

# Prognostička uloga upalnih pokazatelja u bolesnika s disekcijom aorte

---

**Matković, Lovorka**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:530743>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-03**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

Lovorka Matković

**Prognostička uloga upalnih  
pokazatelja u bolesnika s  
disekcijom aorte**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice pod vodstvom prof. dr. sc. Mislava Vrsalovića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

# Popis kratica

---

|        |  |
|--------|--|
| ADD-RS | ocjena rizika za akutnu disekciju aorte (engl. <i>aortic dissection detection risk score</i> )                   |
| CRP    | C-reaktivni protein  |
| DM     | dijabetes (engl. <i>diabetes mellitus</i> )  |
| HR     | omjer rizika (engl. <i>hazard ratio</i> )  |
| HTN    | arterijska hipertenzija  |
| IRAD   | Međunarodni registar za akutnu disekciju aorte (engl. <i>International Registry of Acute Aortic Dissection</i> ) |
| OR     | omjer izgleda (engl. <i>odds ratio</i> )   |

# Sadržaj

---

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Popis kratica</b>                              | <b>ii</b> |
| <b>Sažetak</b>                                    | <b>iv</b> |
| <b>Summary</b>                                    | <b>v</b>  |
| <b>1. Uvod</b>                                    | <b>1</b>  |
| <b>2. Disekcija aorte</b>                         | <b>2</b>  |
| 2.1. Patofiziologija i klasifikacija . . . . .    | 2         |
| 2.2. Epidemiologija i rizični čimbenici . . . . . | 4         |
| 2.3. Klinička slika . . . . .                     | 5         |
| 2.4. Dijagnostika . . . . .                       | 6         |
| 2.5. Diferencijalna dijagnoza . . . . .           | 7         |
| 2.6. Liječenje . . . . .                          | 8         |
| 2.7. Komplikacije . . . . .                       | 9         |
| <b>3. Upalni pokazatelji</b>                      | <b>10</b> |
| 3.1. Leukociti . . . . .                          | 10        |
| 3.2. Trombociti . . . . .                         | 11        |
| 3.3. D-dimer . . . . .                            | 11        |
| 3.4. C-reaktivni protein . . . . .                | 12        |
| 3.5. Fibrinogen . . . . .                         | 12        |
| <b>4. Materijali i metode</b>                     | <b>13</b> |
| <b>5. Rezultati</b>                               | <b>15</b> |
| <b>6. Rasprava</b>                                | <b>22</b> |
| <b>7. Zaključak</b>                               | <b>24</b> |
| <b>Zahvale</b>                                    | <b>25</b> |
| <b>Literatura</b>                                 | <b>26</b> |
| <b>Životopis</b>                                  | <b>34</b> |

# Sažetak

---

Prognostička uloga upalnih pokazatelja u bolesnika s disekcijom aorte

Lovorka Matković

Disekcija aorte je hitno stanje s visokim mortalitetom, čak i uz napredne metode dijagnostike i liječenja. Brojni radovi opisuju važnu ulogu upale u patogenezi i razvoju disekcije aorte te u periodu nakon njezina nastanka. Cilj ovog rada je analizirati prognostičku ulogu upalnih pokazatelja u bolesnika s disekcijom aorte tipa A. Za pretraživanje radova korištena je baza podataka Medline. Korišteno je ručno pretraživanje i pretraživanje pomoću ključnih riječi. Radovi su prvo isključeni na temelju naslova i sažetka, a onda pregledom cijelog teksta rada. U ovaj sustavni pregled literature uključeno je ukupno 26 radova. Uključeni radovi analiziraju broj leukocita, broj trombocita, koncentraciju D-dimera, koncentraciju C-reaktivnog proteina i koncentraciju fibrinogena u krvi u bolesnika s disekcijom aorte tipa A. Navedeni upalni pokazatelji u radovima su prikazani odvojeno za preživjele i preminule bolesnike. U ovom radu uspoređene su laboratorijske vrijednosti upalnih pokazatelja u preživjelih i preminulih bolesnika. Rezultati usporedbe pokazuju povezanost broja leukocita i trombocita te koncentracije D-dimera, C-reaktivnog proteina i fibrinogena s bolničkim mortalitetom. U preminulih bolesnika broj leukocita u krvi je veći, broj trombocita u krvi je manji, koncentracija D-dimera u krvi je veća, koncentracija C-reaktivnog proteina u krvi je veća, a koncentracija fibrinogena u krvi je manja u usporedbi s vrijednostima u preživjelih bolesnika. Ovaj sustavni pregled literature potvrđuje moguću prognostičku ulogu upalnih pokazatelja u bolesnika s disekcijom aorte tipa A.

Ključne riječi: disekcija aorte, upala, prognostička uloga, mortalitet

# Summary

---

Prognostic role of inflammatory markers in patients with aortic dissection

Lovorka Matković

Aortic dissection is a medical emergency with high mortality, even with today's advanced diagnostic and therapeutic methods. Numerous studies describe an important role of inflammation in the pathogenesis and development of aortic dissection and in the period after its occurrence. The aim of this thesis was to analyze the prognostic role of inflammatory biomarkers in patients with type A aortic dissection. The Medline database was searched for related articles. The search was performed by keywords and additionally by a manual search. First, articles were excluded based on title and abstract, then the full texts were evaluated in detail. Finally, 26 articles were included in this systematic review. The included articles analyze white blood cell count, platelet count and plasma concentration of D-dimer, C-reactive protein and fibrinogen in patients with type A aortic dissection. All these inflammatory biomarkers were provided separately for survived and deceased patients. In this thesis, the values of inflammatory biomarkers in survived and deceased patients were compared. The comparison showed an association between white blood cell and platelet count and plasma concentration of D-dimer, C-reactive protein and fibrinogen with in-hospital mortality. The deceased patients had higher white blood cell counts, lower platelet counts, higher concentrations of D-dimer and C-reactive protein and lower concentrations of fibrinogen compared to the survived patients. This systematic review indicates a prognostic role of inflammatory biomarkers in patients with type A aortic dissection.

Keywords: aortic dissection, inflammation, prognostic role, mortality

Disekcija aorte je rijetko, ali hitno i životno ugrožavajuće stanje. Djelovanjem određenih čimbenika na stijenku aorte, nastaje rascjep intime i razdvajanje slojeva aorte te stvaranje lažnog lumena. Najznačajniji rizični čimbenik za nastanak disekcije aorte u starijih je arterijska hipertenzija, a u mlađih Marfanov sindrom. Klasična klinička slika uključuje naglo nastale i jake bolove, povišen krvni tlak i deficit pulsa. Klinička prezentacija može biti raznolika te je potrebno razmišljati o dijagnozi disekcije aorte i onda kada uobičajeni simptomi i znakovi nisu prisutni. Najčešće korištena slikovna pretraga za potvrdu dijagnoze je kompjutorizirana tomografija. U većini slučajeva zahvaćena je ascendentna aorta i potreban je hitan kirurški zahvat. Bolesnici mogu razviti brojne komplikacije, a mortalitet je visok unatoč razvoju dijagnostičkih metoda i tehnika liječenja (1). Upala ima ulogu u nastanku disekcije aorte, a razina upalnih pokazatelja u krvi bolesnika raste nakon disekcije te može ostati povišena još dugo nakon liječenja. Mjerenje upalnih pokazatelja korisno je u dijagnostici i praćenju tijekom bolesti (2). Ovaj diplomski rad je sustavni pregled literature s ciljem ispitivanja uloge upalnih pokazatelja u prognozi ishoda bolesnika s disekcijom aorte tipa A. Upalni pokazatelji uključeni u analizu su broj leukocita i trombocita u krvi te koncentracija D-dimera, C-reaktivnog proteina i fibrinogena u krvi.



# 2

## Disekcija aorte

---

Disekcija aorte može se podijeliti prema trajanju simptoma do postavljanja dijagnoze na akutnu i kroničnu. Akutna je ona disekcija koja se dijagnosticira unutar dva tjedna od pojave simptoma te se u tom periodu događa većina životno ugrožavajućih komplikacija, dok je disekcija dijagnosticirana nakon dva tjedna kronična (3).

### 2.1. Patofiziologija i klasifikacija

Glavni događaj u disekciji aorte je rascjep intime, unutarnjeg sloja stijenke aorte, te stvaranje lažnog lumena. Lažni lumen nastaje kada krv pod visokim tlakom prolazi kroz rascjep intime aorte te tako odvaja intimu od medije ili adventicije (4). Postoje dvije teorije o početnom događaju na stijenci aorte koji dovodi do nastanka disekcije. Prema prvoj teoriji, rascjep intime je primarni događaj koji omogućuje napredovanje lezije prema mediji aorte. Druga teorija govori o rupturi vasa vasorum unutar medije kao primarnom događaju te naknadnom rascjepu intime (5).

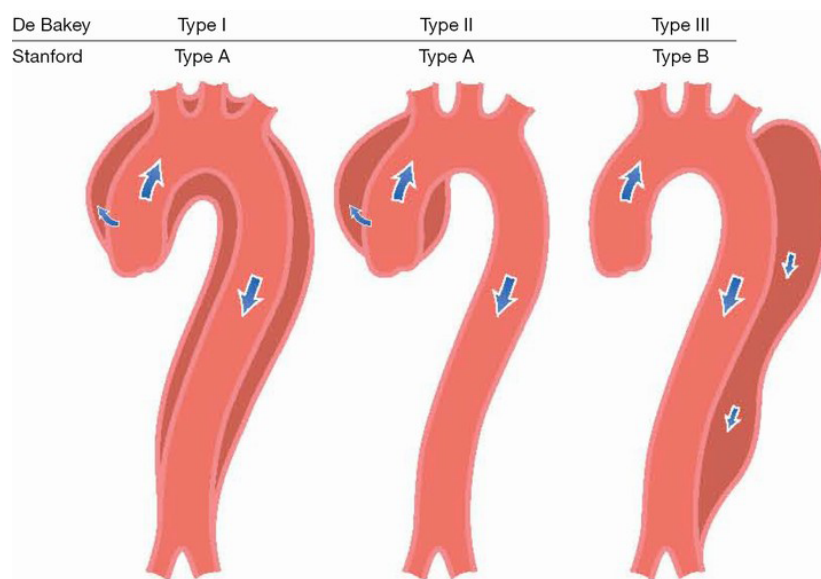
Disekcija se može od početnog rascjepa intime proširiti proksimalno ili distalno. Ako disekcija napreduje proksimalno, mogu nastati tamponada perikarda, koronarna ishemija ili aortna regurgitacija (6). Pojava lažnog lumena aorte i viši srednji tlak u njemu može uzrokovati okluziju pravog lumena te time ugroziti perfuziju organa, što dovodi do njihove ishemije (7).

Dvije anatomske klasifikacije, Stanfordska i DeBakeyjeva, dijele disekciju aorte prema mjestu zahvaćenosti. Prema Stanfordskoj, tip A su sve disekcije koje uključuju ascendentnu aortu, bez obzira na mjesto primarnog rascjepa intime. One disekcije u kojima ascendentna aorta nije zahvaćena pripadaju tipu B. DeBakeyjeva klasifikacija temelji se na mjestu početka disekcije. U tipu 1 rascjep počinje u ascendentnoj aorti i širi se barem do luka aorte, a u većini slučajeva zahvaća cijelu aortu. Tip 2 počinje ras-

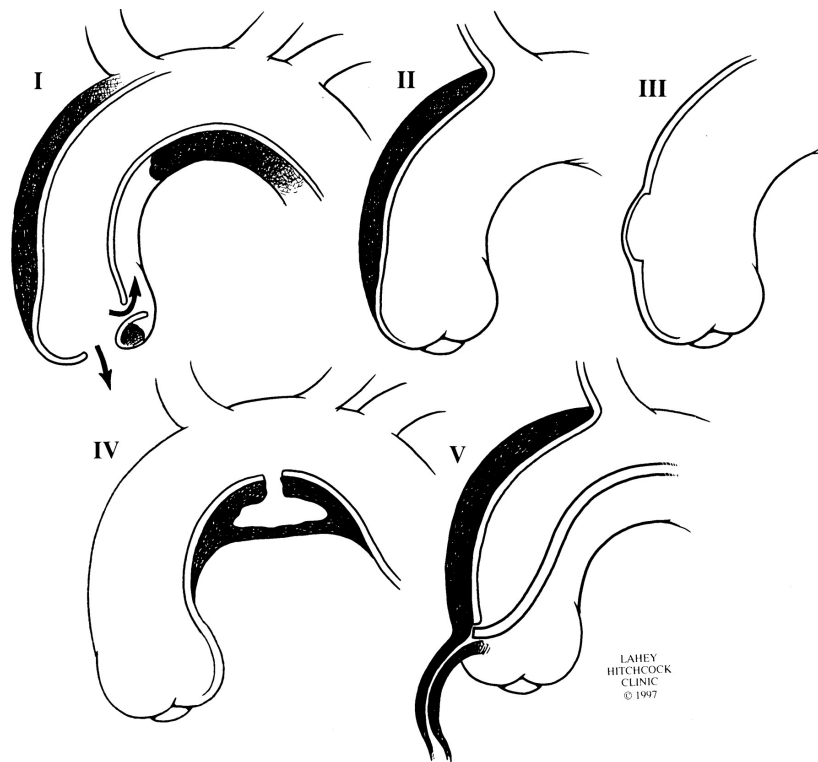
cjepom u ascendentnoj aorti, koji ostaje ograničen na tom dijelu aorte. Rascjep u tipu 3 nastaje u descendentnoj aorti te napreduje distalno ili proksimalno, ne zahvaćajući luk aorte (6). Slika 1 prikazuje obje opisane anatomske klasifikacije.

