

84. Stoner MC, Calligaro KD, Chaer RA, Dietzek AM, Farber A, Guzman RJ, et al. Reporting standards of the Society for Vascular Surgery for endovascular treatment of chronic lower extremity peripheral artery disease. Journal of Vascular Surgery. 2016 Jul 1;64(1):e1–21.

85. Phair J, Carnevale ML, Teveris VG, Koleilat I, Indes JE. Peripheral arterial occlusive disease operative case volume in the final years of 5+2 and 0+5 vascular training paradigms. Surgery. 2019 Aug 1;166(2):198–202.

86. Islam J, Robbs J. Comparison between superficial femoral artery stenting and bypass surgery in severe lower-limb ischaemia: a retrospective study. Cardiovasc J Afr. 2015;26(1):34–7.

87. Kinlay S. Management of Critical Limb Ischemia. Circ Cardiovasc Interv. 2016 Feb;9(2):e001946.

88. Chew DK, Conte MS, Donaldson MC, Whittemore AD, Mannick JA, Belkin M. Autogenous composite vein bypass graft for infrainguinal arterial reconstruction. J Vasc Surg. 2001 Feb;33(2):259–64; discussion 264-265.

89. Belkin M, Conte MS, Donaldson MC, Mannick JA, Whittemore AD. Preferred strategies for secondary infrainguinal bypass: lessons learned from 300 consecutive reoperations. J Vasc Surg. 1995 Feb;21(2):282–93; discussion 293-295.

90. Murakami A. Hybrid Operations in Patients with Peripheral Arterial Disease. Ann Vasc Dis. 2018 Mar 25;11(1):57–65.

91. Fereydooni A, Zhou B, Xu Y, Deng Y, Dardik A, Ochoa Chaar CI. Rapid increase in hybrid surgery for the treatment of peripheral artery disease in the Vascular Quality Initiative database. J Vasc Surg. 2020 Sep;72(3):977-986.e1.

92. Leo SGD, Montbriand J, Eisenberg N, Roche-Nagle G. Outcomes of hybrid procedures for peripheral arterial disease: 5-year single center experience. Cir Cir. 2022;90(5):610–6.

93. Bi Z. Chapter 5 - System Analysis and Modeling. In: Bi Z, editor. Finite Element Analysis Applications [Internet]. Academic Press; 2018 [cited 2023 Dec 6]. p. 149–86. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128099520000054

94. He Y, Northrup H, Le H, Cheung AK, Berceli SA, Shiu YT. Medical Image-Based Computational Fluid Dynamics and Fluid-Structure Interaction Analysis in Vascular

Diseases. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology [Internet]. 2022 [cited 2023 Dec 6];10. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2022.855791

95. Milasinovic DZ, Sekulic DB, Nikolic DD, Vukicevic AM, Tomic AP, Miladinovic UM, et al. Virtual ABI: A computationally derived ABI index for noninvasive assessment of femoro-popliteal bypass surgery outcome. Computer Methods and Programs in Biomedicine. 2021 Sep 1;208:106242.

96. Athanasiou L, Fotiadis D, Michalis L. Structure and Mechanical Behavior of Atherosclerotic Plaque. In 2017. p. 181–98.

97. Jakka VVSV, Bursa J. Finite Element Simulations of Mechanical Behaviour of Endothelial Cells. Biomed Res Int. 2021;2021:8847372.

98. Sekulic D, Tomic A, Dimic A, Mitrovic A, Davidovic L, Paunovic D, et al. Virtual ankle-brachial index - Can we predict the immediate outcome of femorodistal bypass surgery? VSP. 2023;80(10):836–42.

99. Sekulic D, Marjanovic I, Lekovic I, Paunovic D, Milev B, Tomic A. Femorodistal bypasses using venous “cuffs.” VSP. 2023;80(3):223–7.

100. Criqui MH, Matsushita K, Aboyans V, Hess CN, Hicks CW, Kwan TW, et al. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Contemporary Epidemiology, Management Gaps, and Future Directions. Circulation. 2021 Aug 31;144(9):e171–91.

101. Kim Y, Weissler EH, Long CA, Williams ZF, Southerland KW, Mohapatra A. Failure-to-Salvage After Femoropopliteal Bypass Surgery is Associated With Nonmodifiable Risk Factors. J Surg Res. 2024 Jan;293:357–63.

102. Gunawardena M, Salami M, Howard A, Awupetu A. Does the Mode of Anaesthesia (General or Regional) Affect Survival and Complications Following Femoropopliteal and Femorodistal Bypass. Cureus. 2022 Dec 1;14(12):e32104.

