

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Dragana R. Unić-Stojanović

**ULOGA KOPEPTINA KAO
DIJAGNOSTIČKOG I PROGNOСТИČKOG
BIOMARKERA U KAROTIDNOJ HIRURGIJI**

doktorska disertacija

Beograd, 2016

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Dragana R. Unić-Stojanović

**ULOGA KOPEPTINA KAO
DIJAGNOSTIČKOG I PROGNOСТИČKOG
BIOMARKERA U KAROTIDNOJ HIRURGIJI**

doktorska disertacija

Beograd, 2016

UNIVERSITY OF BELGRADE

MEDICAL SCHOOL

Dragana R. Unić-Stojanović

**SERUM COPEPTIN LEVELS AS
DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC
BIOMARKER IN CAROTID SURGERY**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016

Mentor: Prof. dr Miomir Jović, vanredni profesor, Institut za kardiovaskularne bolesti
Dedinje, Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije:

1. Akademik prof. dr Đorđe Radak, redovni profesor, Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Predrag Milojević, vanredni profesor, Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Doc. dr Vojislava Nešković, docent, Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije Univeziteta odbrane u Beogradu

Datum odbrane:

Zahvaljujem se:

Svim svojim prijateljima, kolegama i saradnicima, na zalaganju i svesrdnoj pomoći tokom izrade ove teze,i

Mojoj porodici na spremnosti da me podrži u mojim stremljenjima.

Sažetak

Uvod. Karotidna endarterektomija je preventivna hirurška procedura koja nosi rizik od nastanka perioperativnih kardioloških i neuroloških komplikacija. Kopeptin je senzitivniji i stabilniji surogat marker za arginin vazopresin. Kopeptin je individualni pokazatelj nivoa stresa i utvrđeno je da postoji pozitivna korelacija kopeptina sa težinom i ishodom kritičnih bolesti.

Cilj. Cilj našeg istraživanja je bio da se ispita povezanost perioperativno merene koncentracije kopeptina i nastanka neurološkog deficita i neurokognitivnih poremećaja neposredno postoperativno kod bolesnika podvrgnutih operaciji unutrašnje karotidne arterije.

Materijal i metod. Studija je organizovana kao kohortna studija koja je obuhvatila bolesnike sa stenozom unutrašnje karotidne arterije koji su operisani tokom 7-mesečnog perioda u Institutu za kardiovaskularne bolesti Dedinje. Istraživanjem je obuhvaćeno 98 bolesnika. Koncentracija kopeptina, interleukina-6, C-reaktivnog proteina visoke osetljivosti, kortizola i moždanog natriuretskog peptida merena je preoperativno (T1) i 3h posle operacije, dok je koncentracija kopeptina merena i tokom operacije (T2). Kod svih bolesnika, preoperativno, prvog postoperativnog dana i posle 6 meseci urađena je procena neurokognitivnih funkcija primenom baterije neuropsihometrijskih testova. Radi utvrđivanja bilo kog velikog neželjenog događaja, bolesnici su praćeni tokom bolničkog lečenja i kontaktirani telefonom 12 meseci nakon operacije.

Rezultati. Utvrđeno je da se koncentracija kopeptina postepeno povećava tokom perioperativnog perioda: T1 = 7,5 (4,0-13,5) pmol/L; T2 = 12,5 (8,1-23,3) pmol/L; T3 = 71,0 (25,1-162,2) pmol/L. Postojala je značajna razlika koncentracije kopeptina između posmatranih vremenskih intervala ($P < 0,001$; $P < 0,001$; $P < 0,001$). Postoperativna koncentracija kopeptina je značajno viša u grupi bolesnika sa ranim postoperativnim kognitivnim disfunkcijama (POKD) (176,4 (88,8-227,2) pmol/L) u poređenju sa grupom bez POKD (38,6 (20,1-104,0) pmol/L; $P < 0,001$). Utvrđena je značajno viša postoperativna koncentracija kopeptina u grupi bolesnika sa ranim neurološkim komplikacijama (293,1 (167,0-307,6) pmol/L) u poređenju sa grupom bez postoperativnih neuroloških komplikacija (60,5 (24,5-150,6) pmol/L). Diskriminativna sposobnost postoperativnog kopeptina za pripadnost populaciji sa ranim kognitivnim disfunkcijama AUC je bila 0,846 (95% IP, 0,766-0,925; $P < 0,001$). Sposobnost postoperativnog kopeptina da predvidi kognitivne disfunkcije 6 meseci posle karotidne endarterektomije AUC je bila 0,740 (95% CI, 0,530-0,950; $P = 0,038$), dok je diskriminativna sposobnost postoperativnog kopeptina da predvidi intrahospitalne rane neurološke komplikacije AUC bila 0,912 (95% IP 0,803-1,0; $P = 0,005$).

Zaključak. Praćenje postoperativne koncentracije kopeptina u serumu može biti koristan pokazatelj postoperativnih kognitivnih disfunkcija i neuroloških komplikacija kod bolesnika sa operacijom unutrašnje karotidne arterije.

Ključne reči: hirurgija, karotidna; komplikacije, neurološke, neurokognitivne; kopeptin.

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast:

UDK:

Abstract

Introduction. Although carotid endarterectomy is a preventative surgery, it carries a risk of cardiac and neurological perioperative complications that may occur intraoperatively and postoperatively. Copeptin is a sensitive and more stable surrogate marker for arginine vasopressin. Copeptin can reflect individual's stress state and is correlated with poor outcome of critical illness.

Aim. The present study aimed to investigate the ability of perioperative serum copeptin levels to predict neurological dysfunction and postoperative neurocognitive dysfunction (POCD) in patients undergoing carotid surgery.

Metodologija. This prospective, nonrandomized study was conducted on patients operated for carotid stenosis during a 7-month period at Dedinje Cardiovascular Institute. We recruited 98 patients. Copeptin, interleukin-6, high sensitivity C-reactive protein, cortisol and brain natriuretic peptide were measured preoperatively (T1), intraoperatively (T2) and 3 h postoperatively (T3). All patients were evaluated preoperatively, 24 hours postoperatively and 6 months after surgery with neuropsychometric testing. Follow-up consisted of a detailed interview at 1 year.

Results. Values of copeptin rose gradually over the observed times: T1 = 7,5 (4,0-13,5) pmol/L; T2 = 12,5 (8,1-23,3) pmol/L; T3 = 71,0 (25,1-162,2) pmol/l. There was a significant difference for repeated measurement ($P < 0,001$, $P < 0,001$, $P < 0,001$). It was demonstrated that postoperative serum copeptin levels were substantially higher in patients with early POCD than without early POCD (176,4 (88,8-227,2) pmol/L vs. 38,6 (20,1-104,0) pmol/L; $P < 0,001$) and in patients with intrahospital neurologic complications than without neurologic complications (293,1 (167,0-307,6) pmol/L vs. 60,5 (24,5-150,6) pmol/L. For prediction of early POCD, the AUC of postoperative copeptin concentration was 0,846 (95% CI, 0,766-0,925; $P < 0,001$); for prediction of follow-up cognitive dysfunction after 6 months, the AUC of postoperative copeptin concentration was 0,740 (95% CI, 0,530-0,950; $P = 0,038$) and for prediction of intrahospital neurologic complications, the AUC of postoperative copeptin concentration was 0,912 (95% CI 0,803-1,0; $P = 0,005$).

Conclusion. Postoperative serum copeptin level may be a useful tool to predict postoperative cognitive dysfunction and neurologic complications in patients undergoing carotid surgery.

Key words: surgery, carotid; complications, neurologic, neurocognitive dysfunction; copeptin.

Research area: Medicine

Special topics:

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Karotidna hirurgija	1
1.1.1. Etiopatogeneza karotidne bolesti	1
1.1.2. Simptomatologija i klinička slika	2
1.1.3. Faktori rizika za nastanak karotidne bolesti	2
1.1.4. Dijagnostičke metode	4
1.1.5. Lečenje karotidne bolesti	4
1.1.6. Indikacije za karotidnu endarterektomiju	5
1.1.7. Hirurgija	6
1.1.8. Anestezija	6
1.2. Komplikacije karotidne hirurgije	9
1.2.1. Perioperativne neurološke komplikacije	9
1.2.2. Druge lokalne i sistemske komplikacije	11
1.2.3. Postoperativne neurokognitivne disfunkcije (POKD)	13
1.3. Kopeptin	18
1.3.1. Sistemski odgovor na stres	18
1.3.2. Arginin vazopresin	19
1.3.3. Kopeptin	21
1.3.4. Kopeptin u fiziološkim stanjima	22
1.3.5. Klinička primena kopeptina	22
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	25
3. MATERIJAL I METOD	26
3.1. Ispitanici	26
3.2. Anesteziološki i hirurški postupci	27
3.2.1. Anesteziološki postupak	27
3.2.2. Monitoring	28
3.2.3. Hirurška tehnika	29
3.3. Postoperativni postupci	29
3.4. Ispitivani parametri	30

3.4.1. Određivanje biohemijskih i imunoloških markera	31
3.4.2. Ispitivanje neurokognitivnih funkcija	32
3.4.3. Ispitivanje intrahospitalnih postoperativnih komplikacija	34
3.4.3. Praćenje tokom vremena	34
3.5. Statistička analiza.	35
4. REZULTATI	37
4.1. Opis bolesnika.	37
4.1.1. Demografski podaci, faktori rizika i pridružene bolesti	37
4.1.2. Simptomi preoperativne cerebralne ishemije i nalaz na karotidnim arterijama.	38
4.1.3. Intraoperativne karakteristike ispitivane grupe bolesnika	38
4.1.4. Postoperativno praćenje.	39
4.1.5. Biohemijski i imunološki parametri u ispitivanim vremenskim intervalima	42
4.2. Kopeptin u ispitivanim vremenskim intervalima	43
4.2.1. Kopeptin i demografske karakteristike, faktori rizika i prateće bolesti	43
4.2.2. Simptomi preoperativne cerebralne ishemije i nalaz na karotidnim arterijama.	45
4.2.3. Intraoperativne karakteristike i kopeptin	47
4.2.4. Povezanost kopeptina i drugih ispitivanih biohemijskih i imunoloških parametara.	51
4.2.5. Kopeptin i intrahospitalne postoperativne komplikacije	51
4.2.6. Kopeptin i postoperativne komplikacije tokom praćenja	55
4.3. Linearna regresiona analiza koncentracije kopeptina u ispitivanim vremenskim intervalima	57
4.3.1. Linearna regresiona analiza preoperativne koncentracije kopeptina	57
4.3.2. Linearna regresiona analiza intraoperativne koncentracije kopeptina	59
4.3.3. Linearna regresiona analiza postoperativne koncentracije kopeptina.	60
4.4. Rani postoperativni period i neurološki oporavak	62
4.4.1. Demografski podaci, faktori rizika i pridružene bolesti u zavisnosti od akutnog neurološkog događaja tokom bolničkog lečenja	62
4.4.2. Intraoperativni i postoperativni podaci i intrahospitalne neurološke komplikacije.	63
4.4.3. Ispitivani biohemijski parametri i postoperativne neurološke komplikacije ..	64
4.4.4. Logistička regresiona analiza postoperativnih neuroloških komplikacija	65
4.4.5. Diskriminativna sposobnost kopeptina u predviđanju intrahospitalnog neurološkog događaja	66

4.4.6. Diskriminativna sposobnost kopeptina u predviđanju intrahospitalnih ukupnih komplikacija	67
4.4.7. Diskriminativna sposobnost kopeptina u predviđanju intrahospitalnih neneuroloških komplikacija	68
4.5. Neurokognitivne disfunkcije u neposrednom postoperativnom periodu.	69
4.5.1. Demografski podaci i pridružene bolesti prema ranim postoperativnim neurokognitivnim disfunkcijama	69
4.5.2. Simptomi preoperativne cerebralne ishemije i nalaz na karotidnim arterijama.	70
4.5.3. Intraoperativni podaci i postoperativne kognitivne disfunkcije	70
4.5.4. Postoperativno lečenje i rane postoperativne kognitivne disfunkcije.	72
4.5.5. Diskriminativna sposobnost parametra u predviđanju ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija.	73
4.5.6. Korelacija skora postoperativnih neurokognitivnih disfunkcija i parametara od interesa.	77
4.5.7. Logistička regresiona analiza ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija	79
4.6. Kognitivne disfunkcije tokom praćenja.	80
4.6.1. Demografski podaci i pridružene bolesti prema kognitivnim disfunkcijama tokom praćenja	80
4.6.2. Simptomi preoperativne cerebralne ishemije i nalaz na karotidnim arterijama prema prisustvu kognitivnih disfunkcija tokom praćenja	81
4.6.3. Intraoperativni podaci i kognitivne disfunkcije tokom praćenja	82
4.6.4. Postoperativno lečenje i kognitivne disfunkcije tokom praćenja	83
4.6.5. Kopeptin i postoperativne kognitivne disfunkcije tokom praćenja posle 6 meseci	84
4.6.6. Logistička regresiona analiza kognitivnih disfunkcija tokom perioda praćenja.	85
4.7. Postoperativno praćenje	86
4.7.1. Kopeptin i morbiditet tokom perioda praćenja od godinu dana.	88
4.7.2. Regresiona analiza komplikacija posle godinu dana	89
5. DISKUSIJA	90
6. ZAKLJUČCI	120
7. LITERATURA	122

1. UVOD

1.1. Karotidna hirurgija

Karotidna endarterektomija (KE) je hirurška procedura koja se izvodi u cilju restitucije karotidnog krvnog protoka i smanjenja incidencije embolijskog i trombotičkog moždanog udara.