Za razliku od anatomske klasifikacije, koje opisuju opseg disekcije, Svenssonova klasifikacija opisuje samu leziju zida aorte te razlikuje pet klasa disekcije. Klasa 1 ili klasična disekcija s pravim i lažnim lumenom opisana je ranije (8). Klasa 2 ili intramuralni hematoma definirana je kao hematoma unutar medije aorte koji nastaje rupturom vasa vasorum, bez vidljivog rascjepa intime. Sekundarni rascjep intime aorte i progresija do klasične disekcije javlja se u 28 % do 47 % slučajeva (4). Klasu 3 ili leziju intime bez hematoma karakterizira rascjep intime aorte bez odvajanja slojeva stijenke. Neprepoznavanje i kasna dijagnoza ovog stanja može dovesti do progresije disekcije i pojave komplikacija (9). Klasu 4 ili penetrirajući aterosklerotski ulkus karakterizira prodiranje ulcerirajuće aterosklerotske lezije kroz elastičnu laminu intime aorte u mediju te nastanak hematoma unutar medije. Penetrirajući ulkus može uzrokovati disekciju, aneurizmu ili rupturu aorte (10). U klasu 5 ubrajaju se disekcije aorte nastale ijtrogeno ili traumom (8). Slika 2 prikazuje opisanu Svenssonovu klasifikaciju.

Prema etiologiji, disekcija aorte može se podijeliti na degenerativnu, genetski posredovanu i traumatsku. Genetski posredovana disekcija aorte javlja se kao dio Marfanovog sindroma, Loeys-Dietzovog sindroma, Ehlers-Danlosovog sindroma i Turnerovog sindroma ili kao obiteljska aneurizma i disekcija torakalne aorte te uz bikuspidnu aortnu valvulu. Traumatska disekcija povezana je s tupom traumom prsišta ili uzrokovana ijtrogeno tijekom zahvata na aorti (11).



Slika 1. DeBakeyjeva i Stanfordska klasifikacija disekcije aorte. Prema: Pepper (12).



Slika 2. Svenssonova klasifikacija disekcije aorte. Prema: Svensson i sur. (9).

## 2.2. Epidemiologija i rizični čimbenici

Studije pokazuju stopu incidencije akutne disekcije aorte između 2,6 i 3,5 slučajeva na 100 000 osoba-godina (4). Prema Međunarodnom registru za akutnu disekciju aorte (IRAD), dvije trećine bolesnika s akutnom disekcijom aorte su muškarci, prosječne dobi od 63 godine. Žene kojima je dijagnosticirana disekcija prosječno imaju 67 godina. Od ukupnog broja bolesnika, stariji od 70 godina čine trećinu te u manjem broju slučajeva razviju tipičnu kliničku sliku. Ovisno o tipu disekcije aorte prema Stanfordskoj klasifikaciji, 67 % bolesnika ima tip A, a ostalih 33 % tip B. Dijagnoza se u žena postavlja kasnije, što se može povezati s drugačijom kliničkom slikom. Mortalitet nakon kirurškog liječenja bolesnika s disekcijom aorte tipa A u žena je 32 %, a u muškaraca 22 %, uz iste uvjete. U starijih od 70 godina mortalitet nakon kirurškog liječenja disekcije tipa A iznosi 31 %, a u mlađih od 70 godina 21 % (13).

Nastanak disekcije aorte može se povezati s djelovanjem nekih čimbenika. Sva stanja koja uzrokuju slabljenje stijenke aorte predstavljaju određeni rizik za nastanak disekcije (5). Najznačajniji čimbenik rizika je arterijska hipertenzija, koju prema IRAD-u ima 76,6 % bolesnika s akutnom disekcijom aorte. Aterosklerozu ima 27 %

bolesnika te je ona drugi čimbenik rizika po učestalosti. Aneurizmu aorte koja je dijagnosticirana ranije ima 16 % bolesnika s disekcijom aorte. Operaciju srca u anamnezi ima 16 % bolesnika. Bolesnici s disekcijom aorte mlađi od 40 godina imaju arterijsku hipertenziju u 34 %, a aterosklerozu u 1 % slučajeva (13). U mlađih bolesnika češći uzrok nastanka disekcije su genetska stanja. Marfanov sindrom ima 50 % bolesnika mlađih od 40 godina i 2 % starijih od 40 godina. Bikuspidna aortna valvula kao čimbenik rizika također je povezana s dobi. U bolesnika mlađih od 40 godina prisutna je u 9 %, a u starijih od 40 godina u 1 % slučajeva (14). Terapijski postupak kao čimbenik rizika ima 5 % bolesnika s disekcijom aorte, a većina njih ima tip A prema Stanfordskoj klasifikaciji. U većine bolesnika s iatrogeno uzrokovanom disekcijom tipa A uzrok je kirurški zahvat na srcu, a u onih s tipom B kateterizacija srca. Bolesnici s iatrogeno uzrokovanom disekcijom aorte su stariji te u većem postotku imaju dijabetes i arterijsku hipertenziju u usporedbi s onima u kojih se dogodila spontana disekcija (15).

### 2.3. Klinička slika

Klinička slika akutne disekcije aorte raznolika je i preklapa se s brojnim drugim dijagnozama (4). Najčešći simptom, koji se javlja u više od 90 % bolesnika, su jaki i naglo nastali bolovi. Bolove u prsima osjeća 85 % bolesnika s disekcijom tipa A i 67 % s tipom B, dok bolove u leđima osjeća 70 % bolesnika s tipom B i 43 % s tipom A. Povišen krvni tlak, sinkopa i deficit pulsa javljaju se u većem postotku u bolesnika s disekcijom tipa A u usporedbi s onima koji imaju disekciju tipa B. Povišen krvni tlak u trenutku postavljanja dijagnoze ima 66 % bolesnika s tipom A i 28 % s tipom B. Sinkopu ima 19 % bolesnika s tipom A i 3 % s tipom B. Deficit pulsa ima 31 % bolesnika s tipom A i 19 % s tipom B (16). U bolesnika s disekcijom tipa A prisutan je šum aortne insuficijencije u 40 %, hipotenzija u više od 25 % te kongestivno zatajenje srca u 6 % slučajeva. U 4,6 % bolesnika s disekcijom aorte vodeći simptom su bolovi u trbuhu. U njih je zabilježen veći mortalitet u odnosu na bolesnike koji imaju tipičnu kliničku sliku. Mogući razlog tomu je odgođeno postavljanje dijagnoze ili malperfuzija ogranaka abdominalne aorte. Bolesnici koji nemaju bolove, njih 6,3 %, češće imaju sinkopu, zatajenje srca i moždani udar te imaju veći mortalitet (13).

Određene skupine bolesnika pokazuju neke specifičnosti u kliničkoj slici. Stariji od 70 godina rjeđe pokazuju tipične simptome i znakove bolesti, poput naglo nastalih bolova u prsima ili leđima, šuma aortne insuficijencije te deficita pulsa. U žena je češće prisutan promijenjen mentalni status, a rjeđe deficit pulsa. Bolesnici mlađi od 40 godina ne pokazuju razlike u simptomima i znakovima u odnosu na ostale bolesnike (4).

## 2.4. Dijagnostika

Akutna disekcija aorte, stanje s relativno niskom incidencijom i mnogim diferencijalnim dijagnozama, može biti dijagnosticirana prekasno. Dijagnoza postavljena u što kraćem vremenskom periodu od početka simptoma ključna je za uspješno liječenje. U neliječenih bolesnika mortalitet raste 1 % do 2 % po satu (13).

Prema jednoj studiji, definirani su kriteriji za brzu procjenu i klasifikaciju bolesnika prema riziku postojanja akutne disekcije aorte. Kriteriji uključuju akutne bolove u prsima i / ili leđima, deficit pulsa i / ili razliku u krvnom tlaku na rukama te proširenu aortu i / ili medijastinum na rentgenu srca i pluća. Opisani kriteriji omogućuju identifikaciju disekcije aorte u 96 % slučajeva (17).

Druga studija koristi ocjenu rizika za akutnu disekciju aorte (AAD-RS). Postoje tri kategorije visokog rizika. Stanja visokog rizika uključuju Marfanov sindrom, bolest aorte u obiteljskoj anamnezi, bolest aortne valvule, nedavni zahvat na aorti i aneurizmu torakalne aorte. Bolovi visokog rizika su bolovi u prsima, leđima ili abdomenu koji su naglo nastali, jakog su intenziteta i razdirući su. Fizikalni znakovi visokog rizika uključuju deficit pulsa, razliku u krvnom tlaku, fokalni neurološki deficit uz bol, šum aortne insuficijencije uz bol te hipotenziju ili stanje šoka. Ako ne postoji niti jedan od navedenih rizika, bolesnik ima AAD-RS 0. Bolesnik ima AAD-RS 1 ako je prisutan barem jedan rizik u jednoj od tri kategorije. Ako postoji barem jedan rizik u dvije ili tri kategorije, bolesnik ima AAD-RS 2 ili 3. Ocjenu rizika 0 ima 4,3 %, ocjenu 1 36,5 %, a ocjenu 2 ili 3 59,2 % ispitanih bolesnika (18).

Elektrokardiogram, koji se snima u svakog bolesnika s bolovima u prsima, pokazuje patološki nalaz u 30 % bolesnika s akutnom disekcijom aorte. Uzrok takvom nalazu su hipertenzivne promjene srca, kompresija mjesta izlaska koronarnih arterija iz aorte ili koronarna bolest srca. U bolesnika s disekcijom tipa A elektrokardiogram pokazuje nespecifične promjene ST-spojnice i T-vala u 42 %, ishemične promjene u 15 % i sliku akutnog infarkta miokarda u 5 % slučajeva. Sve navedeno razlog je prekasnog dijagnosticiranja disekcije aorte (13).

Rentgen srca i pluća, koji je također standardna dijagnostička metoda u slučaju bolova u prsima, u više od 20 % bolesnika s disekcijom aorte tipa A ne pokazuje tipične znakove. Uredan nalaz, bez proširene aorte ili medijastinuma, češći je u bolesnika s nedilatiranom aortom. Rentgenska snimka može prikazati i pleuralni izljev, koji je vidljiv u bolesnika s duljim trajanjem simptoma (13).

Slikovne metode ključne su za potvrdu dijagnoze, opis lokalizacije i opsega lezije te vizualizaciju mogućih krvarenja u šupljine. Dobivene informacije omogućuju

klasifikaciju disekcije i donošenje odluke o načinu liječenja. Transtorakalna ehokardiografija najvažnija je metoda u otkrivanju srčanih komplikacija disekcije. Metoda vizualizira proksimalni dio aorte i korisna je u dijagnosticiranju disekcije tipa A u bolesnika u stanju šoka. Transezofagealna ehokardiografija omogućuje vizualizaciju cijele torakalne aorte, rascjepa intime te pravog i lažnog lumena. Pomoću ove metode mogu se dijagnosticirati i intramuralni hematomi te penetrirajući aterosklerotski ulkus. Kompjutorizirana tomografija prikazuje jasnu sliku aorte te se pomoću nje potvrđuje dijagnoza disekcije. Metoda prikazuje zahvaćenost visceralnih arterija, ali ne omogućuje procjenu aortne insuficijencije i zahvaćenost koronarnih arterija. Magnetska rezonanca je najpreciznija slikovna metoda za dijagnostiku disekcije aorte, no primjenjuje se u malom broju bolesnika zbog nedostupnosti i kontraindikacija. Aortografija, kao prva pouzdana metoda za dijagnostiku disekcije, prije je bila standard, a danas se rijetko koristi (4). Prema IRAD-u, početna dijagnostična metoda u 69 % bolesnika je kompjutorizirana tomografija, u 25 % ehokardiografija, u 4 % magnetska rezonanca, a u 2 % do 3 % aortografija (13).