103. Png CYM, Wang LJ, DeCarlo CS, Latz CA, Sumpio BJ, Weinberg I, et al. Effect of occult malignancy on femoropopliteal bypass graft thrombosis. J Vasc Surg. 2021 Aug;74(2):514-520.e2.

104. Pabon M, Cheng S, Altin SE, Sethi SS, Nelson MD, Moreau KL, et al. Sex Differences in Peripheral Artery Disease. Circulation Research. 2022 Feb 18;130(4):496–511.

105. Pouncey AL, Woodward M. Sex-Specific Differences in Cardiovascular Risk, Risk Factors and Risk Management in the Peripheral Arterial Disease Population. Diagnostics. 2022 Apr;12(4):808.

106. Divakaran S, Krawisz AK, Secemsky EA, Kant S. Sex and Racial Disparities in Peripheral Artery Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023 Nov;43(11):2099–114.

107. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes FJI, Rahimi K, Fowkes FGR, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. The Lancet Global Health. 2019 Aug 1;7(8):e1020–30.

108. Kreutzburg T, Peters F, Rieß HC, Hischke S, Marschall U, Kriston L, et al. Editor's Choice - Comorbidity Patterns Among Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease in Germany: A Trend Analysis of Health Insurance Claims Data. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2020 Jan;59(1):59–66.

109. Al-Zoubi NA, Shatnawi NJ. Gender variation in symptomatic peripheral arterial occlusive disease among type-2 diabetic patients. SAGE Open Medicine. 2019 Jan 1;7:2050312119840198.

110. Goodall R, Salciccioli JD, Davies AH, Marshall D, Shalhoub J. Trends in peripheral arterial disease incidence and mortality in EU15+ countries 1990-2017. Eur J Prev Cardiol. 2021 Sep 20;28(11):1201–13.

111. Hughes K, Olufajo OA, White K, Roby DH, Fryer CS, Wright JL, et al. The influence of socioeconomic status on outcomes of lower extremity arterial reconstruction. Journal of Vascular Surgery. 2022 Jan 1;75(1):168–76.

112. Russu E, Mureșan AV, Ivănescu AD, Kaller R, Nedelea DE, Niculescu R, et al. Polytetrafluorethylene (PTFE) vs. Polyester (Dacron®) Grafts in Critical Limb Ischemia Salvage. Int J Environ Res Public Health. 2023 Jan 10;20(2):1235.

113. Neufang A, Zhghenti V, Vargas-Gomez C, Umscheid T, von Flotow P, Schmiedel R, et al. Long-Term Results of Femorodistal Sequential Composite-Bypass Combining Heparin-Bonded PTFE-Prosthesis and Autologous Vein Using the Deutsch Bridge Technique in Critical Limb-Threatening Ischemia. J Clin Med. 2023 Apr 16;12(8):2895.

114. Char S, Rudnicki P, Mackey W, Guo L. Ethnicity-based differences in thrombosis in lower extremity vascular bypass: a review of current literature. Int Angiol. 2022 Dec;41(6):533–40.

115. Harth C, Randon C, Vermassen F. Impact of Angiosome Targeted Femorodistal Bypass Surgery on Healing Rate and Outcome in Chronic Limb Threatening Ischaemia. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2020 Jul;60(1):68–75.

116. Gupta A, Patel RAG. Peripheral arterial disease and hypertension. Curr Opin Cardiol. 2022 Sep 1;37(5):403–12.

117. Clement DL. Hypertension and peripheral artery disease. J Hypertens. 2020 Dec;38(12):2378–9.

118. Wang W, Zhao T, Geng K, Yuan G, Chen Y, Xu Y. Smoking and the Pathophysiology of Peripheral Artery Disease. Front Cardiovasc Med. 2021 Aug 27;8:704106.

119. Kaszuba M, Śliwka A, Piliński R, Kościelniak J, Maga P, Bochenek G, et al. The Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Peripheral Artery Disease - A Systematic Review. COPD. 2019 Aug;16(3–4):292–302.

120. Volis I, Saliba W, Jaffe R, Eitan A, Zafrir B. Effect of Cerebrovascular and/or Peripheral Artery Disease With or Without Attainment of Lipid Goals on Long-Term Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease. Am J Cardiol. 2020 Aug 1;128:28–34.