Prva uspešna rekonstrukcija suženja karotidne arterije objavljena je 1955. godine i izveo ju je argentinski hirurški trio Raul Carrea, Mahelz Molins i Guillermo Murphy 20. oktobra 1951. godine.[1] Prva resekcija stenoziranog dela unutrašnje karotidne arterije uz protekciju mozga opštom hipotermijom izvedena je u bolnici St. Mary's hospital u Londonu od strane Eastcotta 1954. god. [2] Michael DeBakey je izveo prvu uspešnu karotidnu endarterektomiju, onako kako se ona i danas radi, 7. avgusta 1953. godine.[3]

1.1.1. Etiopatogeneza karotidne bolesti

Ateroskleroza je dinamičan skup degenerativnih i regenerativnih procesa u intimi i mediji arterijskog zida sa njegovim zadebljavanjem, povećanjem rigiditeta, stenoziranjem lumena i distalnom hipoperfuzijom i ishemijom. To je hronična sistemska, degenerativno proliferativna bolest koja zahvata velike i srednje arterije.[4]

Karotidna bolest dovodi do cerebralne ishemije svojim:

- embolegenim potencijalom (sa pojavom komplikovanih aterosklerotskih lezija kao što su intramuralna hemoragija, egzulceracija i prizidna tromboza),
- efektom na krvni protok (sa stenozom visokog stepena koja kompromituje protok do kritičnog stepena – ishemije mozga) i
- kombinacijom oba mehanizma.

Ateroskleroza je uzrok moždane ishemije u više od 95% slučajeva.[4] Aterogeneza je multifaktorijalno uslovljen proces koji obuhvata lipometaboličke, trombotičke, endokrine, hemodinamske, imunološke, inflamatorne i druge faktore. Podrazumeva nakupljanje lipoproteina, posebno holesterola i njegovih estara u intimi, celularnu proliferaciju glatkih mišićnih ćelija iz medije koje migriraju u intimu, proliferaciju vezivnotkivnih elemenata i transformaciju lokalnih monocita najpre u makrofage.[4, 5] Progresija ateroskleroze se odvija kroz tri stadijuma: stadijum lipidnog depozita, fibroateromatoznog plaka i komplikovane lezije i sa napredovanjem dovodi do progresivnog suženja lumena – stenozе u predelu karotidne račve.

1.1.2. Simptomatologija i klinička slika

Prema kliničkom ispoljavanju, cerebrovaskularne bolesti mogu biti asimptomatske i simptomatske. *Asimptomatske* bolesti se ne manifestuju kliničkim znacima i simptomima, i neurološki nalaz je uredan. U oko 20% bolesnika sa asimptomatskom karotidnom stenozom mogu da se vizuelizuju infarktna ognjišta (kompjuterizovana tomografija (CT) endokranijuma pokazuje pozitivan nalaz na ishemiju). *Simptomatični* bolesnici imaju epizode tranzitornih ishemijskih ataka (TIA), prolaznog gubitka vida (amaurosis fugax) ili ishemijskog moždanog udara (MU) u prethodnih šest meseci.

Globalna cerebralna ishemija nastaje zbog redukcije protoka kod hemodinamski značajnih stenozа (ili okluzija) uz eventualnu sistemsku hipoperfuziju. Fokalna ishemija mozga nastaje zbog (mikro)embolizacija cerebralne arterije, a simptomi zavise od lokalizacije i opsega arterijske okluzije. Tranzitorni ishemijski atak je akutni, reverzibilni, poremećaj neuroloških funkcija sa simptomima koji traju kraće od 24 časa, a izazvani su cerebralnom ishemijom. Tranzitorni ishemijski atak prethodi moždanom udaru u 10-50% slučajeva. Moždani udar je akutni neurološki deficit sa (fokalnom ili globalnom) simptomatologijom koja traje duže od 24 časa, a može biti izazvan cerebralnom ishemijom ili hemoragijom. Može se javiti kao veliki (major, Rankin skor veći od 3) i mali (minor, Rankin skor manji od 3).

1.1.3. Faktori rizika za nastanak karotidne bolesti

Faktori rizika za nastanak karotidne bolesti su hipertenzija, dijabetes melitus, pušenje, nivo masnoća u krvi i upotreba alkohola. Dokazani faktori rizika za nastanak cerebrovaskularnog

oboljenja su: šum nad karotidnom arterijom, hipertenzija, srčane bolesti, pušenje, dijabetes, neaktivnost, gojaznost itd, a nedokazani faktori rizika su: povišen hematokrit, hiperkoagulabilnost krvi, alkoholizam, inflamatorne bolesti, stres itd.[6]

Hipertenzija (HTA) povećava rizik od karotidne ateroskleroze dva puta na svakih 20 mmHg povećanja sistolnog arterijskog pritiska (SAP) i povećava incidenciju neurološkog deficita posle karotidne endarterektomije.[5] Sistolni arterijski pritisak viši od 160 mmHg je najsigurniji nezavisni prediktor ateroskleroze.[7] Incidencija i postoperativne hipotenzije i hipertenzije je viša kod bolesnika sa preoperativno nekontrolisanom hipertenzijom. Dijastolna hipertenzija (dijastolni arterijski pritisak, DAP >110 mmHg) je prediktor neželjenih događaja.

Pušenje povećava rizik od ishemijskog moždanog udara i karotidne stenozе za 25-50%. Prestanak pušenja smanjuje rizik od moždanog udara u odnosu na one koji nastavljaju da puše.

Veza između *nivoa holesterola* i moždanog udara nije čvrsto dokazana kao što je veza između holesterola i infarkta miokarda (IM). Smatra se da bolesnici sa karotidnom bolešću imaju korist od smanjivanja nivoa holesterola male gustine (LDL, *low-density lipoprotein*): za svakih 10% smanjenja - rizik od moždanog udara se smanjuje za 15%.[5] U primarnom nivou terapije preporučuju se statini.

Kod bolesnika sa *dijabetes melitusom* (DM) rizik nastanka moždanog udara je 2-5 puta veći. Iako je dijabetes poznati faktor rizika za kardiovaskularne komplikacije, dosadašnje studije pokazuju da se karotidna endarterektomija može bezbedno izvesti kod bolesnika sa dijabetes melitusom.[5, 8]

Metabolički sindrom čini poremećaj metabolizma glukoze, dislipidemija, hipertenzija, albuminurija, povišen indeks telesne mase (ITM) uz centralni tip gojaznosti (*waist-hip ratio*). Postoji snažna veza između metaboličkog sindroma i cerebrovaskularne bolesti, te se kontrola navedenih parametara uz redukciju telesne težine smatra merom primerne prevencije.[9]

Generalizovana ateroskleroza. Simptomatska koronarna i cerebrovaskularna bolest su udružene u oko 25-37% bolesnika,[5] a nakon preležanog moždanog udara nalaz ishemijskog miokarda postoji kod preko 50% bolesnika. Udruženost ekstrakranijalne karotidne bolesti sa

perifernom arterijskom okluzivnom bolešću (PAOB) nije podjednako konstantna kao što je to slučaj sa koronarnom bolesti i prema istraživanjima iznosi oko 20-37%. [10]

1.1.4. Dijagnostičke metode

Dijagnoza karotidne arterijske bolesti se postavlja na osnovu anamnestičkih podataka, fizikalnog pregleda (auskultacija karotidne arterije), duplex ultrasonografije, angiografije, transkranijalne Doppler ultrasonografije, kompjuterizovane tomografije sa angiografijom i magnetne rezonance sa arteriografijom.

Glavni simptomi karotidne arterijske bolesti su poremećaj vida, govora i glavobolja ili slabost lica ili ekstremiteta. *Auskultacijom* dijagnostikovani sistolni šum nad karotidnom arterijom je nespecifičan pokazatelj ateroskleroze karotidnih arterija. Za potvrdu karotidne arterijske bolesti i utvrđivanje stepena stenozе, potrebno je napraviti snimanje karotidnih arterija. [5]

Inicijalna dijagnostička metoda kod sumnje na bolest karotidnih arterija je neinvazivna *duplex ultrasonografija*, koja omogućava analizu stepena stenozе, sastava aterosklerotskog plaka, emblegenosti površine i hemodinamskih karakteristika protoka. Ova metoda ima senzitivnost od 97% i specifičnost od 89% u otkrivanju suženja većih od 70%. Postoji dobra korelacija Duplex sonografskog preoperativnog nalaza i patohistološke slike plaka pri endarterektomiji.

Angiografija se smatra „zlatnim standardom“ u dijagnostici supraaortalnih grana i predstavlja ključni faktor prilikom indikacionog odlučivanja.

Kompjuterizovana tomografija sa angiografijom (Multislice Computed Tomography Angiography – MSCT) predstavlja alternativnu dijagnostičku metodu koja pokazuje stepen stenozе i prirodu plakova, morfologiju karotidnih arterija i odnos sa ostalim strukturama vrata kao i Willisov poligon.

1.1.5. Lečenje karotidne bolesti

Lečenje karotidne bolesti može biti medikamentozno ili hirurško. Medikamentozno lečenje podrazumeva primenu terapije statinima i antiagregacionih lekova (kao što su acetil salicilna

kiselina, dipiridamol, klopidogrel ili tiklopidin) sa adekvatnom kontrolom krvnog pritiska i dijabetesa, i modifikacijom životnih navika apsolutnim prekidom pušenja. Hirurško lečenje podrazumeva primenu neke od metoda karotidne endarterektomije, klasičnu ili everzionu, interpoziciju grafta ili plasiranje endovaskularnog stenta.