Analiza seruma kao metoda dijagnostike akutne disekcije aorte sve se više istražuje. Jedna studija prikazuje cirkulirajući teški lanac miozina glatkog mišića kao mogući marker u detekciji disekcije aorte. Disekcija uzrokuje oštećenje stanica glatkog mišića medije te se proteini otpuštaju u cirkulaciju i mogu se mjeriti (19). Drugi mogući marker disekcije aorte je D-dimer, čija koncentracija u krvi raste i pomoću kojeg se može isključiti postojanje te dijagnoze (20).

## 2.5. Diferencijalna dijagnoza

Naglo nastali, jaki i razdirući bolovi u prsima, leđima ili abdomenu upućuju na disekciju aorte, ali mnoga se druga stanja prezentiraju na isti način. Bolovi u prsima javljaju se u bolesnika s infarktom miokarda, plućnom embolijom, spontanom pneumotoraksom i rupturom jednjaka. Bolove u leđima imaju bolesnici s renalnim kolikama, muskuloskeletnim bolovima i hernijacijom intervertebralnog diska. Bolovi u abdomenu javljaju se u bolesnika s renalnim kolikama, bilijarnim kolikama, opstrukcijom ili perforacijom crijeva i mezenterijalnom ishemijom. Deficit pulsa i fokalni neurološki deficit, fizikalni znakovi u bolesnika s disekcijom aorte, također mogu biti prisutni i u drugim stanjima. Deficit pulsa nastaje u slučaju embolije i okluzije arterije, a fokalni neurološki deficit u slučaju ishemijskog moždanog udara i cauda equina sindroma. Najčešći razlog prekasno dijagnosticirane disekcije aorte je pogrešna radna dijagnoza akutnog koronarnog sindroma (21).

## 2.6. Liječenje

Na početku liječenja ključno je smanjiti opterećenje aorte i širenje disekcije, snižavanjem krvnog tlaka i pulsa te kontrolom bolova. Kontrola krvnog tlaka i pulsa postiže se primjenom  $\beta$ -blokatora. Ciljna vrijednost sistoličkog krvnog tlaka je između 100 i 120 mmHg, a pulsa do 60 otkucaja u minuti. Uz ove vrijednosti, u većine bolesnika očuvana je odgovarajuća perfuzija vitalnih organa. Ako je povišen krvni tlak prisutan i nakon primjene  $\beta$ -blokatora, dodatna terapija je natrijev nitroprusid. Za kontrolu bolova koristi se morfin sulfat. Osim ublažavanja samog simptoma, bitno je smanjiti bolove zbog njihovog utjecaja na tlak i puls (4).

Ukupni mortalitet u bolesnika s akutnom disekcijom aorte iznosi 27,4 %. Mortalitet najviše ovisi o tipu disekcije prema Stanfordskoj klasifikaciji i načinu liječenja, koje može biti kirurško, endovaskularno i medikamentno. U današnje vrijeme se 90 % bolesnika s disekcijom tipa A liječi kirurški. U bolesnika s disekcijom tipa A ukupni bolnički mortalitet iznosi 22 %, a mortalitet nakon kirurškog liječenja 18 %. Vrijeme od postavljanja dijagnoze do operacije je prosječno 4,3 sata. U bolesnika koji su ranije imali operaciju srca ili nemaju tipične simptome to vrijeme je dulje (13). Kirurška tehnika uključuje eksciziju intime, obliteraciju ulaza u lažni lumen te rekonstrukciju aorte pomoću grafta. Dodatne tehnike potrebne u nekih bolesnika su reimplantacija koronarnih arterija i popravak aortne valvule. Cirkulatorni arest tijekom duboke sistemske hipotermije i retrogradna perfuzija mozga koriste se tijekom zahvata na luku aorte te povećavaju stopu preživljenja. Mortalitet u bolesnika s disekcijom tipa A nakon medikamentnog liječenja iznosi 50 %. Razlozi zbog kojih se bolesnik ne liječi kirurški su komorbiditeti, starija životna dob i ne pristajanje na operaciju (4).

Bolesnici s disekcijom tipa B u 57 % slučajeva se liječe medikamentno, u 31 % endovaskularnim zahvatima, a u 8 % kirurški. U novije vrijeme koristi se i kombinacija kirurškog i endovaskularnog zahvata kao način liječenja. Ukupni bolnički mortalitet iznosi 13 %. Mortalitet nakon kirurškog liječenja iznosi 30 %, a čimbenici koji utječu na njega su starija životna dob i stanje šoka ili hipertenzija prije zahvata. Nakon medikamentnog liječenja mortalitet iznosi 10 %, a nakon endovaskularnog 10,6 %. Endovaskularni zahvati sve više zamjenjuju kirurške u liječenju komplikacija, koje se javljaju u trećine bolesnika s disekcijom tipa B. Komplikacije su malperfuzijski sindrom, ruptura aorte, širenje disekcije i hemodinamska nestabilnost (13). Medikamentno liječenje primjenjuje se nakon stabilizacije bolesnika, postignute ranije opisanim početnim liječenjem. Ono uključuje primjenu  $\beta$ -blokatora i antihipertenziva uz praćenje bolesnika svakih 6 mjeseci (4).

## 2.7. Komplikacije

Bolesnici s akutnom disekcijom aorte mogu razviti brojne komplikacije, a najčešće su hipotenzija, šok, tamponada srca, periaortni hematom i ishemija organa (13).

Hipotenzija se javlja u 29 % bolesnika i češća je u bolesnika s disekcijom tipa A te u starijoj životnoj dobi. Hipotenzivni bolesnici češće imaju sinkopu, deficit pulsa, neurološki deficit, promijenjen mentalni status, ishemiju miokarda, aortnu insuficijenciju, pleuralni izljev, prošireni medijastinum i periaortni hematom (22).

Stanjem šoka prezentira se 15,1 % bolesnika s disekcijom tipa A, češće bolesnici s arterijskom hipertenzijom, dijabetesom i aterosklerozom. Bolesnici s ovom komplikacijom češće imaju migrirajuće bolove u prsima, sinkopu, deficit pulsa, neurološki deficit, promjene u elektrokardiogramu, prošireni medijastinum, perikardijalni izljev, ishemiju miokarda, mezenterijalnu ishemiju i tamponadu srca (23).

Tamponada srca javlja se u 18,7 % bolesnika s disekcijom tipa A. Češća je u muškaraca i onih s dijabetesom, a rjeđa u bolesnika s operacijom srca u anamnezi. Bolesnici koji razviju tamponadu srca češće imaju sinkopu, promijenjeno stanje svijesti, prošireni medijastinum, periaortni hematom i akutno bubrežno zatajenje (24).

Periaortni hematom razvije 23,4 % bolesnika s disekcijom aorte, češće bolesnici s disekcijom tipa A, arterijskom hipertenzijom i aterosklerozom te žene. Bolesnici s ovom komplikacijom češće imaju razdiruće ili žareće bolove, hipotenziju, tamponadu srca, promijenjeno stanje svijesti, prošireni medijastinum i pleuralni izljev (25).

Ishemija organa ili ekstremiteta može nastati zbog okluzije pravog lumena, širenja disekcije na ogranke aorte ili hipotenzije (13). Bubrežnu insuficijenciju ima 18,1 % bolesnika s disekcijom aorte. Bolesnici s disekcijom tipa A i ovom komplikacijom češće imaju promijenjeno stanje svijesti, deficit pulsa, neurološki deficit, mezenterijalnu ishemiju i ishemiju noge. Bolesnici s disekcijom tipa B uz nju češće imaju mezenterijalnu ishemiju, hipotenziju i ishemiju noge (26). Mezenterijalna ishemija javlja se u 3,8 % bolesnika s disekcijom tipa A, češće u starijoj životnoj dobi i u bolesnika s bolovima u abdomenu i nogama. Bolesnici češće imaju promijenjeno stanje svijesti, akutno bubrežno zatajenje, ishemiju noge i deficit pulsa (27). Bolesnici s disekcijom tipa B imaju ovu komplikaciju u 7,1 % slučajeva (28). Ishemiju noge razvije 5,7 % bolesnika s disekcijom tipa B, a ti bolesnici češće imaju bolove u nogama, deficit pulsa, moždani udar, neurološki deficit, infarkt miokarda, mezenterijalnu ishemiju i akutno bubrežno zatajenje (29). Moždani udar ima 6 % bolesnika s disekcijom tipa A, češće bolesnici u starijoj životnoj dobi te s arterijskom hipertenzijom i aterosklerozom. Ovi bolesnici češće imaju sinkopu, deficit pulsa, hipotenziju i tamponadu srca (30).



# 3

## Upalni pokazatelji

---

Upala je odgovor organizma na neki podražaj, kao što je infekcija, ozljeda ili malfunkcija tkiva. Ona je ključna za održavanje homeostaze tijekom brojnih fizioloških i patoloških procesa koji se odvijaju u organizmu. Upalni odgovor uključuje dolazak krvnih stanica i krvne plazme na mjesto podražaja (31). U ovom diplomskom radu analizira se utjecaj broja leukocita, broja trombocita, koncentracije C-reaktivnog proteina, koncentracije D-dimera i koncentracije fibrinogena u krvi u bolesnika s disekcijom aorte tipa A na mortalitet. Svaki od navedenih upalnih pokazatelja opisan je u nastavku.

### 3.1. Leukociti

Leukociti ili bijele krvne stanice imaju ključnu ulogu u reakciji imunološkog sustava na neki podražaj. Mogu migrirati iz krvi u tkivo te se ameboidno kretati unutar tkiva, a kemijske tvari ih usmjeravaju prema oštećenom tkivu, patogenu ili drugim leukocitima. Dijele se u dvije velike skupine, granulocite i agranulocite. Obje vrste stanica sadrže sekretorne vezikule i lizosome, no oni su vidljivi svjetlosnim mikroskopom samo u granulocitima. U granulocite se ubrajaju neutrofil, bazofil i eozinofil. Neutrofil čine 50 % do 70 % cirkulirajućih leukocita. Njihova glavna uloga je fagocitoza patogena. Uz to izlučuju prostaglandine, koji povećavaju propusnost kapilara i time omogućuju dolazak tvari iz krvi u oštećeno područje. Eozinofil također mogu fagocitirati patogene, a njihov glavni način obrane od višestaničnih patogena je oslobađanje toksina. Njihov broj povećava se i tijekom alergijske reakcije. Bazofil izlučuju histamin i heparin na mjestu podražaja te time osiguravaju protok krvi do njega. U agranulocite ubrajaju se monociti i limfociti. Monociti nakon odlaska u tkiva postaju tkivni makrofagi. Ključna uloga im je fagocitoza, a izlučuju i tvari koje privlače ostale leukocite. Limfociti čine 20 % do 30 % cirkulirajućih leukocita i omogućuju specifičan imunološki

odgovor. Prema načinu djelovanja dijele se na T-limfocite, B-limfocite i NK-stanice. Citotoksični T-limfociti dolaze na mjesto podražaja i uništavaju stanice. Pomoćnički T-limfociti aktiviraju B-limfocite. Regulatorni T-limfociti kontroliraju imunološki odgovor. B-limfociti, nakon preoblikovanja u plazma stanice, izlučuju protutijela koja slobodno cirkuliraju. NK-stanice prepoznaju strane antigene na površini stanica te tako uništavaju tumorske stanice i stanice zaražene virusom. Limfociti nastaju u limfnom tkivu iz limfoidne matične stanice, koja dolazi iz koštane srži. Svi ostali leukociti razvijaju se u koštanoj srži iz mijeloidne matične stanice (32).

### 3.2. Trombociti

Trombociti ili krvne pločice su dijelovi citoplazme megakariocita. Njihov životni vijek u cirkulaciji je 7 do 10 dana, a njihovo stvaranje regulira trombopoetin. Imaju ključnu ulogu u hemostazi. Kada nastane oštećenje endotela, kolagen koji je tada izložen cirkulaciji spaja se s glikoproteinskim receptorom na membrani trombocita preko von Willebrandovog faktora ili direktno. Spajanje kolagena s glikoproteinskim receptorima uzrokuje aktivaciju trombocita i oslobađanje brojnih tvari. Nakon toga slijedi agregacija trombocita, aktivacijom određenih glikoproteinskih receptora i njihovim međusobnim spajanjem pomoću fibrinogena ili von Willebrandovog faktora. Time je omogućen nastanak tromba i zatvaranje oštećene stijenke krvne žile. Trombociti imaju ulogu i u upalnom odgovoru. Izlučuju brojne proupalne tvari, olakšavaju adheziju leukocita na endotel te utječu na funkciju T-limfocita i aktivaciju komplementa. Trombociti ne mogu sintetizirati puno proteina, ali sadrže guste granule, lizosome i  $\alpha$ -granule u kojima se nalaze tvari iz megakariocita. Guste granule sadrže molekule koje pojačavaju odgovor trombocita, lizosomi proteine koji imaju baktericidan učinak, a  $\alpha$ -granule proteine koji imaju ulogu u hemostazi i upali (33).