121. Soyoye DO, Abiodun OO, Ikem RT, Kolawole BA, Akintomide AO. Diabetes and peripheral artery disease: A review. World J Diabetes. 2021 Jun 15;12(6):827–38.

122. Nie F, He J, Cao H, Hu X. Predictive value of abnormal ankle-brachial index in patients with diabetes: A meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2021 Apr;174:108723.

123. Kreslová M, Kirchnerová O, Rajdl D, Sudová V, Blažek J, Sýkorová A, et al. Bronchial Asthma as a Cardiovascular Risk Factor: A Prospective Observational Study. Biomedicines. 2022 Oct 18;10(10):2614.

124. Braet DJ, Pourak K, Mouli V, Palmon I, Dinh D, Osborne NH, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and treatment targets in vascular surgery patients. Vascular. 2022 Sep 15;17085381221126232.

125. Firnhaber JM, Powell CS. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2019 Mar 15;99(6):362–9.

126. Golledge J. Update on the pathophysiology and medical treatment of peripheral artery disease. Nat Rev Cardiol. 2022 Jul;19(7):456–74.

127. Lewis JE, Williams P, Davies JH. Non-invasive assessment of peripheral arterial disease: Automated ankle brachial index measurement and pulse volume analysis compared to duplex scan. SAGE Open Med. 2016;4:2050312116659088.

128. Poredoš P, Cevc M, Blinc A. Characteristics of atherosclerosis in femoropopliteal artery and its clinical relevance. Atherosclerosis. 2021 Oct;335:31–40.

129. Nikolic D, Sekulić D, Milašinović D, Paunovic D, Sekulic I, Saveljic I, et al. Hemodynamics of Femoro-Popliteal “Bi-Pass” Surgery using FEA Methods. 2021. 1 p.

130. Noble C, Carlson KD, Neumann E, Lewis B, Dragomir-Daescu D, Lerman A, et al. Finite element analysis in clinical patients with atherosclerosis. J Mech Behav Biomed Mater. 2022 Jan;125:104927.

131. Milašinović DZ, Cvjetković VM, Böckler D, Von TKH, Filipović ND. Software tools for manipulating fe mesh, virtual surgery and post-processing. Hemijska industrija. 2009;63(3):275–9.

132. Zhang X, Gao Y, Huo B. Finite Element Analysis on Wall Fluid Shear Stress on Cells under Oscillatory Flow. Applied Sciences. 2021 Jan;11(21):10021.

133. Herschlag G, Gounley J, Roychowdhury S, Draeger EW, Randles A. Multi-physics simulations of particle tracking in arterial geometries with a scalable moving window algorithm. In: 2019 IEEE International Conference on Cluster Computing (CLUSTER) [Internet]. 2019 [cited 2023 Dec 7]. p. 1–11. Available from: https://ieeexplore.ieee.org/document/8891041

134. Sekulić DB, Tomić AP, Milašinović DZ, Nikolić DD, Paunović DS, Miladinović UM, et al. Haemodynamics of femoropopliteal bypass surgery using finite element analysis method. Medicinski časopis. 2021;55(2):66–70.

135. Warren JL, Yoo JE, Meyer CA, Molony DS, Samady H, Hayenga HN. Automated finite element approach to generate anatomical patient-specific biomechanical models of atherosclerotic arteries from virtual histology-intravascular ultrasound. Front Med Technol. 2022;4:1008540.

136. Helou B, Bel-Brunon A, Dupont C, Ye W, Silvestro C, Rochette M, et al. Patient-specific finite element simulation of peripheral artery percutaneous transluminal angioplasty to evaluate the procedure outcome without stent implantation. Int J Numer Method Biomed Eng. 2023 Mar;39(3):e3685.

137. Dhand S. Multidisciplinary Approach to PAD: Who's on Your Team? Semin Intervent Radiol. 2018 Dec;35(5):378–83.

138. Wain RA, Gaskell NJ, Fsadni AM, Francis J, Whitty JP. Finite Element Predictions of Sutured and Coupled Microarterial Anastomoses. ABE. 2019;8(0):63–77.

139. Steinman DA. Assumptions in modelling of large artery hemodynamics. In: Ambrosi D, Quarteroni A, Rozza G, editors. Modeling of Physiological Flows [Internet]. Milano: Springer Milan; 2012 [cited 2023 Dec 7]. p. 1–18. (MS&A — Modeling, Simulation and Applications). Available from: https://doi.org/10.1007/978-88-470-1935-5_1

140. Krsmanovic D, Koncar I, Petrovic D, Milasinovic D, Davidovic L, Filipovic N. Computer modelling of maximal displacement forces in endoluminal thoracic aortic stent graft. Comput Methods Biomech Biomed Engin. 2014;17(9):1012–20.