1.1.6. Indikacije za karotidnu endarterektomiju

Prema preporukama Udruženja za vaskularnu hirurgiju, karotidna endarterektomija je preporučna kod bolesnika sa simptomatskom stenozom unutrašnje karotidne arterije (*arteria carotis interne*, ACI) od 50-99% kao i asimptomatičnih bolesnika muškog pola, mlađih od 75 godina sa stenozom unutrašnje karotidne arterije 70-99%.^[11] U asimptomatičnih bolesnika ženskog pola sa karotidnom stenozom, korist od endarterektomije je značajno manja nego kod muškaraca.^[11]

Rezultati NASCET studije – *The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* su pokazali da postoji 17% smanjenje incidencije moždanog udara i mortaliteta bilo kog uzroka posle dve godine kod operisanih bolesnika sa stenozom 70% i više u poređenju sa neoperisanim bolesnicima.^[12] Korist hirurškog lečenja kod bolesnika sa stenozom od 50 do 69% je nešto manja ali i dalje značajno viša nego sa primenom samo medikamentozne terapije (incidencija moždanog udara posle 5 godina se smanjuje za 15,7%). ACAS (*The Asymptomatic Carotid Artery Stenosis Study*) i ACST studije (*The Asymptomatic Carotid Surgery Trial*) su pokazale korist hirurškog lečenja kod asimptomatičnih bolesnika.^[13, 14] ACAS studija je za period petogodišnjeg praćenja asimptomatičnih bolesnika, sa stenozom većom od 60% prema NASCET kriterijumima, pokazala da je učestalost negativnog ishoda (moždani udar ili perioperativni moždani udar i smrtni ishod) kod bolesnika nakon karotidne endarterektomije iznosila 5,1%, a kod bolesnika lečenih medikamentozno uz redukciju faktora rizika 11%.^[13] ACST studija sličnog dizajna je pokazala da je petogodišnji rizik od negativnog ishoda 6,4% (moždani udar ili perioprativni šlog/smrt) kod bolesnika sa karotidnom endarterektomijom i 11,7% kod bolesnika lečenih samo medikamentozno.^[14]

Rezultati NASCET studije su pokazali da se najbolji rezultati u smanjenju incidencije istostranog moždanog udara, uopšte moždanog udara i smrtnog ishoda u toku 30 dana od operacije, viđaju kod muškaraca mlađih od 75 godina i operisanih u toku 2 nedelje od nastanka poslednjeg neurološkog deficita.^[12, 15, 16] U bolnici u kojoj se izvodi operacija

karotidna endarterektomija, najveći perioperativni rizik za moždani udar/smrt trebalo bi da bude niži od 6% kod simptomatičnih bolesnika, odnosno niži od 3% kod asimptomatičnih bolesnika.

1.1.7. Hirurgija

Karotidna endarterektomija je najčešći operativni zahvat u vaskularnoj hirurgiji i jedna od najčešćih operacija uopšte. To je hirurška procedura koja podrazumeva odstranjenje aterosklerotske intime i medije koji izazivaju kritičnu stenozu uz uklanjanje izvora embolizma.[4] Specifičnost rekonstrukcije na karotidnoj arteriji je neophodnost klemovanja da bi reparacija arterijskog stabla bila moguća. Tom prilikom može nastati cerebralna ishemija usled hipoperfuzije ili embolizacija tokom manipulisanja krvnim sudom. Po završetku operacije, cerebralni krvni protok može biti povećan, uz mogućnost nastanka neželjenog hiperperfuzionog sindroma, koji se karakteriše povećanjem protoka u *arteria cerebri media* (ACM) za više od 100%. Javlja se kod 9-14% bolesnika, ali je kod malog broja bolesnika simptomatski.[17]

1.1.8. Anestezija

Osnovni ciljevi anestezije tokom karotidne hirurgije su optimalna analgezija i sedacija uz održavanje hemodinamske stabilnosti unutar individualnih autoregulacionih granica, zaštita mozga i srca od ishemije, kao i brzi oporavak. Tokom operacije karotidne arterije mogu se koristiti dve vrste anestezije: opšta anestezija (OA, inhalaciona ili totalna intravenska anestezija) i regionalna anestezija (RA, duboki, intermedijarni ili površni cervikalni blok, ili kombinacija površnog i dubokog cervikalnog bloka ili cervikalna epiduralna anestezija).[18]

Tokom klemovanja unutrašnje karotidne arterije koriste se različite metode neuromonitoringa: kontaktiranje sa bolesnikom ako je budan, transkranijalni Doppler *arterie cerebri medie* (TCD), merenje *stump* (retrogradnog) pritiska u unutrašnjoj karotidnoj arteriji, „*near-infrared*“ spektroskopija (NIRS), elektroencefalografija (EEG) i somatosenzorni-evocirani potencijali (SSEP), ili kombinacija nekih od navedenih tehnika. Ne postoji jasan konsenzus koja od navedenih tehnika je najbolja.[19] U poređenju sa budnim bolesnikom tokom regionalne anestezije, sve druge metode neuromonitoringa imaju relativno nisku senzitivnost i

specifičnost za dijagnostiku neadekvatne cerebralne perfuzije i intraoperativnog moždanog udara sa lažno pozitivnim i lažno negativnim rezultatima.[18, 20]

NIRS meri regionalnu (frontalna kora) cerebralnu tkivnu saturaciju kiseonikom. Koristi principe spektrofotometrije. Meri se regionalna cerebralna oksigenacija (rSO_2) koja je pokazatelj ukupne arterijske, venske i kapilarne oksigenacije, mada predominantni uticaj ima venska krv. Smanjenje rSO_2 za 20% nakon klemovanja karotidne arterije je udruženo sa senzitivnošću 80% i specifičnošću 82% da detektuje intraoperativnu moždanu ishemiju. Prema sadašnjim preporukama, smanjenje rSO_2 za 20% se uzima kao kritična vrednost koja upozorava i kada se započinje sa interventnim merama.[21] Lažno pozitivan rezultat se za ovu *cut-off* vrednost dobija u 66% slučajeva i lažno negativan rezultat kod 2,5%, tj. ima 97,4% negativnu prediktivnu vrednost i 33,3% pozitivnu prediktivnu vrednost.[149] Povišen rSO_2 za više od 5% u odnosu na početne vrednosti posle deklemovanja karotidne arterije korelira sa većim rizikom razvoja cerebralnog hiperperfuzionog sindroma, sa senzitivnošću 100% i specifičnošću 86,4%.[22]

Poznato je da je prva endarterektomija karotidne arterije izvedena u uslovima lokalne infiltrativne anestezije. Početkom 60-ih godina prošlog veka, Wells i saradnici [23] su posmatrali seriju od 56 uzastopnih bolesnika sa stenozom karotidne arterije. Kod svih bolesnika su preoperativno (pre anestezije i operacije) izveli manuelnu kompresiju unutrašnje karotidne arterije u trajanju od 30 do 60 sekundi i kod 20% bolesnika su registrovali neurološki deficit. Te iste bolesnike su zatim operisali bez primene šanta ili sistemske hipotermije uz klemovanje karotidne arterije u trajanju do 30 minuta tokom opšte anestezije. Bolesnici su se probudili bez bilo kakve postoperativne neurološke sekvele.[23]

Ube tehnike anestezije imaju svojih prednosti i nedostataka. Izbor tehnike anestezije zavisi od iskustva i afiniteta anesteziologa, hirurga i želje bolesnika.[18] Osnovna prednost primene regionalne anestezije je bolja mogućnost procene neurološkog statusa bolesnika tokom klemovanja karotidne arterije, sa sledstvenom manjom upotrebom šanta.[24] Glavna prednost opšte anestezije je obezbeđen disajni put tokom cele procedure sa kontrolisanom ventilacijom i održavanjem koncentracije ugljen dioksida u opsegu referentnih vrednosti. Nedostaci opšte anestezije su uobičajene komplikacije vezane za primenu te tehnike anestezije (problem obezbeđenja disajnog puta, glavobolja, bol u grlu) i rezidualni efekat opšte anestezije u ranom

postoperativnom periodu koji može da maskira simptome i znake neuroloških komplikacija same hirurgije.

Za indukciju i održavanje anestezije koriste se i inhalacioni i intravenski anestetici. Pokazano je na animalnim i laboratorijskim modelima da opšti anestetici ispoljavaju neuroprotektivni efekat.[19] Propofol i sevofluran u sličnom obimu smanjuju brzinu cerebralnog metabolizma ali su cerebralni krvni protok i cerebralni krvni volumen značajno više smanjeni sa primenom propofola u poređenju sa sevofluranom. Iako ne postoje dokazi povezani sa neuroprotektivnim efektima anestetika iz kliničkih studija, druge mere dobre kliničke prakse značajno utiču na očuvanje neurološkog integriteta. Te mere obuhvataju kontrolu fizioloških varijabli sa održavanjem krvnog pritiska između normalnih vrednosti i za 20% viših od uobičajenih vrednosti tokom klemovanja karotidne arterije, [25] održavanje normokarbije i održavanje koncentracije glukoze u krvi u opsegu referentnih vrednosti zato što umerena hiperglikemija može uzrokovati pogoršanje moždanog oštećenja posle karotidne endarterektomije.[19, 26]

Bez obzira na tehniku anestezije, intraoperativna kontrola hemodinamske stabilnosti je od posebnog značaja. Prisustvo aterosklerotskog plaka interferira sa senzitivnošću baroreceptora i cerebrovaskularnim odgovorom što može uzrokovati smanjenje cerebralnog perfuzionog pritiska. Obzirom da je dugotrajna hipertenzija uobičajeno prisutna u ovoj grupi bolesnika, intraoperativno održavanje stabilnih vrednosti krvnog pritiska je veliki izazov. Prevencija labilnosti krvnog pritiska se postiže pretpostavljanjem stimulusa i primenom adekvatne terapije. Cilj je da se održi normotenzija pre i posle operacije i blago povišen krvni pritisak tokom perioda klemovanja karotidne arterije. Hemodinamska nestabilnost može da se održava postoperativno i najizrazitija je kod bolesnika sa obostranom karotidnom arterijskom bolešću i većom disfunkcijom barorefleksa.[5]

GALA studija je najveća randomizovana studija koja je uključila 3526 bolesnika iz ukupno 95 centara iz 24 zemlje sveta.[24] Analizirana je incidencija primarnog ishoda (koji je obuhvatio moždani udar, infarkt miokarda i/ili smrtni ishod) tokom 30 postoperativnih dana kod bolesnika operisanih u opštoj anesteziji i bolesnika operisanih u regionalnoj anesteziji. Rezultati GALA studije su pokazali da nema statistički značajne razlike u incidenciji moždanog udara, infarkta miokarda i smrtnog ishoda između primene opšte i regionalne anestezije tokom operacije. U zaključku GALA studije i prema preporukama Evropskog

udruženja vaskularnih hiruga navodi se da je operacija u obe vrste anestezije bezbedna i da anesteziolog i hirurg, u konsultaciji sa bolesnikom treba da izaberu vrstu anestezije.[27]

1.2. Komplikacije karotidne hirurgije

Karotidna hirurgija zahteva defanzivnost u indikacionim razmišljanjima i ofanzivnost u dijagnostikovanju i lečenju komplikacija, koje su retke ali značajne. Korist karotidne hirurgije je pod direktnim uticajam rizika nastanka perioperativnih neželjenih događaja.

Komplikacije rekonstrukcije karotidnih arterija mogu biti:

- vaskularne komplikacije sa ishemijom ili krvarenjem u regionu rekonstruisanog krvnog suda i
- komplikacije opšteg tipa (infarkt miokarda, respiratorna insuficijencija, šok itd.)

Primarne, najteže i najviše ispitivane komplikacije nakon karotidne hirurgije obuhvataju: perioperativno nastalu ishemiju mozga (perioperativno – intraoperativno i neposredno postoperativno nastali moždani udar i tranzitorni ishemijski atak), infarkt miokarda i smrtni ishod. Prema rezultatima ranije sprovedenih studija, perioperativni rizik za nastanak moždanog udara, infarkta miokarda ili smrtnog ishoda je 3-5% (5% NASCET) za simptomatične i manje od 3% (2,3% ACAS) za asimptomatične bolesnike. Pojedine studije novijeg datuma prikazuju da je rizik od perioperativnog moždanog udara niži i da kod asimptomatičnih bolesnika iznosi 1,4%, a kod simptomatičnih 3,1%, kao rezultat poboljšanja dijagnostike, medikamentozne terapije, primenjene operativne tehnike i preoperativne pripreme bolesnika.[4, 18]

1.2.1. Perioperativne neurološke komplikacije

Posledica perioperativne ishemije mozga je nastanak neurološkog deficita nakon rekonstrukcije karotidne arterije. Perioperativni moždani udar je najteža komplikacija rekonstruktivnih zahvata na karotidnim arterijama uopšte. Odlikuje se visokim mortalitetom i teškim morbiditetom (invalidnošću). Dešava se upravo kod bolesnika koji se operišu da bi moždani udar bio preveniran. Postoji oko 20 različitih kliničkih okolnosti koje mogu izazvati perioperativnu ishemiju mozga:

- Moždana hipoperfuzija koja nastaje zbog prolazne sistemske hipotenzije i/ili tokom klemovanja karotidnih arterija.
- Moždana hiperperfuzija koja se javlja zbog iznenadnog povećanja protoka krvi kroz karotidni sliv.
- Intra/postoperativna embolizacija arteriosklerotičnim i trombotičnim materijalom ili vazduhom.
- Intra/postoperativna tromboza rekonstruisane arterije.
- Intracerebralna hemoragija.
- Incidenti koji nisu vezani za rekonstruisani arterijski segment.