### 3.3. D-dimer

D-dimer je marker koagulacije i fibrinolize. Produkt je razgradnje fibrina, a nastaje djelovanjem trombina, aktiviranog faktora XIII i plazmina. Trombin odvaja dio molekule fibrinogena te nastaju monomeri fibrina koji se spontano polimeriziraju. Aktivirani faktor XIII zatim učvršćuje nastalu strukturu. Na kraju procesa aktivacijom plazminogena nastaje plazmin, koji cijepa mrežu fibrina na topljive komplekse, iz kojih se daljnjim djelovanjem plazmina oslobađa D-dimer. Mjerenje koncentracije D-dimera najčešće se koristi u dijagnostici duboke venske tromboze i plućne embolije. Test je

osjetljiv, ali nije specifičan. Koncentracija D-dimera može biti povišena u starijoj životnoj dobi, nakon operacije ili traume, u trudnoći i puerperiju, tijekom maligne bolesti, kronične upale, infekcije, bolesti jetre i bolesti bubrega (34).

### 3.4. C-reaktivni protein

C-reaktivni protein (CRP) je protein akutne faze, a njegova razina u krvi povećava se tijekom upale, infekcije ili ozljede. Sintetizira se primarno u jetri na poticaj proupalnih citokina, posebno interleukina-6. Mogu ga proizvoditi i stanice glatkih mišića, makrofagi, endotelne stanice, limfociti te adipociti. Nakon prestanka podražaja, koncentracija u krvi pada tijekom 18 do 20 sati. Normalna koncentracija CRP-a u krvi prosječno iznosi 0,8 mg/L. Na koncentraciju utječu dob, spol, pušenje, tjelesna masa, koncentracija lipida u krvi i krvni tlak. CRP nije samo marker upale, već ima nekoliko uloga u samom upalnom procesu. Nativni CRP, koji je sintetiziran u jetri, može se na mjestu podražaja razdvojiti na pet monomera. Nativni CRP aktivira klasični put komplementa i time omogućuje opsonizaciju patogena i olakšanu fagocitozu. Potiče proizvodnju proapoptotskih citokina te tako regulira apoptozu. Može smanjiti proizvodnju dušikova oksida putem inhibicije njegove sintaze. Monomerni CRP vezanjem za receptor na leukocitima potiče otpuštanje proupalnih citokina, a djelovanjem na sintazu povećava proizvodnju dušikova oksida. Može odgoditi apoptozu te sudjeluje u kemotaksiji i dolasku leukocita na mjesto gdje su potrebni (35).

### 3.5. Fibrinogen

Fibrinogen je glikoprotein i reaktant akutne faze. Sintetizira se u jetri i njegova koncentracija u krvi raste tijekom ozljede tkiva, upale ili infekcije. Fibrinogen ima više uloga u procesu hemostaze. Aktivacijom koagulacijskih faktora i djelovanjem plazmina, iz njega nastaje fibrin. Sudjeluje i u stvaranju trombocitnog čepa, vežući se za receptore trombocita i omogućujući njihovu agregaciju. Poznata je i važnost fibrinogena u upalnom odgovoru. Fibrinogen ostvaruje svoje djelovanje vezanjem za brojne stanice, pomoću posebnih receptora koji nisu uključeni u proces koagulacije. Utječe na otpuštanje citokina, aktivaciju makrofaga, migraciju monocita iz krvi u tkivo, propusnost i širenje krvnih žila interakcijom s endotelnim stanicama, regulaciju krvnog tlaka aktivacijom monocita te aktivaciju mikroglije (36).

# 4

## Materijali i metode

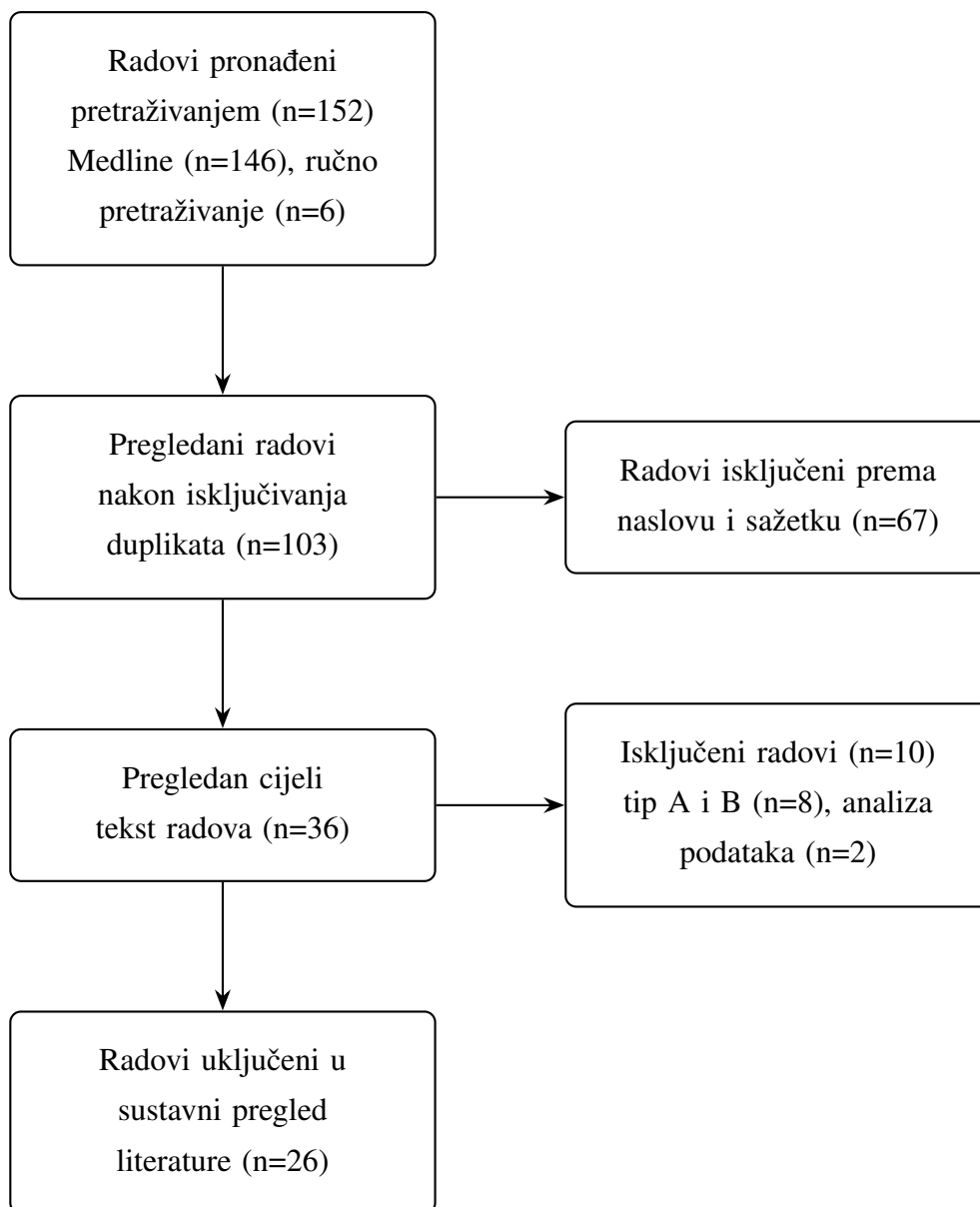
---

Za ovaj sustavni pregled literature korištena je baza podataka Medline. Pretraženi su radovi koji su objavljeni prije svibnja 2020. godine, bez upotrebe filtera vrste rada, godine objavljivanja ili jezika. Korišteno je pretraživanje pomoću ključnih riječi koje se nalaze u naslovu ili sažetku rada te ručno pretraživanje. Ključne riječi za pretraživanje bile su: *white blood cell, WBC, leukocyte, platelet, thrombocyte, D-dimer, C-reactive protein, CRP, fibrinogen, aortic dissection* i *mortality*.

Radovi uključeni u sustavni pregled literature sadrže podatke o bolesnicima s akutnom disekcijom aorte tipa A. Podatci iz radova prikazani su u tablicama 1 do 5 te uključuju prvog autora rada, godinu objavljivanja, državu u kojoj je napravljena analiza, prosječnu dob bolesnika, postotak muškaraca (M), postotak bolesnika s arterijskom hipertenzijom (HTN) i dijabetesom (DM) u anamnezi te bolnički mortalitet. Većina uključenih radova sadrži podatke o broju leukocita, broju trombocita, koncentraciji D-dimera, koncentraciji CRP-a ili koncentraciji fibrinogena mjerenih pri prijemu u preživjelih bolesnika i onih koji su preminuli u bolnici. Neki od tih radova sadrže i univarijatnu analizu i / ili multivarijatnu regresijsku analizu kojom je analiziran utjecaj pojedinog upalnog pokazatelja na bolnički mortalitet. Radovi koji nemaju podatke o laboratorijskim nalazima pri prijemu i usporedbu istih kod preživjelih i preminulih bolesnika sadrže samo univarijatnu analizu i / ili multivarijatnu regresijsku analizu.

Dijagram toka koji opisuje slijed pretraživanja radova po koracima prikazan je na slici 3. Pretraživanjem pomoću ključnih riječi pronađeno je 146, a ručnim pretraživanjem šest radova. Nakon isključivanja radova koji su pretraživanjem po ključnim riječima pronađeni više puta, isključeno je 67 radova prema naslovu i sažetku. Iz naslova radova koji su isključeni na ovaj način jasno je, na primjer, kako se u radu analiziraju bolesnici s disekcijom aorte tipa B. Ostali radovi pregledani su cijeli i u tom koraku isključeno je deset radova. Od njih je osam radova isključeno zbog analize bolesnika

s disekcijom aorte tipa A i B zajedno, a dva rada nisu imala prikazane i analizirane podatke na način kao ostali radovi koji su uključeni. Na kraju je u konačnu analizu i sustavni pregled literature uključeno 26 radova. Neki uključeni radovi analiziraju utjecaj više upalnih pokazatelja na mortalitet kod bolesnika s disekcijom aorte tipa A, a neki sadrže podatke o samo jednom pokazatelju. Utjecaj broja leukocita na mortalitet analizira 21 rad, broja trombocita 17 radova, koncentracije D-dimera 16 radova, koncentracije CRP-a 13 radova, a koncentracije fibrinogena tri rada.



Slika 3. Dijagram toka za sustavni pregled literature.

# 5

## Rezultati

---

Radovi uključeni u sustavni pregled literature, njih 26, prikazani su u pet odvojenih tablica prema upalnom pokazatelju kojeg analiziraju. Tri rada su prospektivna (37–39), dok jedan rad dio bolesnika analizira prospektivno, a dio retrospektivno (40). Ostala 22 rada su retrospektivna. Svi radovi uključuju bolesnike s potvrđenom disekcijom aorte tipa A, a upalni pokazatelji izmjereni su pri prijemu bolesnika u bolnicu. Izmjerenе vrijednosti pojedinog upalnog pokazatelja u krvi bolesnika koji su preživjeli i koji su preminuli u bolnici prikazane su u tablicama kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija ili kao medijan (interkvartilni raspon). Univarijatna analiza i multivarijatna regresijska analiza utjecaja vrijednosti upalnog pokazatelja u krvi bolesnika na bolnički mortalitet prikazane su u tablicama kao omjer izgleda (OR) ili kao omjer rizika (HR), uz interval pouzdanosti. U nekim radovima, u univarijatnoj i multivarijatnoj analizi, analizirane su vrijednosti kontinuiranih varijabli, a u nekim radovima vrijednosti kategoričkih varijabli koje su definirane prema određenoj graničnoj vrijednosti.

Tablica 1 sadrži radove u kojima je opisan i analiziran utjecaj broja leukocita u krvi na bolnički mortalitet. Ukupan broj bolesnika u istima je 4757, prosječna dob bolesnika 53,27 godina, postotak muškaraca 71,72 %, postotak bolesnika s arterijskom hipertenzijom 71,90 %, a postotak bolesnika s dijabetesom 9,14 %. Podatci o broju leukocita u krvi u preživjelih i preminulih bolesnika prikazani su kao aritmetička sredina u 13 radova (41–53), a kao medijan u pet radova (54–58). Univarijatna analiza provedena je u deset radova, u njih pet (42, 49, 56, 57, 59) prikazana je kao OR, a kao HR u ostalih pet radova (37, 48, 54, 58, 60). U univarijatnoj analizi analizirane su vrijednosti kontinuiranih varijabli u osam radova (37, 42, 49, 54, 56–59), a u dva rada (48, 60) vrijednosti kategoričkih varijabli. Multivarijatna regresijska analiza provedena je u 11 radova, u njih sedam (41, 46, 49, 53, 55, 56, 59) prikazana je kao OR, a u njih četiri (37, 42, 48, 60) kao HR. U multivarijatnoj regresijskoj analizi analizirane

su vrijednosti kontinuiranih varijabli u osam radova (37, 42, 46, 49, 53, 55, 56, 59), a vrijednosti kategoričkih varijabli u tri rada (41, 48, 60). U 17 radova (41–54, 56–58) broj leukocita u preminulih bolesnika veći je od broja leukocita u preživjelih bolesnika.