141. Filipovic N, Milasinovic D, Jagic N, Miloradovic V, Hetterich H, Rieber J. Numerical simulation of the flow field and mass transport pattern within the coronary artery. Comput Methods Biomech Biomed Engin. 2011 Apr;14(4):379–88.

142. Javadzadegan A, Lotfi A, Simmons A, Barber T. Haemodynamic analysis of femoral artery bifurcation models under different physiological flow waveforms. Comput Methods Biomech Biomed Engin. 2016;19(11):1143–53.

Биографија

Драган Секулић рођен је 10.10.1979. године у Параћину где је завршио основну школу и гимназију.

Медицински факултет у Београду завршио је 2005.г. са просечном оценом 7,83. Дужност лекара опште праксе обавља у санитетском одељењу 1. Бр КоВ у Новом Саду од 2008. године када ступа у професионалну војну службу. Специјалистичке студије из васкуларне хирургије завршио је на Војномедицинској академији 2018. године са одличним успехом.

Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписао је 2018. године, а усмени докторски испит је положио 2021. године.

Тренутно је ангажован на месту лекара специјалисте у Клиници за васкуларну и ендоваскуларну хирургију Војномедицинске академије. Аутор је и коаутор већег броја стручних радова из области васкуларне хирургије. Учесник је међународних и домаћих конгреса васкуларне хирургије на којима заузима активно учешће.

Члан је Српског лекарског друштва, Удружења кардиоваскуларних хирурга Србије као и европског Удружења кардиоваскуларних хирурга, европског Удружења васкуларних хирурга, Лекарске коморе Србије.

Библиографија

Dragan B. Sekulić, Aleksandar P. Tomić, Andreja D. Dimić, Aleksandar C. Mitrović, Lazar B. Davidović, Dragana S. Paunović, Dalibor D. Nikolić, Uroš M. Miladinović, Igor M. Sekulić , Nemanja K. Rančić, Momir M. Šarac, Ivan R. Marjanović, Ivan R. Leković, Boško I. Milev. Virtual ankle-brachial index – Can we predict the immediate outcome of femorodistal bypass surgery? Vojnosanitetski pregled (2023); Online First June, 2023. DOI: https://doi.org/10.2298/VSP230516033S

Sekulić Dragan, Marjanović Ivan, Leković Ivan, Paunović Dragana, Milev Boško, Tomić Aleksandar. Below-knee bypasses using venous “cuffs". Vojnosanitetski pregled, 2022 OnLine-First (00):50-50; |https://doi.org/10.2298/VSP210507050S

Danko Z. Milasinovic, Dragan B. Sekulic, Dalibor D. Nikolic, Arso M. Vukicevic, Aleksandar P. Tomic, Uros M. Miladinovic, Dragana S. Paunovic, Nenad D. Filipovic. Virtual ABI: A computationally derived ABI index for noninvasive assessment of femoro-popliteal bypass surgery outcome. Computer Methods and Programs in Biomedicine 208 (2021) 106242 https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2021.106242

Докторска дисертација *Драган Б. Секулић*

Образац 1

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

Предикција феморо-дисталне артеријске реконструкције на основу симулације биомеханичких параметара код пацијената са периферном артеријском оклузивном болешћу

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада.*

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу, 2023. године,

потпис аутора

Докторска дисертација *Драган Б. Секулић*

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:
Предикција феморо-дисталне артеријске реконструкције на основу симулације биомеханичких параметара код пацијената са периферном артеријском оклузивном болешћу
истоветне.

У Крагујевцу, 2023. године,

потпис аутора

Докторска дисертација *Драган Б. Секулић*

Образац 3

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Драган Секулић,

[•] дозвољавам

[ ] не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Предикција феморо-дисталне артеријске реконструкције на основу симулације биомеханичких параметара код пацијената са периферном артеријском оклузивном болешћу

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

[•] дозвољавам

[ ] не дозвољавам[1]

[1] Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

Докторска дисертација *Драган Б. Секулић*

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

1) Ауторство
2) Ауторство - делити под истим условима
3) Ауторство - без прерада
4) Ауторство - некомерцијално
5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
6) Ауторство - некомерцијално - без прерада[2]

У Крагујевцу, 2023. године,

потпис аутора

[2] Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: http://creativecommons.org.rs/