Incidencija onesposobljavajućeg perioperativnog moždanog udara je niža od 1% kod bolesnika koji su podvrgnuti karotidnoj hirurgiji.[12, 28, 29]

Perioperativni moždani udar se prema vremenu nastanka deli na:

- Intraoperativni moždani udar – neurološki deficit očigledan odmah nakon završetka operacije (uzrok je intraoperativni incident). Uzrokovan je ishemijom mozga tokom klemovanja arterije; embolizacijama mozga tokom preparisanja arterije ili disekcije arterije sa ulcerisanim ateromom, klemovanja embolegenog ateroma ili tokom plasiranja intraluminalnog *shunt*-a; intraoperativnom trombozom operisanog arterijskog segmenta. Intraoperativni moždani udar je češće embolijske i/ili hemoragijske geneze, a ređe je rezultat niskog cerebralnog krvnog protoka, slabe kolateralne cirkulacije i smanjene cerebrovaskularne rezerve.[5]
- Rani postoperativni moždani udar – neurološki deficit kod bolesnika koji se nakon operacije probudio neurološki intaktan, a zatim tokom tri naredna dana u jednom trenutku razvija senzornomotorni deficit koji je obično progresivan. Najčešći razlog je razvoj tromboze rekonstruisanog arterijskog segmenta. Ređi su drugi uzroci: reperfuziona lezija mozga, ekstenzivne lezije druge karotidne i/ili vertebralne arterije, hipotenzija i intrakranijalna hemoragija.

Rizik nastanka moždanog udara posle karotidne hirurgije je najjače povezan sa aktivnim neurološkim procesom pre hirurške intervencije. Drugi faktori koji povećavaju neurološki rizik su hemisferični ili retinalni tranzitorni ishemijski atak, rekurentni neurološki događaji, muški pol, ipsilateralna ishemijska lezija na kompjuterizovanoj tomografiji, okluzija

kontralateralne karotidne arterije, loša kolateralna cirkulacija, poremećaj stanja svesti, nepravilni ili ulcerisani plakovi [5, 30] i status prema ASA klasifikaciji fizičkog statusa bolesnika.

1.2.2. Druge lokalne i sistemske komplikacije

Postoperativno i rano postoperativno *krvarenje* nastaje sa učestalošću 0,5 do 0,7% posle operacije unutrašnje karotidne arterije.

Infekcije se nakon rekonstrukcija supraaortalnih grana retko javljaju (0,5-1%) i mogu biti površne (infekcije operativne rane) i duboke (infekcije grafta).

Oštećenje kranijalnih nerava se javlja u oko 7% bolesnika i najčešće je povezano sa dužinom trajanja operativnog zahvata, a obuhvata oštećenje sledećih nerava:

- Ramus marginalis mandibulae nervi facialis – ispad funkcije musculus mentalis-a i delimična pareza donje usne.
- Nervus auricularis magnus – pareza donjeg dela obraza, ušne školjke i potiljka.
- Nervus glossopharingeus (učestalost 1,5%) – poremećaj gutanja i oštećenje senzibiliteta za ukus i dodir jezika i ždrela; povlači se za do 4 nedelje.
- Nervus hypoglossus (učestalost 8,5%) – devijacija jezika na oštećenu stranu, ako je jednostrana, nemogućnost kontrolisanja jezika i poremećaj akta gutanja; traje do 4 nedelje pa se povlači.
- Nervus vagus (učestalost 2%) – promuklost sa paralizom ili parezom ipsilateralne glasne žice.
- Nervus laryngeus superior – povreda spoljašnje grane se manifestuje brzim zamorom glasa i slabljenjem refleksa kašlja sa disfunkcijom m. cricothyroideus-a; povreda unutrašnje grane – poremećaj akta gutanja trajanja do 6 nedelja.
- Nervus laryngeus recurrens – promuklost sa oslabljenim refleksom kašlja do 6 nedelja.
- Nervus phrenicus – pareza ili paraliza hemidijafragme.

U oko 3% bolesnika lezija kranijalnih živaca se povlači do otpusta, a kod još 3% u kasnijem periodu. Oko 1% operisanih bolesnika imaju tešku povredu.

Kardiovaskularne komplikacije posle karotidne endarterektomije nastaju najčešće kod bolesnika sa simptomatskim srčanim oboljenjem. Infarkt miokarda, definisan prema prisustvu Q zupca u elektrokardiogramu (EKG), nastaje u manje od 2% slučajeva.[5, 31] Predstavlja glavni uzrok perioperativnog i dugoročnog mortaliteta posle karotidne hirurgije i skoro polovinu velikih neželjenih događaja posle karotidne revaskularizacije kod asimptomatičnih bolesnika.[5, 31] Perioperativno mogu nastati kongestivna srčana insuficijencija, poremećaji ritma i angina pectoris.

Tokom operacije karotidne arterije postoji hirurško povlačenje i uklanjanje senzornih nervnih završetaka sa arterijskog zida, što dovodi do poremećaja baroreceptorske senzitivnosti.[17] *Hemodinamska nestabilnost*, u vidu hipotenzije i hipertenzije, javlja se kod 12-54% bolesnika u perioperativnom periodu.[17] Hemodinamska nestabilnost traje satima do danima posle procedure i uzrok je perioperativnih kardioloških i neuroloških komplikacija.[32] Vremenom se baroreceptorska funkcija stabilizuje, rezultirajući mnogo boljom hemodinamskom kontrolom tokom kasnog postoperativnog perioda. Postoperativna hipertenzija, definisana kao sistolni krvni pritisak viši od 180 mmHg nastaje kod 37 do 66% bolesnika.[17] Najznačajni faktor rizik za postoperativnu hipertenziju je preoperativni sistolni arterijski pritisak viši od 160 mmHg. Hipertenzija doprinosi oprećenju miokarda i kardiološkim i drugim komplikacijama, koje obuhvataju hematoma na mestu hirurškog reza i neurološke komplikacije. Drugim rečima, postoperativna hipertenzija povećava miokardnu potrošnju kiseonika i kod bolesnika sa smanjenom srčanom rezervom može da dovede do nastanka ishemije i infarkta miokarda, a povećanje protoka kroz karotidnu arteriju koja više nije značajno sužena može da dovede do ekscesivnog povećanja cerebralnog krvnog protoka. Preporučuje se održavanje arterijskog pritiska ispod 160 mmHg.[33] Hipotenzija je postoperativno ređa (8-10% bolesnika) [34] i najčešće je rezultat rezidualnog dejstva anestezika, antihipertenzivne terapije i hipersenzitivnosti baroreceptora, iako treba isključiti druge teže uzroke.[5] Postoperativna hipotenzija može da dovede do koronarne hipoperfuzije i da predisponira nastanak tromboze operisane karotidne arterije. Zbog toga je uobičajeni stav, da se hipotenzija agresivno koriguje nadoknadom tečnostima i vazopresorima, a značajnija hipertenzija vazodilatatornim lekovima. Postoperativna hipotenzija obično prestaje da bude značajna nakon 12-24 h od operacije.

Hipertenzija koja traje duže od 24 h, refrakтерна na terapiju, i praćena povraćanjem, glavoboljom i neurološkim deficitom predstavlja *reperfuzioni sindrom* (incidencija oko 2-

3%). Cerebralna hiperperfuzija je uobičajeno unilateralna. Povlači se najčešće posle terapije tokom nekoliko dana.

Na osnovu rezultata dva velika sistematična revijalna prikaza, ukupni mortalitet nakon operacije unutrašnje karotidne arterije je 1,3 do 1,8%, sa najvećom publikovanom incidencijom 15%.[5, 35]

Pojava *restenoze* nakon karotidne endarterektomije se može smatrati hroničnom komplikacijom operacije i javlja se u 2,6 do 10% (pa i 19%) slučajeva u različitim publikovanim serijama bolesnika. Publikovana stopa restenoze veće od 50% je oko 2,5%,[29] mada se publikovana incidencija simptomatske restenoze oko 0,6 do 3,6% a incidencija asimptomatske restenoze 8,8 do 19%. Preporučuje se postoperativna kontrola nakon 1, 6 i 12 meseci i dalje na godinu dana u cilju pravovremene dijagnoze restenoze operisane karotidne arterije.

Rana restenoza se javlja nakon 30 dana do kraja druge godine od karotidne endarterektomije, dok se kasna restenoza javlja nakon dve godine. Intimalna fibroza (miointimalna hiperplazija, fibroplazija) se najčešće vidi kod restenoze u prve dve godine. Kasna restenoza je obično rezultat progresije ateroskleroze. Faktori rizika su slični faktorima rizika za aterogenezu ali je restenoza češća kod osoba ženskog pola (manji prečnik karotidne arterije), kod osoba mlađih od 65 godina, pušača, u prisustvu bubrežne insuficijencije za ranu i hiperholesterolemije za kasnu restenozu. Statističko identifikovanje faktora rizika je teško zbog malog broja bolesnika sa restenozom nakon karotidne endarterektomije. Karotidna angioplastika je prvi izbor lečenja karotidne restenoze.[4]

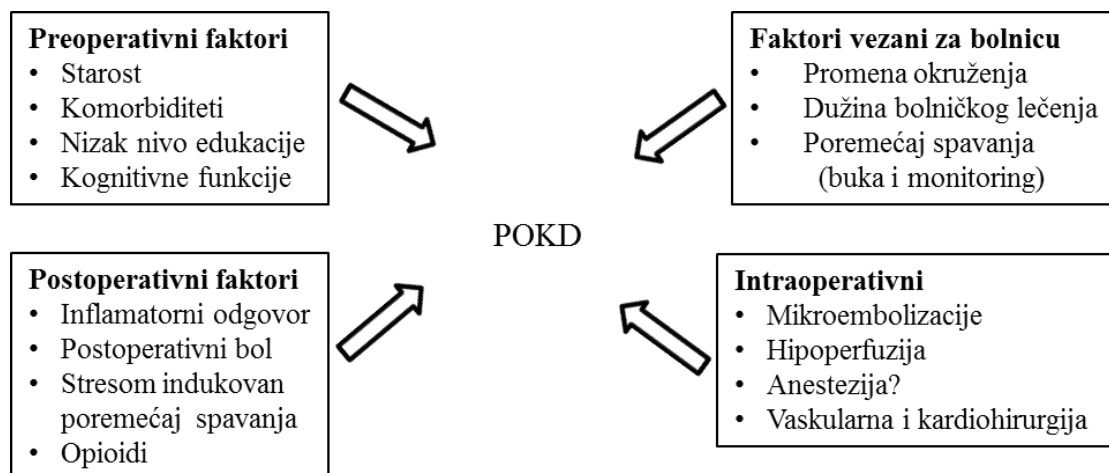
1.2.3. Postoperativne neurokognitivne disfunkcije (POKD)

Uprkos niske incidencije perioperativnog morbiditeta i mortaliteta i visoke incidencije terapijskog uspeha, suptilna neurološka oštećenja i rani postoperativni poremećaji neurokognitivnih funkcija nastaju kod više od 24 do 28% bolesnika posle operacije karotidne arterije.[36-41] Postavljanje dijagnoze postojanja kognitivnih poremećaja posle operacije često izostaje, s obzirom da je akcenat na gruboj proceni neurološkog statusa bolesnika i sposobnosti za obavljanje svakodnevnih aktivnosti. Smatra se da postoperativne kognitivne disfunkcije predstavljaju suptilniju formu moždanog udara sa sličnim patofiziološkim

mehanizmom nastanka. Postoperativno može nastati ne samo pogoršanje neurokognitivnih funkcija već i poboljšanje moždane funkcije usled korekcije perfuzije mozga ili uklanjanja plaka kao izvora embolizacija.[42]

Postoperativne kognitivne disfunkcije se definišu kao pogoršanje kognitivnih funkcija unutar različitih neurofizioloških domena (smanjenje funkcije percepcije (opažanja), koncentracije, pamćenja, egzekutivnih funkcija i brzine obrade podataka), povezano sa hirurškom intervencijom.[43-45]

Uzroci postoperativnih kognitivnih disfunkcija su multifaktorijalni, i obuhvataju preoperativne, intraoperativne, postoperativne i faktore vezane za bolničko okruženje. (Slika 1) [43]



Slika 1. Uzroci postoperativnih kognitivnih disfunkcija.