U tablici 2 prikazani su radovi koji sadrže podatke o utjecaju broja trombocita u krvi na bolnički mortalitet. Ukupan broj bolesnika u tim radovima je 4310, prosječna dob bolesnika 53,92 godine, postotak muškaraca 69,96 %, postotak bolesnika s arterijskom hipertenzijom u anamnezi 72,20 %, a postotak bolesnika s dijabetesom u anamnezi 7,06 %. Podatci o broju trombocita u krvi u preživjelih i preminulih bolesnika prikazani su kao aritmetička sredina u devet radova (39, 42, 45–47, 50, 51, 53, 56), a kao medijan u pet radova (52, 54, 55, 57, 61). Univarijatna analiza provedena je u osam radova, u njih dva (38, 57) prikazana je kao OR, a u šest radova (37, 50, 52, 54, 58, 61) kao HR. U univarijatnoj analizi analizirane su vrijednosti kontinuiranih varijabli u svih osam radova (37, 38, 50, 52, 54, 57, 58, 61). Multivarijatna regresijska analiza provedena je u sedam radova, u njih dva (38, 53) prikazana je kao OR, a u njih pet (39, 50, 52, 58, 61) kao HR. U multivarijatnoj regresijskoj analizi analizirane su vrijednosti kontinuiranih varijabli u šest radova (38, 50, 52, 53, 58, 61), a u jednom radu (39) vrijednosti kategoričkih varijabli. U 12 radova (39, 42, 47, 50–57, 61) broj trombocita manji je u preminulih bolesnika, nego u preživjelih bolesnika.

Tablica 3 sadrži podatke iz radova koji analiziraju utjecaj koncentracije D-dimera u krvi na bolnički mortalitet. Ukupan broj bolesnika u istima je 3897, prosječna dob bolesnika 54,40 godina, postotak muškaraca 69,30 %, postotak bolesnika s arterijskom hipertenzijom 71,75 %, a postotak bolesnika s dijabetesom 9,12 %. Podatci o koncentraciji D-dimera u krvi u preživjelih i preminulih bolesnika prikazani su kao aritmetička sredina u pet radova (39, 42, 49–51), a kao medijan u osam radova (40, 44, 45, 53, 54, 57, 58, 61). Univarijatna analiza provedena je u devet radova, u njih četiri (38, 42, 49, 57) prikazana je kao OR, a u pet radova (37, 50, 54, 58, 61) kao HR. U univarijatnoj analizi analizirane su vrijednosti kontinuiranih varijabli u svih devet radova (37, 38, 42, 49, 50, 54, 57, 58, 61). Multivarijatna regresijska analiza provedena je u devet radova, u njih šest (38, 40, 49, 53, 57, 62) prikazana je kao OR, a u njih tri (42, 50, 61) kao HR. U multivarijatnoj regresijskoj analizi analizirane su vrijednosti kontinuiranih varijabli u sedam radova (38, 40, 42, 49, 53, 57, 61), a vrijednosti kategoričkih varijabli u tri rada (50, 54, 62). U 13 radova (39, 40, 42, 44, 45, 49–51, 53, 54, 57, 58, 61) koncentracija D-dimera u preminulih bolesnika veća je od koncentracije D-dimera u preživjelih bolesnika.

Tablica 4 prikazuje radove koji sadrže podatke o utjecaju koncentracije CRP-a u krvi na bolnički mortalitet. Ukupan broj bolesnika u njima je 2398, prosječna dob

bolesnika 53,34 godina, postotak muškaraca 71,55 %, postotak bolesnika s arterijskom hipertenzijom u anamnezi 73,61 %, a postotak bolesnika s dijabetesom u anamnezi 10,23 %. Podatci o koncentraciji CRP-a u krvi u preživjelih i preminulih bolesnika prikazani su kao aritmetička sredina u pet radova (41–43, 49, 51), a kao medijan u šest radova (39, 44, 45, 50, 53, 54). Univarijatna analiza provedena je u šest radova, u njih četiri (38, 44, 45, 49) prikazana je kao OR, a u ostala dva rada (37, 54) kao HR. U univarijatnoj analizi analizirane su vrijednosti kontinuiranih varijabli u svih šest radova (37, 38, 44, 45, 49, 54). Multivarijatna regresijska analiza provedena je u šest radova (38, 41, 44, 45, 49, 53). U svih šest prikazana je kao OR. U multivarijatnoj regresijskoj analizi analizirane su vrijednosti kontinuiranih varijabli u pet radova (38, 44, 45, 49, 53), a u jednom radu (41) vrijednosti kategoričkih varijabli. U sedam radova (41, 43–45, 49, 51, 54) koncentracija CRP-a veća je u preminulih bolesnika, nego u preživjelih bolesnika.

U tablici 5 prikazani su radovi koji analiziraju utjecaj koncentracije fibrinogena u krvi na bolnički mortalitet. Ukupan broj bolesnika u tim radovima je 383, prosječna dob bolesnika 56,62 godina, postotak muškaraca 71,70 %, postotak bolesnika s arterijskom hipertenzijom 72,29 %, a postotak bolesnika s dijabetesom 6,49 %. Podatci o koncentraciji fibrinogena u krvi preživjelih i preminulih bolesnika prikazani su kao aritmetička sredina u jednom radu (45), a kao medijan u dva rada (56, 57). Univarijatna analiza provedena je u dva rada (56, 57). U oba je prikazana kao OR te su analizirane vrijednosti kontinuiranih varijabli. Multivarijatna regresijska analiza provedena je u jednom radu (56) i prikazana kao OR te su analizirane vrijednosti kontinuiranih varijabli. U dva rada (56, 57) koncentracija fibrinogena u preminulih bolesnika manja je od koncentracije fibrinogena u preživjelih bolesnika.



Tablica 1. Radovi o utjecaju broja leukocita u krvi na mortalitet.

| Autor, godina (referenca) | Država   | Broj ljudi (n) | Dob (god) | M (%) | HTN (%) | DM (%) | Leukociti ( $\times 10^9/L$ )<br>živi / umrli            | Bolnički mortalitet (%) | Univarijatna analiza / multivarijatna regresijska analiza |
|---------------------------|----------|----------------|-----------|-------|---------|--------|--|-------------------------|---|
| Wen, 2011. (41)           | Kina     | 36             | 52,93     | 83,33 | 77,78   | –      | 11,08 $\pm$ 3,24 /<br><b>18,07 <math>\pm</math> 5,94</b> | 13,89                   | – /<br><b>OR 1,387 (1,027-1,875)</b>                      |
| Zhang, 2016. (42)         | Kina     | 67             | 57,16     | 59,70 | 77,61   | 5,97   | 10,68 $\pm$ 4,64 /<br><b>13,99 <math>\pm</math> 4,92</b> | 38,81                   | OR 1,36 (1,15-1,61) /<br><b>HR 1,10 (1,01-1,21)</b>       |
| Liu, 2017. (43)           | Kina     | 251            | 49,02     | 78,49 | 64,94   | 3,98   | 10,82 $\pm$ 3,81 /<br><b>13,44 <math>\pm</math> 6,05</b> | 10,76                   | – /<br>–  |
| Zhou, 2016. (44)          | Kina     | 98             | 52,47     | 70,41 | 75,51   | 23,47  | 12,7 $\pm$ 4,8 /<br><b>14,2 <math>\pm</math> 5,5</b>     | 32,65                   | – /<br>–  |
| Huang, 2015. (54)         | Kina     | 212            | 48,53     | 75,94 | 66,51   | –      | 9,9 (7,1-12,5) /<br><b>12,1 (10,1-17,9)</b>              | 12,74                   | HR 1,16 (1,07-1,24) /<br>–                                |
| Vrsalović, 2015. (45)     | Hrvatska | 54             | 68,67     | 62,96 | 92,59   | 9,26   | 11,8 $\pm$ 4,2 /<br><b>13,2 <math>\pm</math> 5,5</b>     | 44,44                   | – /<br>–  |
| Lin, 2019. (55)           | Kina     | 536            | 54,25     | 75,56 | 76,31   | 0,75   | 13,50 (9,39-14,10) /<br><b>12,96 (10,12-15,73)</b>       | 32,09                   | – /<br><b>OR 0,690 (0,527-0,903)</b>                      |
| Bedel, 2020. (46)         | Turska   | 96             | 63,72     | 81,25 | –       | –      | 11,7 $\pm$ 4,1 /<br><b>15,3 <math>\pm</math> 6,1</b>     | 17,71                   | – /<br><b>OR 2,221 (0,823-5,997)</b>                      |
| Liu, 2018. (56)           | Kina     | 143            | 50,91     | 72,03 | 67,83   | 6,99   | 14,30 (11,42-16,88) /<br><b>15,05 (12,93-19,70)</b>      | 22,38                   | OR 1,080 (0,984-1,185) /<br><b>OR 1,011 (0,728-1,403)</b> |
| Öz, 2017. (47)            | Turska   | 57             | 54,58     | 15,79 | 59,65   | 15,79  | 13,41 $\pm$ 3,50 /<br><b>17,53 <math>\pm</math> 5,18</b> | 26,32                   | – /<br>–  |
| Zhang, 2020. (57)         | Kina     | 186            | 50,29     | 80,11 | 56,45   | 3,23   | 13,2 (10,6-15,7) /<br><b>14,0 (10,9-16,9)</b>            | 21,51                   | OR 1,054 (0,978-1,135) /<br>–                             |
| Wen, 2019. (48)           | Kina     | 264            | 47,75     | 87,12 | 56,44   | –      | 11,64 $\pm$ 4,69 /<br><b>14,89 <math>\pm</math> 5,55</b> | 11,36                   | HR 2,2 (0,9-5,0) /<br><b>HR 1,1 (0,4-2,7)</b>             |
| Feng, 2017. (49)          | Kina     | 136            | 53,32     | 56,62 | 70,59   | 22,79  | 12,8 $\pm$ 4,0 /<br><b>14,7 <math>\pm</math> 4,8</b>     | 20,59                   | OR 1,98 (0,99-4,58) /<br><b>OR 1,19 (0,91-3,16)</b>       |
| Tian, 2014. (50)          | Kina     | 133            | 52,14     | 72,18 | 64,66   | 0      | 11,8 $\pm$ 4,5 /<br><b>13,1 <math>\pm</math> 3,5</b>     | 14,29                   | – /<br>–  |
| Fan, 2015. (37)           | Kina     | 570            | 46,82     | 75,26 | 64,04   | 3,33   | – /<br>–   | 10,70                   | HR 1,22 (1,16-1,27) /<br><b>HR 1,16 (1,08-1,24)</b>       |
| Kalkan, 2017. (59)        | Turska   | 184            | 52,99     | 72,83 | 65,22   | 22,83  | – /<br>–   | 20,65                   | OR 1,161 (1,072-1,257) /<br><b>OR 1,149 (1,052-1,254)</b> |
| Karakoyun, 2015. (51)     | Turska   | 35             | 55,91     | 80,00 | 88,57   | –      | 11,6 $\pm$ 3,95 /<br><b>15,18 <math>\pm</math> 3,97</b>  | 25,71                   | – /<br>–  |
| Lafçi, 2014. (52)         | Turska   | 104            | 55,27     | 73,08 | 94,23   | 12,50  | 12,9 $\pm$ 5,9 /<br><b>14,1 <math>\pm</math> 5,6</b>     | 31,73                   | – /<br>–  |
| Ma, 2020. (60)            | Kina     | 331            | 48,28     | 79,15 | 75,23   | 8,76   | – /<br>–   | 15,11                   | HR 1,105 (1,030-1,185) /<br><b>HR 3,104 (1,382-6,972)</b> |
| Yang, 2020. (53)          | Kina     | 520            | 50,10     | 77,50 | 68,27   | 2,88   | 11,83 $\pm$ 3,82 /<br><b>13,25 <math>\pm</math> 4,44</b> | 15,11                   | – /<br><b>OR 1,036 (0,958-1,122)</b>                      |
| Chen, 2020. (58)          | Kina     | 744            | 53,54     | 76,75 | 75,54   | 3,76   | 11,7 (9,4-14,3) /<br><b>12,8 (10,0-15,0)</b>             | 33,65                   | HR 1,02 (0,98-1,06) /<br>–                                |

Tablica 2. Radovi o utjecaju broja trombocita u krvi na mortalitet.

| Autor,<br>godina<br>(referenca) | Država   | Broj<br>ljudi<br>(n) | Dob<br>(god) | M<br>(%) | HTN<br>(%) | DM<br>(%) | Trombociti<br>( $\times 10^9/L$ )<br>Živi / umrli            | Bolnički<br>mortalitet<br>(%) | Univarijatna analiza /<br><b>multivarijatna</b><br><b>regresijska analiza</b> |
|---------------------------------|----------|----------------------|--------------|----------|------------|-----------|--|-------------------------------|---|
| Zhang,<br>2016. (42)            | Kina     | 67                   | 57,16        | 59,70    | 77,61      | 5,97      | 184,2 $\pm$ 93,4 /<br><b>180,2 <math>\pm</math> 73,2</b>     | 38,81                         | - /<br>-  |
| Huang,<br>2015. (54)            | Kina     | 212                  | 48,53        | 75,94    | 66,51      | -         | 179,0 (141,0-244,0) /<br><b>157,0 (111,5-220,0)</b>          | 12,74                         | HR 0,99 (0,99-1,000) /<br>-   |
| Vrsalović,<br>2015. (45)        | Hrvatska | 54                   | 68,67        | 62,96    | 92,59      | 9,26      | 191 $\pm$ 62 /<br><b>199 <math>\pm</math> 67</b>             | 44,44                         | - /<br>-  |
| Lin,<br>2019. (55)              | Kina     | 536                  | 54,25        | 75,56    | 76,31      | 0,75      | 168,0 (132,0-211,0) /<br><b>157,0 (120,25-190,0)</b>         | 32,09                         | - /<br>-  |
| Bedel,<br>2020. (46)            | Turska   | 96                   | 63,72        | 81,25    | -          | -         | 213,2 $\pm$ 107,9 /<br><b>252,5 <math>\pm</math> 99,1</b>    | 17,71                         | - /<br>-  |
| Liu,<br>2018. (56)              | Kina     | 143                  | 50,91        | 72,03    | 67,83      | 6,99      | 165 $\pm$ 45 /<br><b>152 <math>\pm</math> 47</b>             | 22,38                         | - /<br>-  |
| Öz,<br>2017. (47)               | Turska   | 57                   | 54,58        | 15,79    | 59,65      | 15,79     | 200,95 $\pm$ 91,39 /<br><b>175,87 <math>\pm</math> 67,62</b> | 26,32                         | - /<br>-  |
| Zhang,<br>2020. (57)            | Kina     | 186                  | 50,29        | 80,11    | 56,45      | 3,23      | 171 (139-202) /<br><b>153 (115-176)</b>                      | 21,51                         | OR 0,988 (0,980-0,996) /<br>-   |
| Tian,<br>2014. (50)             | Kina     | 133                  | 52,14        | 72,18    | 64,66      | 0         | 188 $\pm$ 74 /<br><b>125 <math>\pm</math> 47</b>             | 14,29                         | HR 0,984 (0,975-0,994) /<br><b>HR 0,986 (0,972-0,999)</b>                     |
| Gong,<br>2019. (61)             | Kina     | 567                  | 48,46        | 73,37    | 57,14      | 3,70      | 112,00 (70,00-185,00) /<br><b>56,50 (37,70-106,25)</b>       | 12,35                         | HR 0,10 (0,05-0,19) /<br><b>HR 0,46 (0,18-1,17)</b>                           |
| Fan,<br>2015. (37)              | Kina     | 570                  | 46,82        | 75,26    | 64,04      | 3,33      | - /<br>-   | 10,70                         | HR 0,99 (0,99-0,99) /<br>-  |
| Karakoyun,<br>2015. (51)        | Turska   | 35                   | 55,91        | 80,00    | 88,57      | -         | 201,8 $\pm$ 88,1 /<br><b>152,0 <math>\pm</math> 47,6</b>     | 25,71                         | - /<br>-  |
| Lafçi,<br>2014. (52)            | Turska   | 104                  | 55,27        | 73,08    | 94,23      | 12,50     | 211 (180-284) /<br><b>189 (143-236)</b>                      | 31,73                         | HR 0,98 (0,97-0,99) /<br><b>HR 0,96 (0,94-0,99)</b>                           |
| Li,<br>2016. (38)               | Kina     | 103                  | 54,54        | 68,93    | 78,64      | 30,10     | - /<br>-   | 34,95                         | OR 0,994 (0,990-0,998) /<br><b>OR 0,997 (0,991-1,002)</b>                     |
| Yang,<br>2020. (53)             | Kina     | 520                  | 50,10        | 77,50    | 68,27      | 2,88      | 190,52 $\pm$ 82,58 /<br><b>174,80 <math>\pm</math> 78,86</b> | 15,11                         | - /<br><b>OR 0,998 (0,994-1,001)</b>  |
| Chen,<br>2020. (58)             | Kina     | 744                  | 53,54        | 76,75    | 75,54      | 3,76      | - /<br>-   | 33,65                         | HR 0,997 (0,995-1,000) /<br><b>HR 0,998 (0,995-1,001)</b>                     |
| Huang,<br>2014. (39)            | Kina     | 183                  | 51,76        | 68,85    | 67,21      | 0,55      | 182,9 $\pm$ 70,8 /<br><b>121,0 <math>\pm</math> 65,5</b>     | 14,21                         | - /<br><b>HR 3,90 (1,67-9,09)</b>   |

Tablica 3. Radovi o utjecaju koncentracije D-dimera u krvi na mortalitet.

| Autor, godina (referenca) | Država   | Broj ljudi (n) | Dob (god) | M (%) | HTN (%) | DM (%) | D-dimer ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )<br>živi / umrli | Bolnički mortalitet (%) | Univarijatna analiza / multivarijatna regresijska analiza |
|---------------------------|----------|----------------|-----------|-------|---------|--------|---|-------------------------|---|
| Zhang, 2016. (42)         | Kina     | 67             | 57,16     | 59,70 | 77,61   | 5,97   | 1,723 ± 2,125 /<br><b>3,446 ± 5,003</b>             | 38,81                   | OR 1,00 (1,00-1,00) /<br><b>HR 1,00 (1,00-1,00)</b>       |
| Zhou, 2016. (44)          | Kina     | 98             | 52,47     | 70,41 | 75,51   | 23,47  | 3,9 (1,9-5,4) /<br><b>4,6 (3,7-5,7)</b>             | 32,65                   | - /<br>-  |
| Huang, 2015. (54)         | Kina     | 212            | 48,53     | 75,94 | 66,51   | -      | 2,5 (0,8-4,9) /<br><b>6,8 (1,5-16,0)</b>            | 12,74                   | HR 1,12 (1,07-1,18) /<br>-                                |
| Vrsalović, 2015. (45)     | Hrvatska | 54             | 68,67     | 62,96 | 92,59   | 9,26   | 3,7 (0,9-5,4) /<br><b>4,5 (3,8-5,2)</b>             | 44,44                   | - /<br>-  |
| Zhang, 2020. (57)         | Kina     | 186            | 50,29     | 80,11 | 56,45   | 3,23   | 7,6 (3,5-16,0) /<br><b>17,9 (7,8-38,2)</b>          | 21,51                   | OR 1,031 (1,015-1,048) /<br><b>OR 1,025 (1,005-1,013)</b> |
| Feng, 2017. (49)          | Kina     | 136            | 53,32     | 56,62 | 70,59   | 22,79  | 5,9 ± 3,0 /<br><b>7,6 ± 3,5</b>                     | 20,59                   | OR 4,28 (2,10-12,92) /<br><b>OR 3,35 (0,82-9,41)</b>      |
| Tian, 2014. (50)          | Kina     | 133            | 52,14     | 72,18 | 64,66   | 0      | 9,0 ± 7,2 /<br><b>14,7 ± 8,1</b>                    | 14,29                   | HR 1,086 (1,019-1,157) /<br><b>HR 3,195 (1,110-9,196)</b> |
| Gong, 2019. (61)          | Kina     | 567            | 48,46     | 73,37 | 57,14   | 3,70   | 1,654 (0,830-2,663) /<br><b>2,299 (1,235-3,650)</b> | 12,35                   | HR 2,29 (1,36-3,86) /<br><b>HR 1,45 (0,78-2,69)</b>       |
| Fan, 2015. (37)           | Kina     | 570            | 46,82     | 75,26 | 64,04   | 3,33   | - /<br>-  | 10,70                   | HR 1,15 (1,11-1,21) /<br>-                                |
| Karakoyun, 2015. (51)     | Turska   | 35             | 55,91     | 80,00 | 88,57   | -      | 3,130 ± 2,441 /<br><b>3,723 ± 1,119</b>             | 25,71                   | - /<br>-  |
| Li, 2016. (38)            | Kina     | 103            | 54,54     | 68,93 | 78,64   | 30,10  | - /<br>-  | 34,95                   | OR 1,401 (1,058-2,729) /<br><b>OR 1,124 (0,928-1,535)</b> |
| Yang, 2020. (53)          | Kina     | 520            | 50,10     | 77,50 | 68,27   | 2,88   | 3,59 (2,14-7,53) /<br><b>5,74 (3,04-18,79)</b>      | 15,11                   | - /<br><b>OR 1,015 (1,001-1,039)</b>                      |
| Itagaki, 2018. (62)       | Japan    | 262            | 64,65     | 54,58 | 72,90   | 9,54   | - /<br>-  | 8,78                    | - /<br><b>OR 11,83 (1,21-115,53)</b>                      |
| Weber, 2006. (40)         | Austrija | 27             | 62        | 55,56 | -       | -      | 1,9 (1,0-2,9) /<br><b>5,2 (4,7-20,1)</b>            | 48,15                   | - /<br><b>OR 1,32 (1,01-1,75)</b>                         |
| Chen, 2020. (58)          | Kina     | 744            | 53,54     | 76,75 | 75,54   | 3,76   | 10,9 (3,7-20,0) /<br><b>17,0 (6,7-20,0)</b>         | 33,65                   | HR 1,03 (1,00-1,05) /<br>-                                |
| Huang, 2014. (39)         | Kina     | 183            | 51,76     | 68,85 | 67,21   | 0,55   | 8,8 ± 6,8 /<br><b>14,4 ± 7,4</b>                    | 14,21                   | - /<br>-  |

Tablica 4. Radovi o utjecaju koncentracije CRP-a u krvi na mortalitet.

| Autor, godina (referenca) | Država   | Broj ljudi (n) | Dob (god) | M (%) | HTN (%) | DM (%) | CRP (mg/L)<br>živi / umrli                          | Bolnički mortalitet (%) | Univarijatna analiza / multivarijatna regresijska analiza |
|---------------------------|----------|----------------|-----------|-------|---------|--------|---|-------------------------|---|
| Wen, 2011. (41)           | Kina     | 36             | 52,93     | 83,33 | 77,78   | –      | 11,81 ± 1,87 /<br><b>15,67 ± 5,04</b>               | 13,89                   | – /<br><b>OR 1,985 (1,040-3,789)</b>                      |
| Zhang, 2016. (42)         | Kina     | 67             | 57,16     | 59,70 | 77,61   | 5,97   | 14,91 ± 6,48 /<br><b>14,40 ± 0,99</b>               | 38,81                   | – /<br>–  |
| Liu, 2017. (43)           | Kina     | 251            | 49,02     | 78,49 | 64,94   | 3,98   | 57,91 ± 65,14 /<br><b>60,48 ± 61,53</b>             | 10,76                   | – /<br>–  |
| Zhou, 2016. (44)          | Kina     | 98             | 52,47     | 70,41 | 75,51   | 23,47  | 5,9 (2,6-10,3) /<br><b>14,7 (10,5-21,6)</b>         | 32,65                   | OR 3,53 (1,54-4,35) /<br><b>OR 1,67 (1,24-2,63)</b>       |
| Huang, 2015. (54)         | Kina     | 212            | 48,53     | 75,94 | 66,51   | –      | 30,9 (6,5-85,1) /<br><b>74,2 (8,6-132,0)</b>        | 12,74                   | HR 1,00 (0,99-1,01) /<br>–                                |
| Vrsalović, 2015. (45)     | Hrvatska | 54             | 68,67     | 62,96 | 92,59   | 9,26   | 5,0 (2,5-8,5) /<br><b>15,7 (10,8-21,4)</b>          | 44,44                   | OR 1,11 (1,03-1,20) /<br><b>OR 1,10 (1,01-1,21)</b>       |
| Feng, 2017. (49)          | Kina     | 136            | 53,32     | 56,62 | 70,59   | 22,79  | 4,2 ± 2,3 /<br><b>5,8 ± 2,1</b>                     | 20,59                   | OR 2,11 (1,72-8,35) /<br><b>OR 1,41 (1,03-2,59)</b>       |
| Tian, 2014. (50)          | Kina     | 133            | 52,14     | 72,18 | 64,66   | 0      | 29 /<br><b>14,5</b>                                 | 14,29                   | – /<br>–  |
| Fan, 2015. (37)           | Kina     | 570            | 46,82     | 75,26 | 64,04   | 3,33   | – /<br>–  | 10,70                   | HR 1,004 (1,001-1,008) /<br>–                             |
| Karakoyun, 2015. (51)     | Turska   | 35             | 55,91     | 80,00 | 88,57   | –      | 7,4 ± 6,2 /<br><b>26,5 ± 17,8</b>                   | 25,71                   | – /<br>–  |
| Li, 2016. (38)            | Kina     | 103            | 54,54     | 68,93 | 78,64   | 30,10  | – /<br>–  | 34,95                   | OR 1,036 (1,015-1,058) /<br><b>OR 1,051 (1,009-1,094)</b> |
| Yang, 2020. (53)          | Kina     | 520            | 50,10     | 77,50 | 68,27   | 2,88   | 66,60 (12,80-114,00) /<br><b>19,20 (6,94-85,00)</b> | 15,11                   | – /<br><b>OR 0,996 (0,991-1,000)</b>                      |
| Huang, 2014. (39)         | Kina     | 183            | 51,76     | 68,85 | 67,21   | 0,55   | 33,8 (8,3-76,9) /<br><b>25,3 (5,9-84,6)</b>         | 14,21                   | – /<br>–  |