POKD, postoperativne kognitivne disfunkcije.

Mehanizam nastanka kognitivnih poremećaja posle karotidne endarterektomije nije potpuno jasan, i najčešće se navode sledeća 3 mehanizma:

1. ipsilateralne, tranzitorne promene krvnog protoka kroz a. *cerebri media* tokom klemovanja karotidne arterije, što je u skladu sa smanjenom cerebralnom električnom aktivnošću tokom perioda klemovanja karotidne arterije, [40, 46-48]
2. embolizacije koje potiču iz aterosklerotskog plaka [42, 49] i
3. cerebralna hiperperfuzija posle operacije, čak i ako su bolesnici asimptomatični.[50]

Cerebralni krvni protok je tokom klemovanja karotidne arterije regulisan adekvatnim krvnim pritiskom i cerebralnim autoregulatornim mehanizmima. Pad arterijskog krvnog pritiska do vrednosti na kojima je očuvana cerebralna perfuzija ne utiče na nastanak postoperativnih kognitivnih disfunkcija.[51]

Klemovanje karotidne arterije uzrokuje kratkotrajnu hipoperfuziju i/ili poremećaj krvno-moždane barijere, aktivirajući cerebralni inflamatorni i metabolički odgovor. To retko dovodi do nastanka perioperativnog moždanog udara, ali može biti uzrok diskretnih postoperativnih kognitivnih disfunkcija i asimptomatskih cerebralnih infarkta posle karotidne hirurgije.[52] Kaskada komplementa je proces koji ima ključnu ulogu u inflamaciji, opsonizaciji i citolizi nakon moždane ishemije.[53] Pokazano je da polimorfizam određenih genotipova komplementa (C3F+ i Y402H++) kod bolesnika podvrgnutih karotidnoj hirurgiji doprinosi nastanku postoperativnih kognitivnih disfunkcija.[53]

Cerebralne embolizacije (pre-, intra- i postoperativno nastale) imaju značajnu ulogu u nastanku smanjenja kognitivnih funkcija, prvenstveno kod kardiohirurških bolesnika i bolesnika podvrgnutih karotidnoj hirurgiji. Gaunt i saradnici [54] su pokazali da većina bolesnika tokom operacije karotidne endarterektomije imaju prosečno pet embolizacija tokom procedure. Mikroembolizacije nastale tokom manipulacija i disekcije karotidne arterije mogu uzrokovati ishemijsko oštećenje neurona i glije što dovodi do porasta markera cerebralnog oštećenja S100 β . [55] Pokazano je da embolizacije nastale tokom perioda preparisanja karotidne arterije, mogu uzrokovati promene na difuzionoj magnetnoj rezonanci.[37] U prilog tome govore i rezultati studije koju su sproveli Yoshida i saradnici [56] da se asimptomatski defekti na difuzionoj magnetnoj rezonanci posle konvencionalne karotidne hirurgije javljaju sa visokom incidencijom od oko 21%, čime se ukazuje na značaj embolizacija tokom operacije. Kod kardiohirurških bolesnika broj embolizacija je značajno veći nego u karotidnoj hirurgiji te se smatra da embolizacije imaju veći udeo u nastanku postoperativnog kognitivnog poremećaja.[57] Ispitivanjem povezanosti broja mikroembolusa i nastanka neurokognitivnih poremećaja nekoliko dana i 3 meseca posle operacije karotidne arterije pokazano je odsustvo značajne pozitivne korelacije, sa naglaskom da je nastanak više od 10 mikroembolusa na početku disekcije karotidne arterije češće povezan sa smanjenjem skora bar jednog testa kognitivnih funkcija.[54, 58] Na nastanak postoperativnih kognitivnih disfunkcija utiče ne samo broj već i priroda mikroembolusa. Vazdušni mikroembolusi imaju manje štetan efekat na ishod nego čvrsti. Čvrsti embolusi najčešće nastaju tokom disekcije karotidne arterije,

zatvaranja rane i prva četiri sata posle operacije, dok vazdušni embolusi nastaju tokom postavljanja šanta i kleme na arteriju.[54]

Rezultati dosadašnjih istraživanja ukazuju da ne postoji značajna povezanost između tehnike anestezije i incidencije postoperativnih kognitivnih disfunkcija.[39, 59] Kognitivni poremećaji tri meseca posle operacije se javljaju sa sličnom učestalošću posle malih (6,6%) i velikih (9,9%) nekardiohirurških procedura, što ukazuje da periproceduralni stres i individualna preosetljivost bolesnika [60] imaju veći uticaj na razvoj postoperativnog kognitivnog deficita od izbora tehnike anestezije i tipa hirurške procedure. Kardiovaskularni faktori rizika nisu prediktori kognitivnih disfunkcija posle bilo koje procedure.

Hirurška intervencija indukuje ekspresiju proinflamatornih citokina vodeći do sistemskog odgovora “akutne faze”.[61] Kod bolesnika podvrgnutih kardiohirurškim intervencijama pokazana je značajna povezanost između inflamatornih markera, C-reaktivnog proteina (CRP) i interleukina-1 (IL-1) i smanjenja neurokognitivnih funkcija.

Pokazano je da različiti lekovi utiču na razvoj postoperativnih kognitivnih disfunkcija. Lekovi koji se dovode u vezu sa njihovim nastankom su prikazani u tabeli 1.[62]

Tabela 1. Lekovi koji imaju ulogu u nastanku postoperativnih kognitivnih disfunkcija.

Lekovi povezani sa kognitivnim smanjenjem	
Opioidni analgetici	morfin, meperidin
Sedativi - hipnotici	benzodijazepini, barbiturati
Antihistaminici	difenhidramin, hidroxizin, hlorfeniramin
Nesteroidni antiinflamatorni lekovi	naproxen, ibuprofen, indometacin

Preuzeto i korigovano iz ref. [62].

U cilju poboljšanja dijagnoze i terapije postoperativnih kognitivnih disfunkcija, istraživanja su usmerena na identifikovanje dijagnostičkih i prognostičkih bioloških markera, koji bi mogli da ukažu na težinu i fazu kognitivnog poremećaja, da pomognu u stratifikaciji bolesnika koji će verovatno pozitivno da odgovore na primenjenu terapiju i pomognu u monitoringu efikasnosti primenjene terapije.[63] (Tabela 2)

Tabela 2. Biomarkeri postoperativnih kognitivnih disfunkcija.

POKD			↑S100A8 ↑NF-kappaB ↓TLR4 ↓IgM	↑AMPK ↑tripsin inhibitor/ kreatinin ↓8-izoprostan/ kreatinin	↑amiloid beta 1-42 Hiper-foforilisan <i>tau</i>
POD i POKD	APOE	↑kortizol	↑TNF- α ↑IL-6 ↑IL-8 ↑CRP ↑100B ↑IL-10	↑kopeptin ↑BDNF	↑↓urinarni 6-SMT

Biomarkeri identifikovani u POKD, i biomarkeri zajednički za postoperativni delirijum (POD) i POKD. Boja slova označava tip markera: crveno - sa dopaminom povezani markeri, zeleno - za glikokortikoide vezani markeri, plavo - sa inflamacijom povezani markeri, crno - drugi. Preuzeto i korigovano iz ref. [63].

POKD, postoperativne kognitivne disfunkcije; POD, postoperativni delirijum; APOE, apolipoprotein E; CRP, C-reaktivni protein; NF-kappaB, nuklearni faktor (*nuclear factor*) kapa B; S100A8, S100 protein koji vezuje kalcijum (*calcium binding protein*) A8 (za mijeloid vezan protein-8, kalgranulin A); S100B, S100 protein koji vezuje kalcijum (*calcium binding protein*) B; TNF- α , faktor tumorske nekroze (*tumor necrosis factor*)- α ; 6-SMT, 6-sulfatoxymelatonin; BDNF, Moždani neurotrofični faktor (*brain derived neurotrophic factor*); AMPK, adenzin monofosfat-aktivirana protein kinaza; TLR4, *toll-like receptor* 4, IgM, imunoglobulin M; IL, interleukin.

Procena kognitivnih poremećaja se prevashodno zasniva na kliničkoj proceni. Glavnu ulogu u dijagnostikovanju i proceni težine neurokognitivnih poremećaja imaju neuropsihološki testovi (ispitivanje). Međutim ti testovi su vrlo često složeni i dugotrajni, a kvalitet dobijenih rezultata testiranja je zavistan od adekvatne saradnje ispitanika.

Smatralo se da su postoperativno nastale kognitivne disfunkcije tranzitornog i reverzibilnog karaktera zbog čega je i njihov značaj umanjivan. Međutim, ispitivanjem se došlo do saznanja da postoperativne kognitivne disfunkcije značajno utiču na dužinu hospitalizacije, kvalitet života, psihosocijalno funkcionisanje, sposobnost uključivanja u programe rehabilitacije kao i da su praćene dugoročnim smanjenjem neurokognitivnih funkcija. Publikovano je postojanje povezanosti između postoperativnih kognitivnih disfunkcija i poremećaja u svakodnevnom funkcionisanju, prevremenog odlaska u penziju (sa radnih mesta) i zavisnosti od socijalno-

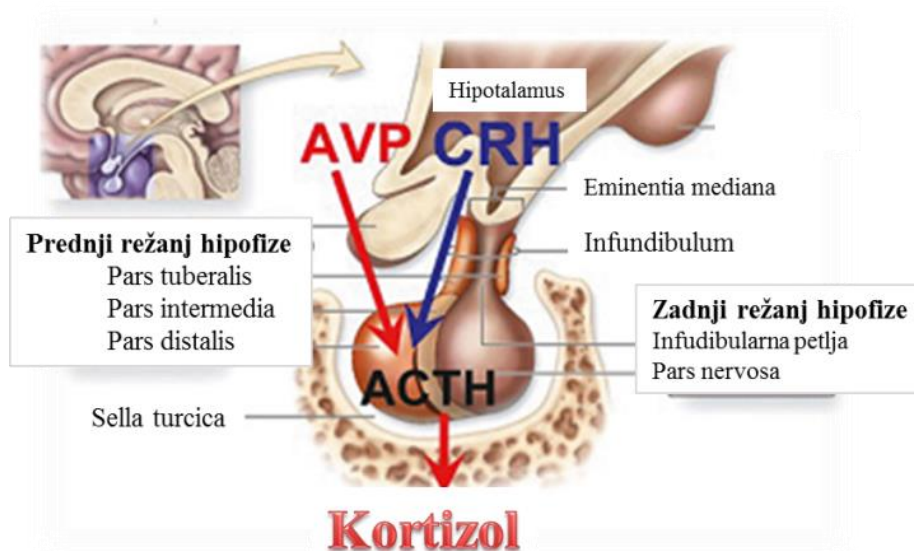
ekonomske pomoći posle otpusta iz bolnice.[64] U studiji koja je procenjivala neurokognitivne funkcije posle kardiohirurških procedura, Newman i sar.[45] su objavili da su postoperativne kognitivne disfunkcije na otpustu iz bolnice povezane sa smanjenjem kognitivnih funkcija 5 godina posle operacije, i sa mortalitetom [65] .

Podaci iz literature govore o boljem kvalitetu života bolesnika nakon hirurške intervencije ukoliko se na vreme uoče kognitivni poremećaji, ukazuje se potreba za njihovim ranim dijagnostikovanjem, praćenjem i objektivnim sagledavanjem korišćenjem ne samo baterije psiholoških testova već i pouzdanih biomarkera. Iz navedenih razloga poseban interes je pobudilo saznanje da pojedini klinički biomarkeri mogu da posluže kao parametri koji odražavaju stepen funkcionalnog integriteta sistema i struktura centralnog nervnog sistema (CNS) koje su uključene u proces više, kognitivne obrade informacija.[53]

1.3. Kopeptin

1.3.1. Sistemski odgovor na stres

Stres je više nespecifičnih reakcija organizma na štetne faktore iz okruženja. Štetni faktori iz okruženja aktiviraju adaptacione mehanizme u organizmu kako bi se organizam zaštitio uspostavljanjem ravnoteže sa sredinom. Svi faktori koji narušavaju homeostazu predstavljaju stresore. Oni ispoljavaju agresivno dejstvo na organizam – stresorno dejstvo, a odgovor organizma se naziva stres-reakcijom. Stres-reakcija nastaje aktivacijom autonomnog nervnog sistema (ANS) i osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg (*hypothalamo-pituitary-adrenal*, HPA).[66] Reakcija je neuroendokrinog karaktera, tj. obuhvata kompleksne endokrine i autonomne reakcije (hemodinamske, metaboličke, inflamatorne i imunološke) koje su različitog mehanizma i intenziteta zavisno od tipa i prirode stresora, od trajanja izloženosti stresoru, starosti, pola i istovremeno prisutnih drugih bolesti, tj. od različitih genetskih i epigenatskih faktora. Aktivacija endokrinog sistema obuhvata oslobađanje kortikotropin-oslobađajućeg hormona (*corticotropin-releasing hormone*, CRH) i arginin vazopresina (AVP) iz paraventricularnih jedara hipotalamusa. Arginin vazopresin i kortikotropin-oslobađajući hormon sinergistički stimulišu oslobađanje adrenokortikotropnog hormona (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH) iz prednjeg režnja hipofize, koji stimuliše koru nadbubrežne žlezde da stvara i oslobađa kortizol (Slika 2).



Slika 2. „Stres“ osovina hipotalamus-hipofiza-nadbubreg. Modifikovano prema ref. [67].

Kortizol je klasični hormon stresa koji se oslobađa iz kore nadbubrežne žlezde i koncentracija kortizola se može lako meriti. Koncentracija kortizola u serumu je proporcionalna stepenu stresa. Postoperativno, maksimalna koncentracija kortizola postiže se neposredno posle operacije, tj. u vreme ekstubacije. Procena i interpretacija koncentracije kortizola kao pokazatelja stepena stresa zavisi od intaktne (očuvane) funkcije i prednjeg reznja hipofize i nadbubrežne žlezde. Za direktnu procenu stresa na nivou percepcije (tj. na nivou mozga) neophodno je merenje kortikotropin-oslobađajućeg hormona ili arginin vazopresina.

1.3.2. Arginin vazopresin

Arginin vazopresin sistem ima ključnu ulogu u regulaciji individualnog endogenog odgovora na stres. Arginin vazopresin je po hemijskom sastavu polipeptid koji se sastoji iz 9 aminokiselina sa disulfidnom vezom između dve cisteinske aminokiseline. Prekursorni peptid – preprovazopresin se sintetiše u supraoptičkim i paraventricularnim jedrima hipotalamusa. Preprovazopresin (sastoji se iz 164 amino kiseline), se sastoji iz signalnog peptida, arginin vazopresina, neurofizina II i kopeptina (Slika 3). Provazopresin se stvara uklanjanjem signalnog peptida iz preprovazopresina i glikozilacijom u magnocelularnim neuronima u hipotalamusu. Prekursori vazopresina migriraju duž nervnih aksona koji se završavaju u zadnjem reznju hipofize, tako da se arginin vazopresin zajedno sa neurofizinom II i kopeptinom skladišti u vezikulama zadnjeg reznja hipofize (neurohipofiza). U manjoj

količini, arginin vazopresin se stvara i u drugim tkivima kao što su simpatičke ganglije, nadbubrežne žlezde i testisi. U značajnoj količini, vazopresin se nalazi u trombocitima, zbog čega je koncentracija vazopresina 5-6 puta viša u plazmi bogatoj trombocitima nego u plazmi bez trombocita. Eliminacija vazopresina se odvija hepatičkim i renalnim putem i smatra se da renalni klirens čini oko 50-70% njegovog ukupnog klirensa.[68] Arginin vazopresin se takođe metaboliše od strane nekoliko endotelnih i cirkulišućih endopeptidaza i aminopeptidaza.



Slika 3. Preprovazopresin i kopeptin. Arginin vazopresin (AVP) i kopeptin potiču iz prekusora preprovazopresina (sastoji se iz 164 amino kiseline), koji se sastoji iz signalnog peptida, arginin vazopresina, neurofizina II i kopeptina. Kopeptin je C-terminalni deo provazopresina. Modifikovano prema ref. [68].

Arginin vazopresin se sekretuje pulzatilno, primarno u odgovoru na porast osmolalnosti u plazmi (hiperosmolalnost), nizak volumen plazme i/ili nizak krvni pritisak (npr. ortostatska hipotenzija). Minimalne promene osmolalnosti plazme (do 1%) mogu uzrokovati značajne promene koncentracije arginin vazopresina. Koncentracija vazopresina kod zdravih osoba je od 1 do 5 pg/mL. Pad krvnog pritiska za više od 20-30% dovodi do porasta sekrecije vazopresina za nekoliko puta u odnosu na onu koja produkuje maksimalni antidiuretski efekat.[69] Arginin vazopresin se takođe sekretuje u odgovoru na stres (npr. fizički stres, akutni infarkt miokarda, srčana insuficijencija, bol) i stanje inflamacije. Glikokortikoidi, direktnim efektom na hipotalamus i/ili neurohipofizu, slabe ili eliminišu sekreciju vazopresina.

Arginin vazopresin ili antidiuretski hormon (ADH) ima centralnu ulogu u regulaciji osmotske i kardiovaskularne homeostaze. Periferna dejstva vazopresina se ostvaruju dejstvom na tri tipa receptora. Vazokonstriktorni i protombotični efekat je posredovan V_1a receptorima (V_1aR) smeštenim u glatkim mišićnim ćelijama krvnih sudova u jetri i bubrežima (interlobularne

arterije, vasa recta descendens) kao i u intersticijalnim ćelijama medule gde stimulišu oslobađanje prostanglandina. Stimulacija V₁aR uzrokuje vazokonstrikciju. V₂ bubrežni receptori (V₂R, smešteni u ćelijama bubrežnih distalnih tubula i sabirnih kanalića) imaju značajnu ulogu u homeostazi vode (antidiuretski efekat) stimulacijom apsorpcije vode i stvaranjem cikličnog adenzin monofosfata (cAMP). Farmakološka blokada V₂R se koristi u terapiji hiponatrijemije i srčane insuficijencije. V₁b (tzv. V₃) receptori, su većim delom smešteni u adenohipofizi, mozgu, pankreasu, miokardu i masnom tkivu, i uključeni su u sekreciju adrenokortikotropnog hormona iz prednjeg režnja hipofize, neuromodulaciju, regulaciju temperature i pamćenja i sintezu i sekreciju insulina.[68] Efekat na sekreciju adrenokortikotropnog hormona je rezistentan na inhibitorni efekat glikokortikoida putem povratne sprege ukazujući na ukrštenu povezanost arginin vazopresina i osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg što ima značajnu ulogu u razvoju dijabetesa (tip II). Arginin vazopresin je uključen u glikogenolizu u jetri (V₁aR) i sekreciju insulina i glukagona (V₁bR).[70] Direktno stimuliše oslobađanje kortizola putem V₁aR. Arginin vazopresin putem V₁bR na hromafinim ćelijama adrenalne medule, stimuliše oslobađanje adrenalina koji doprinosi hiperglikemiji (stimulacijom glikogenolize u jetri). Takođe, arginin vazopresin stimuliše agregaciju trombocita i oslobađanje fon Vilebrandovog faktora (*von Willebrand factor*), P-selektina i faktora VIII.[71]

Arginin vazopresin je nestabilan u izolovanoj plazmi i serumu (i kada se čuva na -20 °C),[72] ima veoma kratak polu-život (16-20 min) i brz klirens. Takođe, više od 90% vazopresina je vezano za trombocite, zbog čega izmerena koncentracija u krvi zavisi od broja trombocita. Nepotpuno uklanjanje trombocita iz uzorka plazme ili produženo čuvanje neprocesuiranog uzorka krvi može dovesti do rezultata lažno visokih vrednosti arginin vazopresina.[68, 73] Iz tih razloga arginin vazopresin nikada nije dostigao širu kliničku primenu i istraživači su se koncentrisali na pronalaženje stabilnijeg molekula koji odražava koncentraciju vazopresina. Kao što je već rečeno, arginin vazopresin se sinergistički stvara i sekretuje u cirkulaciju u ekvimolarnom odnosu sa kopeptinom – koji predstavlja C-terminalni deo preprovazopresina (CT-proAVP).

1.3.3. Kopeptin

Kopeptin (takođe poznat i kao AVP-vezani glikopeptid, CTproAVP), je po prvi put opisan 1972.god. od strane Holwerda.[74] Predstavlja glikopeptid koji se sastoji iz 39 aminokiselina.

Zbog stoihometrijske sinteze sa arginin vazopresinom, kopeptin odražava koncentraciju vazopresina u humanoj plazmi i serumu.[75] Postoji značajna korelacija koncentracije kopeptina i arginin vazopresina kod zdravih osoba (Spearmanov koeficijent $r=0,74$; 95% IP, 0,55-0,86; $P<0,0001$).[76] S obzirom da se kopeptin oslobađa iz hipotalamusa u ekvimolarnom odnosu sa hipotalamičkim hormonom stresa vazopresinom, sekrecija kopeptina je stimulirana ne samo promenama osmolalnosti u plazmi, promenom cirkulišućeg volumena krvi i krvnog pritiska, već i stresom i inflamatornim stanjima. Za razliku od arginin vazopresina, kopeptin je stabilniji u cirkulaciji, ima duži poluživot (duži od 90 minuta) i lakše se određuje.[76, 77] *Ex vivo* je stabilan tokom bar sedam dana na sobnoj temperaturi i 14 dana na 4 °C.[76] Druge prednosti kopeptina obuhvataju sledeće: vreme inkubacije kopeptina je 20 minuta i rezultati su brzo dostupni, nije potrebna preanalitička obrada, potrebna je mala količina seruma ili plazme, visoko je senzitivan i može se lako odrediti sa nekoliko ručnih i automatskih testova.[68, 73]