Tablica 5. Radovi o utjecaju koncentracije fibrinogena u krvi na mortalitet.

| Autor, godina (referenca) | Država   | Broj ljudi (n) | Dob (god) | M (%) | HTN (%) | DM (%) | Fibrinogen (g/L)<br>živi / umrli              | Bolnički mortalitet (%) | Univarijatna analiza / multivarijatna regresijska analiza  |
|---------------------------|----------|----------------|-----------|-------|---------|--------|---|-------------------------|--|
| Vrsalović, 2015. (45)     | Hrvatska | 54             | 68,67     | 62,96 | 92,59   | 9,26   | 3,4 ± 1,1 /<br><b>3,7 ± 1,7</b>               | 44,44                   | – /<br>–   |
| Liu, 2018. (56)           | Kina     | 143            | 50,91     | 72,03 | 67,83   | 6,99   | 2,37 (1,85-3,15) /<br><b>1,95 (1,37-2,38)</b> | 22,38                   | OR 3,891 (1,648-9,190) /<br><b>OR 5,527 (1,660-18,401)</b> |
| Zhang, 2020. (57)         | Kina     | 186            | 50,29     | 80,11 | 56,45   | 3,23   | 2,36 (1,67-3,10) /<br><b>1,76 (1,16-2,54)</b> | 21,51                   | OR 0,653 (0,469-0,909) /<br>–                              |

# 6

## Rasprava

---

Upala ima važnu ulogu u mehanizmu nastanka disekcije aorte. Upalni mehanizmi dovode do slabljenja stijenke aorte koja je tada podložnija disekciji i rupturi. Infiltracija zida aorte upalnim stanicama i perzistentna upala povezana je s progresijom disekcije aorte i nepovoljnim ishodom (63).

Prema jednoj studiji, leukociti koji u najvećem broju infiltriraju mediju aorte su makrofagi. U perifernoj krvi bolesnika s disekcijom aorte raste broj neutrofila, NK-stanica, B-limfocita i citotoksičnih T-limfocita, a pada ukupni broj limfocita i T-limfocita te broj pomoćničkih T-limfocita. Ovi nalazi upućuju na ulogu stanica urođene imunosti i citotoksičnih T-limfocita u patogenezi disekcije aorte (64). Prema drugoj studiji, disekcija aorte uzrokuje kemotaksiju neutrofila koja je potaknuta mehaničkom ozljedom i rastezanjem stijenke aorte. Nastale promjene uzrokuju infiltraciju aorte neutrofilima koja dovodi do progresije disekcije aorte i rupture, a u perifernoj krvi bolesnika nalazi se povećan broj neutrofila (65). U ovom sustavnom pregledu literature u većini radova broj leukocita u krvi u preminulih bolesnika veći je od broja leukocita u preživjelih bolesnika. Navedeni rezultati potvrđuju opisanu ulogu upalnih stanica u disekciji aorte i moguću prognostičku vrijednost njihovog broja u krvi.

Kontakt krvi sa stijenkom lažnog lumena, koji nastaje disekcijom aorte, potiče aktivaciju sustava koagulacije. Aktivacijom sustava koagulacije troše se velike količine faktora zgrušavanja i fibrinogena te dolazi do potrošne koagulopatije (66). Potrošnja fibrinogena proporcionalna je veličini lažnog lumena i opsegu disekcije te je stoga smanjena koncentracija fibrinogena povezana s lošijom prognozom (56). U ovom sustavnom pregledu literature u većini radova koncentracija fibrinogena u krvi u preminulih bolesnika manja je od koncentracije fibrinogena u preživjelih bolesnika. Ti rezultati prikazuju povećanu potrošnju fibrinogena ovisno o veličini disekcije aorte te moguću prognostičku ulogu njegove koncentracije u krvi.

Nakon disekcije aorte, trombociti adheriraju na oštećenu stijenku aorte te nastaje tromboza lažnog lumena. Smanjeni broj trombocita u krvi bolesnika s disekcijom aorte odražava njihovu povećanu potrošnju (67). U ovom sustavnom pregledu literaure u većini radova broj trombocita u krvi u preminulih bolesnika manji je od broja trombocita u preživjelih bolesnika. Navedeni rezultati upućuju na povećanu potrošnju trombocita ovisno o veličini disekcije i na moguću prognostičku ulogu njihovog broja u krvi.

Sustav fibrinolize aktivira se nakon aktivacije sustava koagulacije i tromboze te kao produkt fibrina nastaje D-dimer. Koncentracija D-dimera u krvi bolesnika proporcionalna je veličini krvnog ugruška (68). U ovom sustavnom pregledu literature u većini radova koncentracija D-dimera u krvi u preminulih bolesnika veća je od koncentracije D-dimera u preživjelih bolesnika. Ti rezultati prikazuju povećano stvaranje D-dimera ovisno o veličini disekcije aorte i moguću prognostičku vrijednost njegove koncentracije u krvi.

Koncentracija CRP-a, kao nespecifičnog markera upale, povećana je u krvi bolesnika s disekcijom aorte. Njegova koncentracija u krvi mijenja se tijekom upale i ovisi o vremenu koje je prošlo od početka sinteze u jetri (68). U ovom sustavnom pregledu literature u većini radova koncentracija CRP-a u krvi u preminulih bolesnika veća je od koncentracije CRP-a u preživjelih bolesnika. Ti rezultati upućuju na ulogu CRP-a u disekciji aorte te na moguću prognostičku vrijednost njegove koncentracije u krvi.

# 7

## Zaključak

---

Disekcija aorte je hitno i životno ugrožavajuće stanje s visokim mortalitetom. Upala ima ulogu u patogenezi disekcije aorte, a nakon same disekcije dolazi do pokretanja upalne reakcije i aktivacije sustava koagulacije. U ovom diplomskom radu analizirana je prognostička uloga broja leukocita, broja trombocita, koncentracije D-dimera, koncentracije CRP-a i koncentracije fibrinogena u krvi u bolesnika s disekcijom aorte tipa A. Većina pregledanih radova pokazuje povezanost svih navedenih upalnih pokazatelja s ishodom bolesnika u bolnici. Ti rezultati govore o mogućoj prognostičkoj ulozi istih te upućuju na potrebu za daljnjim istraživanjima.

# Zahvale

---

Najveća zahvala mojem mentoru prof. dr. sc. Mislavu Vrsaloviću na uloženom trudu i prenesenom znanju tijekom pisanja ovog diplomskog rada. Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na nesebičnoj podršci i ljubavi koju su mi pružali tijekom svih godina mojeg obrazovanja.



# Literatura

---

- (1) Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, i sur. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA*. 2000;283(7):897–903. doi:10.1001/jama.283.7.897
- (2) Luo F, Zhou XL, Li JJ, Hui RT. Inflammatory response is associated with aortic dissection. *Ageing Res Rev*. 2009;8(1):31–35. doi:10.1016/j.arr.2008.08.001
- (3) Atkins MD, Black JH, Cambria RP. Aortic dissection: perspectives in the era of stent-graft repair. *J Vasc Surg*. 2006;43(2 Suppl):A30–A43. doi:10.1016/j.jvs.2005.10.052
- (4) Tsai TT, Nienaber CA, Eagle KA. Acute aortic syndromes. *Circulation*. 2005;112(24):3802–3813. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.534198
- (5) Larson EW, Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol*. 1984;53(6):849–855. doi:10.1016/0002-9149(84)90418-1
- (6) Nienaber CA, Eagle KA. Aortic dissection: new frontiers in diagnosis and management: part I: from etiology to diagnostic strategies. *Circulation*. 2003;108(5):628–635. doi:10.1161/01.CIR.0000087009.16755.E4
- (7) Williams DM, Lee DY, Hamilton BH, Marx MV, Narasimham DL, Kazanjian SN, i sur. The dissected aorta: part III. Anatomy and radiologic diagnosis of branch-vessel compromise. *Radiology*. 1997;203(1):37–44. doi:10.1148/radiology.203.1.9122414
- (8) Golledge J, Eagle KA. Acute aortic dissection. *Lancet*. 2008;372(9632):55–66. doi:10.1016/S0140-6736(08)60994-0

- (9) Svensson LG, Labib SB, Eisenhauer AC, Butterly JR. Intimal tear without hematoma: an important variant of aortic dissection that can elude current imaging techniques. *Circulation*. 1999;99(10):1331–1336. doi:10.1161/01.cir.99.10.1331
- (10) Hayashi H, Matsuoka Y, Sakamoto I, Sueyoshi E, Okimoto T, Hayashi K, i sur. Penetrating atherosclerotic ulcer of the aorta: imaging features and disease concept. *Radiographics*. 2000;20(4):995–1005. doi:10.1148/radiographics.20.4.g00jl01995
- (11) Black JH, Manning WJ. Clinical features and diagnosis of acute aortic dissection. U: UpToDate, Collins KA ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2019 [pristupljeno 06.03.2020.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-acute-aortic-dissection>
- (12) Pepper J. Differential aspects of the disease and treatment of thoracic acute aortic dissection (TAAD)-the European experience. *Ann Cardiothorac Surg*. 2016;5(4):360–367. doi:10.21037/acs.2016.06.05
- (13) Evangelista A, Isselbacher EM, Bossone E, Gleason TG, Eusanio MD, Sechtem U, i sur. Insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection: A 20-year experience of collaborative clinical research. *Circulation*. 2018;137(17):1846–1860. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031264
- (14) Januzzi JL, Isselbacher EM, Fattori R, Cooper JV, Smith DE, Fang J, i sur. Characterizing the young patient with aortic dissection: results from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(4):665–669. doi:10.1016/j.jacc.2003.08.054
- (15) Januzzi JL, Sabatine MS, Eagle KA, Evangelista A, Bruckman D, Fattori R, i sur. Iatrogenic aortic dissection. *Am J Cardiol*. 2002;89(5):623–626. doi:10.1016/s0002-9149(01)02312-8
- (16) Pape LA, Awais M, Woznicki EM, Suzuki T, Trimarchi S, Evangelista A, i sur. Presentation, diagnosis, and outcomes of acute aortic dissection: 17-year trends from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(4):350–358. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.029
- (17) von Kodolitsch Y, Schwartz AG, Nienaber CA. Clinical prediction

of acute aortic dissection. *Arch Intern Med.* 2000;160(19):2977–2982. doi:10.1001/archinte.160.19.2977

- (18) Rogers AM, Hermann LK, Booher AM, Nienaber CA, Williams DM, Kazerooni EA, i sur. Sensitivity of the aortic dissection detection risk score, a novel guideline-based tool for identification of acute aortic dissection at initial presentation: results from the international registry of acute aortic dissection. *Circulation.* 2011;123(20):2213–2218. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.988568
- (19) Suzuki T, Katoh H, Watanabe M, Kurabayashi M, Hiramori K, Hori S, i sur. Novel biochemical diagnostic method for aortic dissection. results of a prospective study using an immunoassay of smooth muscle myosin heavy chain. *Circulation.* 1996;93(6):1244–1249. doi:10.1161/01.cir.93.6.1244
- (20) Suzuki T, Distanto A, Zizza A, Trimarchi S, Villani M, Salerno Uriarte JA, i sur. Diagnosis of acute aortic dissection by D-dimer: the International Registry of Acute Aortic Dissection Substudy on Biomarkers (IRAD-Bio) experience. *Circulation.* 2009;119(20):2702–2707. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.833004
- (21) Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey Jr DE, i sur. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation.* 2010;121(13):e266–e369. doi:10.1161/CIR.0b013e3181d4739e
- (22) Tsai TT, Bossone E, Isselbacher EM, Nienaber CA, Evangelista A, Fang J, i sur. Clinical characteristics of hypotension in patients with acute aortic dissection. *Am J Cardiol.* 2005;95(1):48–52. doi:10.1016/j.amjcard.2004.08.062
- (23) Bossone E, Pyeritz RE, Braverman AC, Peterson MD, Ehrlich M, O’Gara P, i sur. Shock complicating type A acute aortic dissection: clinical correlates, management, and outcomes. *Am Heart J.* 2016;176:93–99. doi:10.1016/j.ahj.2016.02.019