1.3.4. Kopeptin u fiziološkim stanjima

Zavisno od individualnog fiziološkog stanja, koncentracija kopeptina, slično vazopresinu, može da varira. Pokazano je da je kod zdravih volontera medijana koncentracije kopeptina blago, ali značajno viša kod muškaraca (4,3 (0,4-44,3) pmol/L) u odnosu na žene (3,2 (1,0-14,8) pmol/L).[76] Razlika u koncentraciji kopeptina po polu nestaje u situacijama većeg stresa.[76, 78] Zabeleženo je povećanje koncentracije kopeptina u stanju gladovanja i posle fizičke aktivnosti, i smanjenje koncentracije posle unosa vode.[76] Takođe, utvrđeno je postojanje značajne povezanosti između koncentracije kopeptina i glomerularne filtracije (eGFR) kod muškaraca ali ne i žena, kao i veličine leve pretkomore.[76, 79] Pokazano je da ne postoji značajna korelacija između koncentracije kopeptina i starosti bolesnika.[76, 79] Kopeptin je dobro poznat hormon stresa i služi kao pokazatelj individualnog odgovora na stres.[78] Pouzdaniji je pokazatelj stepena stresa u poređenju sa kortizolom.[78] Katan i saradnici su pokazali da stres indukuje značajno veći porast kopeptina u poređenju sa kortizolom uz postojanje značajne korelacije koncentracije kortizola i kopeptina ($r=0,46$, $P<0,001$).[78]

1.3.5. Klinička primena kopeptina

U poređenju sa kortizolom, promena koncentracije kopeptina blisko prati individualni odgovor na stres.[78] Postoji pozitivna udruženost kopeptina sa težinom i ishodom bolesti,

zbog čega je kopeptin predložen i koristi se kao prognostički parametar u akutnim bolestima.[67, 76] Koncentracija kopeptina u plazmi je povezana sa mortalitetom u nekoliko akutnih oboljenja. Reakcija akutne faze u kritičnim bolestima se odlikuje naglim i masivnim oslobađanjem hormona stresa, uključujući adrenokortikotropni hormon i kortizol, kateholamine, vazopresin, glukagon i hormon rasta.[80] U akutnoj fazi kritičnih bolesti, taj odgovor održava efektivni cirkulišući volumen krvi i tkivnu oksigenaciju, i povećava stvaranje energije. Perzistentna sistemska inflamacija dovodi do tkivne hipoksije i ćelijskog oštećenja uzrokujući disfunkciju i insuficijenciju više organskih sistema. U hroničnom stadijumu kritičnih oboljenja, hormonski profil se značajno menja i odlikuje se neadekvatno niskom koncentracijom vazopresina, početkom razvoja *sick euthyroid syndrome* i smanjenim odgovorom nadbubrežne žlezde na adrenokortikotropni hormon, često uprkos hiperkortizolemiji. U sepsi, nastaje značajna aktivacija nekoliko endokrinih sistema, uključujući vazopresin osovinu, koji se vrlo brzo i iscrpe.[80] Smatra se da, kako je kopeptin pokazatelj nespecifičnog odgovora na stres, i s obzirom da različiti faktori dovode do porasta koncentracije kopeptina, kombinovana primena kopeptina i drugih biomarkera ima veći dijagnostički i prognostički značaj za klinički ishod različitih bolesti, nego upotreba samo kopeptina.

Tačan mehanizam koji povezuje kopeptin i težinu bolesti je nejasan, a mogući su sledeći mehanizmi oslobađanja kopeptina u kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim bolestima:[81]

- *Prvo*, kopeptin je deo endokrinog odgovora na stres kod akutnih i životno ugrožavajućih oboljenja [67, 78, 82] (obuhvatajući infarkt miokarda i moždani udar) i prema tome predstavlja brzi i neposredni marker individualnog odgovora na stres.[78, 82] Koncentracija kortizola u serumu je proporcionalna stepenu stresa, ukoliko je osovina hipotalamus-hipofiza-nadbubreg očuvana, odražava individualni stepen stresa i predviđa ishod u sepsi i pneumoniji.[83] Koncentracija kopeptina predstavlja suptilniji pokazatelj stepena stresa nego koncentracija kortizola.[78]
- *Drugo*, usled aktivacije baroreceptora u karotidnom sinusu i aortnom luku, kopeptin se oslobađa kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i niskim srčanim minutnim volumenom. Hipervolemija i hiponatremija stimulišu oslobađanje kopeptina.

- *Treće*, cerebralni edem, koji se razvija ubrzo posle početka fokalne cerebralne ishemije je glavni razlog za oslobađanje kopeptina, i razlog je ranog nastanka značajne nesposobnosti posle akutnog ishemijskog moždanog udara.

Kopeptin je koristan dijagnostički biomarker infarkta miokarda, [84, 85] srčane insuficijencije, [86] hiponatremije, [87] paraneoplastičnog sindroma [88] i diabetes insipidusa.[77] Dodatno, pokazano je da kopeptin predstavlja značajan prognostički biomarker, i da je koncentracija kopeptina u korelaciji sa težinom i mortalitetom različitih bolesnih stanja (uključujući hroničnu opstruktivnu bolest pluća (HOBP), pneumoniju, sepsu, cirozu jetre, pankreatitis, traumatsku povredu glave, šok različite etiologije, akutno plućno oštećenje), [89-95] a posebno se naglašava uloga kopeptina u kardiovaskularnim [96-98] i cerebrovaskularnim bolestima.[81, 99, 100] Kopeptin poboljšava trijažu u ambulantama hitnog prijema.[101]

Koncentracija kopeptina u plazmi je značajno povišena kod bolesnika sa postoperativnim kognitivnim disfunkcijama i nezavistan je prediktor kognitivnih poremećaja posle kardiohirurških procedura.[102] Takođe, pokazano je da je kopeptin pouzdani marker u ranoj proceni i predikciji mortaliteta kod bolesnika sa ishemijskim ili hemoragijskim inzultom nakon operacije unutrašnje karotidne arterije.[103]

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Formulisani su sledeći ciljevi istraživanja:

1. Ispitati povezanost nivoa kopeptina merenog perioperativno i nastanka neurološkog deficita i neurokognitivnih poremećaja neposredno posle operacije karotidne endrterektomije.
2. Ispitati povezanost nivoa kopeptina merenog perioperativno i ishoda hirurškog lečenja bolesnika godinu dana posle operacije karotidne endrterektomije.

3. MATERIJAL I METOD

3.1. Ispitanici

Istraživanje je sprovedeno kao kohortna studija u Institutu za kardiovaskularne bolesti (IKVB) Dedinje nakon dobijanja odobrenja Etičkog komiteta IKVB Dedinje i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Istraživanjem su bili obuhvaćeni bolesnici podvrgnuti elektivnoj endarterektomiji unutrašnje karotidne arterije. Statistički je bilo procenjeno da je za validno statističko zaključivanje za nivo poverenja od 95% i statističku moć od 80% u istraživanje potrebno uključiti najmanje 96 bolesnika, a na osnovu podataka iz literature, da je incidencija postoperativnih kognitivnih disfunkcija oko 25% posle operacije karotidne endarterektomije. Studija je sprovedena tokom petomesečnog perioda 2013. god. kada je u ispitivanje uključeno prvih 77 bolesnika ali je iz tehničkih razloga prekinuta i nastavljena još tokom dva meseca 2015. godine, odnosno do uključivanja u studiju ukupno 98 bolesnika kako je bilo planirano.

Svi bolesnici su bili upoznati sa studijom i pristali su da učestvuju u ispitivanju. Kriterijumi za isključivanje iz studije su prikazani u tabeli 3.

Tabela 3. Kriterijumi za isključivanje bolesnika iz studije

Kriterijumi za isključivanje bolesnika iz studije

Akutni koronarni sindrom

Prisustvo ishemije miokarda na testu operećenja

Dekompenzovana srčana insuficijencija

Stenoza aortnog ušća (SOAS)

Ejekciona frakcija leve komore < 40%

Bubrežna disfunkcija (serumski kreatinin >1,4 mg/dL)

Terapija kortikosteroidima

Nepristajanje za učestvovanje u studiji

3.2. Anesteziološki i hirurški postupci

Pre operacije, kod svih bolesnika su urađena rutinska klinička ispitivanja, uključujući detaljnu istoriju bolesti, fizikalni pregled, osnovne biohemijske analize i kompletnu krvnu sliku, 12-kanalni EKG i radiografiju srca i pluća. Indikacije za operaciju donosio je konzilijum vaskularnih hirurga u skladu sa važećim preporukama a nakon učinjene duplex-ultrasonografije magistralnih arterija vrata, odnosno MSCT angiografije.

3.2.1. Anesteziološki postupak

Svi bolesnici su bili premedicirani intramuskularnom primenom midazolama 5 mg, morfina 4 mg i atropina 0,5 mg 30 min pre uvoda u opštu anesteziju.

Kod svih bolesnika primenjena je opšta anestezija. Izbor tehnike anestezije za svakog bolesnika (opšta intravenska ili inhalaciona) se zasnivao na preferenciji i afinitetu ordinirajućeg anesteziologa. Uvod u anesteziju sproveden je, nakon preoksigenacije u trajanju od 3 minuta, intravenskom primenom fentanila (1 - 3 μ g/kg) i hipnotičkih doza propofola (0,5 - 2,0 mg/kg). Po nastanku hipnoze, primenjena je intubaciona doza nedepolarišućeg mišićnog relaksanta srednje dugog delovanja, rokuronijuma u dozi od 0,6 - 1,0 mg/kg a disajni put je obezbeđen endotrahealnom intubacijom.

Opšta anestezija je održavana potentnim inhalacionim anestetikom sevofluranom ili intravenskim (IV) anestetikom propofolom u kontinuiranoj intravenskoj infuziji zavisno od ličnog izbora ordinirajućeg anesteziologa, dozom kojom su vrednosti entropije (*state entropy* - *SE*) održavane u opsegu od 40 do 60.

Tokom anestezije ventilacija je bila kontrolisana intermitentnim pozitivnim pritiskom sa disajnim volumenom od 6 - 8 ml/kg (mešavina kiseonik/vazduh 50%/50%) uz održavanje koncentracije ugljen-dioksida u izdahnutom gasu u granicama normokapnije podešavanjem disajne frekvencije.

U slučaju hemodinamske nestabilnosti primenjivani su vazoaktivni lekovi (atropin, efedrin, fenilefrin, nitroglicerol, natrijum nitroprusid, urapidil, metoprolol). Hipotenzija je definisana

kao sistolni arterijski pritisak niži od 90 mmHg ili smanjenje sistolnog arterijskog pritiska za 20% i više od uobičajenih preoperativnih vrednosti merenih tokom prethodnih 10 dana. Hipotenzija je lečena smanjenjem *end-tidal* koncentracije sevoflurana ili doze propofola ukoliko je vrednost SE bila niža od 50. Ukoliko hipotenzija nije korigovana smanjenjem dubine anestezije, apliciran je bolus efedrina IV (10 + 10 mg) i/ili bolus fenilefrina IV (100 mcg). Hipertenzija je definisana kao sistolni arterijski pritisak viši od 160 mmHg ili za 20% viši od uobičajenih preoperativnih vrednosti. Hipertenzija je lečena povećanjem *end-tidal* koncentracije sevoflurana ili doze propofola i bolusom fentanila. Ukoliko hipertenzija nije korigovana povećanjem dubine anestezije, ordiniran je urapidil IV (u ponavljanim bolus dozama 10 - 25 mg) ili kontinuirana IV infuzija nitroglicerina (početna doza 5 µg/min, uz povećanje brzine infuzije do postizanja efekta, odnosno maksimalne doze 400 µg/min) ili natrijum nitroprusida (početna doza 0,2 µg/kg/min, uz povećanje doze do postizanja efekta - do maksimalne doze 5 µg/kg/min). Bradikardija je definisana kao pad srčane frekvencije ispod 45 udara/min i lečena je atropinom u pojedinačnoj dozi od 0,5 do 1 mg, do ukupno 3 mg. Tahikardija je definisana kao porast srčane frekvencije iznad 90 udara/min i lečena je primenom metoprolola u pojedinačnoj dozi 2,5 do 5 mg, ukupno 15 mg.