- (24) Gilon D, Mehta RH, Oh JK, Januzzi Jr JL, Bossone E, Cooper JV, i sur. Characteristics and in-hospital outcomes of patients with cardiac tamponade complicating type A acute aortic dissection. *Am J Cardiol.* 2009;103(7):1029–1031. doi:10.1016/j.amjcard.2008.12.013
- (25) Mukherjee D, Evangelista A, Nienaber CA, Sechtem U, Suzuki T, Trimarchi S, i sur. Implications of periaortic hematoma in patients with acute aortic dissection (from the International Registry of Acute Aortic Dissection). *Am J Cardiol.* 2005;96(12):1734–1738. doi:10.1016/j.amjcard.2005.07.098
- (26) Beckman JA, Mehta RH, Isselbacher EM, Bossone E, Cooper JV, Smith DE, i sur. Branch vessel complications are increased in aortic dissection patients with renal insufficiency. *Vasc Med.* 2004;9(4):267–270. doi:10.1191/1358863x04vm561oa
- (27) Di Eusanio M, Trimarchi S, Patel HJ, Hutchison S, Suzuki T, Peterson MD, i sur. Clinical presentation, management, and short-term outcome of patients with type A acute dissection complicated by mesenteric malperfusion: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(2):385–390. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.01.042
- (28) Jonker FH, Patel HJ, Upchurch GR, Williams DM, Montgomery DG, Gleason TG, i sur. Acute type B aortic dissection complicated by visceral ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(4):1081–6.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.11.012
- (29) Henke PK, Williams DM, Upchurch Jr GR, Proctor M, Cooper JV, Fang J, i sur. Acute limb ischemia associated with type B aortic dissection: clinical relevance and therapy. *Surgery.* 2006;140(4):532–540. doi:10.1016/j.surg.2006.06.019
- (30) Bossone E, Corteville DC, Harris KM, Suzuki T, Fattori R, Hutchison S, i sur. Stroke and outcomes in patients with acute type A aortic dissection. *Circulation.* 2013;128(11 Suppl 1):S175–S179. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000327
- (31) Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* 2008;454(7203):428–435. doi:10.1038/nature07201
- (32) Ashton N. Physiology of red and white blood cells. *Blood Res Transfus J.* 2010;11(6):236–241. doi:10.1016/j.mpaic.2010.02.018
- (33) Thomas MR, Storey RF. The role of platelets in inflammation. *Thromb Haemost.* 2015;114(3):449–458. doi:10.1160/TH14-12-1067

- (34) Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A test in context: D-dimer. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(19):2411–2420. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.024
- (35) Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol.* 2018;9:754. doi:10.3389/fimmu.2018.00754
- (36) Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol.* 2012;34(1):43–62. doi:10.1007/s00281-011-0290-8
- (37) Fan X, Huang B, Lu H, Zhao Z, Lu Z, Yang Y, i sur. Impact of admission white blood cell count on short- and long-term mortality in patients with type A acute aortic dissection: an observational study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(42):e1761. doi:10.1097/MD.0000000000001761
- (38) Li G, Wu XW, Lu WH, Cheng J, Wu XY, Ai R, i sur. High-sensitivity cardiac troponin T: a biomarker for the early risk stratification of type-A acute aortic dissection? *Arch Cardiovasc Dis.* 2016;109(3):163–170. doi:10.1016/j.acvd.2015.09.007
- (39) Huang B, Tian L, Fan X, Zhu J, Liang Y, Yang Y. Low admission platelet counts predicts increased risk of in-hospital mortality in patients with type A acute aortic dissection. *Int J Cardiol.* 2014;172(3):e484–e486. doi:10.1016/j.ijcard.2014.01.001
- (40) Weber T, Rammer M, Auer J, Maurer E, Aspöck G, Eber B. Plasma concentrations of D-dimer predict mortality in acute type A aortic dissection. *Heart.* 2006;92(6):836–837. doi:10.1136/hrt.2005.072959
- (41) Wen D, Wu HY, Jiang XJ, Zhang HM, Zhou XL, Li JJ, i sur. Role of plasma C-reactive protein and white blood cell count in predicting in-hospital clinical events of acute type A aortic dissection. *Chin Med J (Engl).* 2011;124(17):2678–2682. doi:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2011.17.020
- (42) Zhang R, Chen S, Zhang H, Wang W, Xing J, Wang Y. Biomarkers investigation for in-hospital death in patients with stanford type A acute aortic dissection. *Int Heart J.* 2016;57(5):622–626. doi:10.1536/ihj.15-484
- (43) Liu H, Luo Z, Liu L, Yang XM, Zhuang YM, Zhang Y, i sur. Early kinetics of procalcitonin in predicting surgical outcomes in type A aortic dissection patients. *Chin Med J (Engl).* 2017;130(10):1175–1181. doi:10.4103/0366-6999.205857

- (44) Zhou Q, Chai X, Fang ZF, Hu XQ, Tang L. Association of plasma pentraxin-3 levels on admission with in-hospital mortality in patients with acute type A aortic dissection. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(21):2589–2595. doi:10.4103/0366-6999.192785
- (45) Vrsalović M, Zeljković I, Presečki A, Pintarić H, Krušlin B. C-reactive protein, not cardiac troponin T, improves risk prediction in hypertensives with type A aortic dissection. *Blood Press*. 2015;24(4):212–216. doi:10.3109/08037051.2015.1025607
- (46) Bedel C, Selvi F. Association of platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratios with in-hospital mortality in patients with type A acute aortic dissection. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2020;34(6):694–698. doi:10.21470/1678-9741-2018-0343
- (47) Öz K, Iyigun T, Karaman Z, Çelik Akbay E, Akıncı O, i sur. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio and risk factors for mortality in patients with stanford type A aortic dissection. *Heart Surg Forum*. 2017;20(3):E119–E123. doi:10.1532/hsf.1736
- (48) Wen M, Han Y, Ye J, Cai G, Zeng W, Liu X, i sur. Peri-operative risk factors for in-hospital mortality in acute type A aortic dissection. *J Thorac Dis*. 2019;11(9):3887–3895. doi:10.21037/jtd.2019.09.11
- (49) Feng WZ, Zhou JQ, Yu GM, Zeng Y, Xu P. Association of serum cystatin C levels with mortality in patients with acute type A aortic dissection. *Oncotarget*. 2017;8(60):101103–101111. doi:10.18632/oncotarget.20593
- (50) Tian L, Fan X, Zhu J, Liang Y, Li J, Yang Y. Plasma D-dimer and in-hospital mortality in patients with stanford type A acute aortic dissection. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014;25(2):161–166. doi:10.1097/MBC.0000000000000013
- (51) Karakoyun S, Gürsoy MO, Akgün T, Öcal L, Kalçık M, Yesin M, i sur. Neutrophil to lymphocyte ratio: a novel marker for predicting hospital mortality of patients with acute type A aortic dissection. *Herz*. 2015;40(4):716–721. doi:10.1007/s00059-014-4121-2
- (52) Lafçi G, Çiçek , Uzun HA, Yalçınkaya A, Diken A Turak O, i sur. Relationship of admission neutrophil-to-lymphocyte ratio with in-hospital mortality in pati-

- ents with acute type I aortic dissection. *Turk J Med Sci.* 2014;44(2):186–192. doi:10.3906/sag-1301-136
- (53) Yang G, Zhou Y, He H, Pan X, Li X, Chai X. A nomogram for predicting in-hospital mortality in acute type A aortic dissection patients. *J Thorac Dis.* 2020;12(3):264–275. doi:10.21037/jtd.2020.01.41
- (54) Huang B, Yang Y, Lu H, Zhao Z, Zhang S, Hui R, i sur. Impact of D-dimer levels on admission on inhospital and long-term outcome in patients with type A acute aortic dissection. *Am J Cardiol.* 2015;115(11):1595–1600. doi:10.1016/j.amjcard.2015.02.067
- (55) Lin Y, Peng Y, Chen Y, Li S, Huang X, Zhang H, i sur. Association of lymphocyte to monocyte ratio and risk of in-hospital mortality in patients with acute type A aortic dissection. *Biomark Med.* 2019;13(15):1263–1272. doi:10.2217/bmm-2018-0423
- (56) Liu J, Sun LL, Wang J, Ji G. The relationship between fibrinogen and in-hospital mortality in patients with type A acute aortic dissection. *Am J Emerg Med.* 2018;36(5):741–744. doi:10.1016/j.ajem.2017.10.001
- (57) Zhang Y, Xu X, Lu Y, Guo L, Ma L. Preoperative uric acid predicts in-hospital death in patients with acute type a aortic dissection. *J Cardiothorac Surg.* 2020;15(1):21. doi:10.1186/s13019-020-1066-9
- (58) Chen Y, Lin Y, Zhang H, Peng Y, Li S, Huang X. Relationship of platelet counts and inflammatory markers to 30-day mortality risk in patients with acute type A aortic dissection. *Biomed Res Int.* 2020;2020:1057496. doi:10.1155/2020/1057496
- (59) Kalkan ME, Kalkan AK, Gündeş A, Yanartaş M, Oztürk S, Gurbuz AS, i sur. Neutrophil to lymphocyte ratio: a novel marker for predicting hospital mortality of patients with acute type A aortic dissection. *Perfusion.* 2017;32(4):321–327. doi:10.1177/0267659115590625
- (60) Ma M, Shi J, Feng X, Wang J, Liu L, Wei X. The elevated admission white blood cell count relates to adverse surgical outcome of acute Stanford type A aortic dissection. *J Cardiothorac Surg.* 2020;15(1):48. doi:10.1186/s13019-020-1078-5

- (61) Gong M, Wu Z, Guan X, Jiang W, Zhang H. Comparison of prognostic ability of perioperative myocardial biomarkers in acute type A aortic dissection. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(43):e17023. doi:10.1097/MD.00000000000017023
- (62) Itagaki R, Kimura N, Mieno M, Hori D, Itoh S, Akiyoshi K, i sur. Characteristics and treatment outcomes of acute type A aortic dissection with elevated D-dimer concentration. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(14):e009144. doi:10.1161/JAHA.118.009144
- (63) Vrsalović M, Vrsalović Presečki A. Admission C-reactive protein and outcomes in acute aortic dissection: a systematic review. *Croat Med J*. 2019;60(4):309–315. doi:10.3325/cmj.2019.60.309
- (64) del Porto F, Proietta M, Tritapepe L, Miraldi F, Koverech A, Cardelli P, i sur. Inflammation and immune response in acute aortic dissection. *Ann Med*. 2010;42(8):622–629. doi:10.3109/07853890.2010.518156
- (65) Anzai A, Shimoda M, Endo J, Kohno T, Katsumata Y, Matsushashi T, i sur. Adventitial CXCL1/G-CSF expression in response to acute aortic dissection triggers local neutrophil recruitment and activation leading to aortic rupture. *Circ Res*. 2015;116(4):612–623. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.304918
- (66) Liu Y, Han L, Li J, Gong M, Zhang H, Guan X. Consumption coagulopathy in acute aortic dissection: principles of management. *J Cardiothorac Surg*. 2017;12(1):50. doi:10.1186/s13019-017-0613-5
- (67) Li DZ, Chen QJ, Sun HP, Zeng R, Zeng Z, Gao XMis. Mean platelet volume to platelet count ratio predicts in-hospital complications and long-term mortality in type A acute aortic dissection. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27(6):653–659. doi:10.1097/MBC.0000000000000449
- (68) Wen D, Du X, Dong JZ, Zhou XL, Ma CS. Value of D-dimer and C reactive protein in predicting inhospital death in acute aortic dissection. *Heart*. 2013;99(16):1192–1197. doi:10.1136/heartjnl-2013-304158



# Životopis

---

Rođena sam 29. ožujka 1996. godine u Zagrebu, gdje sam završila Osnovnu školu Pavleka Miškine i XV. gimnaziju. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam akademske godine 2014./2015. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom, a pasivno talijanskim jezikom te poznajem rad na računalu.