3.2.2. Monitoring

Tokom anestezije kod svih bolesnika je korišćen monitoring kardiovaskularnog sistema (petokanalni EKG, direktno – invazivno merenje arterijskog krvnog pritiska preko intraarterijske kanile), monitoring diureze i monitoring respiratornog sistema (ostvareni disajni volumen, minutna ventilacija, maksimalni inspiratorni i prosečni pritisak u disajnim putevima, koncentracija kiseonika, i sevoflurana u udahnutom i izdahnutom gasu, kao i koncentracija ugljen-dioksida u izdahnutom gasu (kapnometrija) i pulsna oksimetrija za praćenje saturacije hemoglobina kiseonikom periferne krvi). Gasne analize arterijske krvi sprovedene su pre i nakon uvida u anesteziju. Dubina anestezije praćena je entropijom.

Monitoring cerebralne funkcije tokom opšte anestezije vršen je merenjem cerebralne oksimetrije čije su vrednosti održavane u opsegu od 80% preoperativnih vrednosti. Tokom klemovanja unutrašnje karotidne arterije, arterijski krvni pritisak je održavan u intervalu normalnih preoperativnih vrednosti i 20% iznad tih vrednosti, primenom vazoaktivnih lekova.

Bolesnici su ekstubirani u operacionoj sali ili u jedinici intenzivnog lečenja (JIL) nakon što su bili ispunjeni anesteziološki kriterijumi za ekstubaciju i ukoliko nije bilo neurološkog deficita. Pre ekstubacije rezidualni neuromišićni blok uklanjan je antiholinesteraznim lekom - neostigminom u dozi 2,5 mg u kombinaciji sa atropinom 1 mg IV.

3.2.3. Hirurška tehnika

Kod svih bolesnika uključenih u istraživanje učinjena je everziona karotidna endarterektomija na standardni način od strane iskusnog vaskularnog hirurga. Primena šanta tokom klemovanja unutrašnje karotidne arterije bila je bazirana na proceni i odluci hirurga tokom operacije. Heparin u dozi od 5000 ij je primenjen 3 minuta pre klemovanja karotidne arterije. Morfologija plaka je evaluirana inspekcijom i histološkom analizom. Plakovi su bili klasifikovani prema sastavu na: lipidni, mešoviti ulcerisani i kalcifikovani morfološki tip plaka.

3.3. Postoperativni postupci

Po završetku operacije, bolesnici su transportovani u jedinicu intenzivnog lečenja, gde je nastavljena opservacija do jutra sledećeg postoperativnog dana. Neurološki status je bio procenjen od strane ordinirajućeg anesteziologa pre i posle operacije. Postoperativna analgezija se održavala primenom morfina u dozi od 0,0625 mg/kg, odnosno 2-4 mg, meperidina 25-50 mg IV ili primenom terapijske doze nesteroidnog antiinflamatornog leka (NSAIL; acetaminofen 1 g ili ketorolak 30 mg IV). Analgetska terapija je ordinirana na zahtev bolesnika ili ako je ocena bola procenjena primenom numeričke skale za ocenu bola (*numerical rating scale*, NRS) bila veća od 3.

Preoperativna hronična terapija je bila nastavljena istog dana posle operacije (beta blokatori, statini, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE), blokatori Ca kanala). Antiagregaciona terapija je bila nastavljena dan posle operacije. Antikoagulantna terapija sa niskomolekularnim heparinom (*low molecular weight heparins*, LMWH) ordinirana je istog ili prvog postoperativnog dana zavisno od procene i odluke hirurga koji je operisao bolesnika.

Bolesnici sa uobičajenim postoperativnim tokom su otpušteni kući 48 - 72 h posle operacije i dalje klinički i ultrasonografski praćeni ambulantno.

3.4. Ispitivani parametri

Pre operacije beležene su demografske i kliničke karakteristike bolesnika: broj istorije bolesti, identifikacioni inicijali, broj telefona, starost, pol, nivo edukacije, telesna težina i visina, istorija ishemijskog oboljenja srca, periferne arterijske okluzivne bolesti i hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP), preoperativna kardiološka, pulmološka i sedativna terapija. Zabeleženi su faktori rizika za aterosklerozu: nasleđe, pušenje, hiperlipidemija, hipertenzija i šećerna bolest (dijabetes melitus). Hipertenzija je bila definisana kao arterijski krvni pritisak (KP) viši od 140/90 mmHg ili upotreba antihipertenzivne terapije. Dijabetes melitus je definisan kao nivo glukoze u plazmi natašte >126 mg/dL (6,93 mmol/L) ili antiglikemijska terapija. Hiperlipoproteinemija je bila definisana kao poslednji put izmeren nivo lipoproteina niske gustine viši od 100 mg/dl (2,6 mmol/L) ili tekuća terapija. Koronarna arterijska bolest je definisana kao bolest dijagnostikovana od strane kardiologa. Periferna arterijska okluzivna bolest je definisana na osnovu istorije bolesti o lečenju ili dijagnozi bolesti ilijačnih ili arterija donjih ekstremiteta, ili anamnestičkih podataka o klaudikacionim tegobama ili ishemiji ekstremiteta.

Dokumentovani su podaci o osnovnoj bolesti (da li je bolest simptomatska ili asimptomatska), vrsti simptoma, stepenu stenoze operisane i suprotne unutrašnje karotidne arterije, prisustvu okluzije i prethodno operisane suprotne karotidne arterije.

U toku operacije beleženi su: vrsta anestezije (inhalaciona ili intravenska), strana operisane karotidne arterije, dužina operacije, dužina klemovanja karotidne arterije, tip aterosklerotskog plaka, intraoperativna medikamentozna terapija (primena i doze vazopresornih/inotropnih lekova i vazodilatatornih lekova) i potreba za intraluminalnim šantom.

Pratili smo učestalost hipotenzije kod svih bolesnika, definisanu kao sistolni krvni pritisak niži od 90 mmHg ili pad sistolnog krvnog pritiska za više od 20% u odnosu na preanestetičke vrednosti. Takođe smo pratili i učestalost hipertenzivnih epizoda, definisanih kao sistolni krvni pritisak viši od 160 mmHg ili porast sistolnog krvnog pritiska za 20% više od preanestetičkih vrednosti, koje su lečene od strane anesteziologa. Evidentirali smo eventualne poremećaje srčanog ritma (supraventrikularni, ventrikularni i poremećaji sprovođenja) i intraoperativne respiratorne komplikacije.

Posle operacije beležni su vrsta, doza i vreme davanja analgetske i sedativne terapije, kao i vrsta, doza i vreme davanja antihipertenzivne terapije.

Postoperativno 6, 12 i 24 h posle operacije, vršena je procena inzenziteta bola primenom numeričke skale (*verbal rating scale, VRS*). Bolesnici su bili instruisani da na numeričkoj skali izaberu broj od 0 do 10 koji na najbolji način opisuje njihov trenutni bol tako da 0 označava odsustvo bola, a 10 „najjači mogući bol“.

Pojava neželjenih događaja praćena je tokom celokupnog trajanja bolničkog lečenja.

3.4.1. Određivanje biohemijskih i imunoloških markera

Prvi uzorak krvi (Uzorak I, T1 vremenski momenat) za analize je bio uzet iz prekubitalne vene 12 - 18 h pre planirane operacije. Drugi i treći uzorak (uzorak II i III, T2 i T3 vremenski momenat) su bili dobijeni iz radijalne arterije intraoperativno u momentu IV primene heparina pre klemovanja unutrašnje karotidne arterije i 3 h kasnije (posle operacije).

Unutar 30 minuta od dobijanja uzoraka krvi, uzorci su bili centrifugirani (3000 obrtaja tokom 20 minuta) i serum je zamrzavan i čuvan na -70°C za kasniju analizu. Koncentracija kopeptina merena je iz uzoraka krvi dobijenih preoperativno, intraoperativno i postoperativno. U serumu, nivo kopeptina je meren upotrebom komercijalno dostupnog *krypton-emission time resolving testa* (BRAHMS, Berlin/Henningsdorf, Germany) sa donjim limitom detekcije od 4,8 pmol/L. Funkcionalna osetljivost testa (najniža vrednost sa koeficijentom varijacije 20%) bila je 12 pmol/L i dozvoljavala je preciznost merenja kopeptina u opsegu od 4,8 do 2000 pmol/L.

Koncentracija interleukina-6 u serumu (IL-6) je određivana 12 - 18 h preoperativno (T1) i 3 h posle operacije (T3) primenom elektrohemijskog hemiluminescentnog imuno testa (Access 2, Beckman Coulter Inc, and California). Koncentracija visoko osetljivog C-reaktivnog proteina u serumu (*high-sensitivity C-reactive protein, hsCRP*) određivana je 12 - 18 h preoperativno (T1) i 3 h posle operacije (T3). Korišćena je metoda imunoturbidimetrijskog određivanja nivoa hsCRP-a u serumu. Koncentracija kortizola i moždanog natriuretskog peptida (*brain natriuretic peptide, BNP*) određivana je 12 - 18 h preoperativno (T1) i 3 h posle operacije (T3) (Access 2, Beckman Coulter Inc, and California). Nivo kortizola u serumu je određivan

hemiluminescentnim imuno određivanjem na mikro česticama. BNP je određivan dvostepenim imunoenzimskim testom (sendvič). Hematološki parametri su određivani na automatskom hematološkom Coulter HMX brojaču (Beckman Coulter Electronics, Fullerton, CA, USA) a biohemijski testovi na Synchron DxC600 autoanalizatoru (Beckman Coulter Electronics, Fullerton, CA, USA).

3.4.2. Ispitivanje neurokognitivnih funkcija

Neurokognitivne funkcije su evaluirane kod svih bolesnika dan pre operacije i prvog postoperativnog dana, primenom baterije neuropsihometrijskih testova (NPMT), izabranih da reprezentuju širok opseg kognitivnih funkcija unutar različitih domena: verbalnu i vizuelnu memoriju, pažnju i koncentraciju, i egzekutivne izvršne funkcije:[46, 104, 105]

- Za procenu verbalnog učenja i pamćenja korišćen je Rejov test verbalnog učenja (*The Verbal Learning Test*, VLT): ispitaniku je pročitana spisak od 15 reči brzinom 1 reč u sekundi, i beležen broj ukupno ponovljenih reči posle tri probe i broj reči koje je ispitanik mogao uspešno da ponovi posle 20 minuta. Prvom fazom testa procenjuje se kapacitet neposrednog pamćenja i učenja, a u drugoj slobodnog prisećanja i dugoročne memorije, odnosno evokacije (kodiranje informacija u dugoročnoj memoriji; hipokampalna funkcija).
- *Controlled Oral Word Association Test* (COWA) je korišćen za testiranje verbalne fluentnosti, čime se ispituje funkcija dominantne (leve) hemisfere. Test se sprovodio u tri studije u kojima bolesnik tokom 1 minuta je trebalo da nabroji što veći broj reči, tako da nazivi reči počinju na slovo: S, K i L ili A, F i S. Rezultat je zbir svih nabrojanih reči iz sve tri studije.
- Za procenu vizelne memorije, i procenu funkcije pre svega nedominantne (desne hemisfere) - korišćeno je kopiranje složene figure - *Rej Osteritova složena figura*, RCF i beležen je broj uspešno interpretiranih tačaka. Za model je bilo obezbeđeno najmanje 2,5 minuta a najviše 5 minuta.
- Copy Ray - Crtanje po sećanju složene figure nakon 20 minuta posle kopiranja. Po završetku prvog dela testa kada se bolesniku daje crtež slobodne figure za kopiranje, daje se nalog da zapamti kako izgleda crtež jer će ga potom crtati po sećanju.

- Za procenu pažnje, vizuomotorne koordinacije, brzine obrade podataka i koncentracije korišćen je test trasiranja tragova forma A i B (*Trail Making Test A i B*, TMT): mereno je vreme potrebno da se završi zadatak (dva vremena A i B) i beležen broj grešaka. TMT A testom se meri jednostavno konceptualno praćenje, a TMT B testom složeno konceptualno praćenje, produžena pažnja i raspodela pažnje.
- Testom *Digit symbol substitution test (DSST)*, šifra - subtest izmenjene klasične Wekslerove skale inteligencije) - najosetljiviji subtest na moždano oštećenje - beležen je ukupan rezultat uspešno upisanih znakova. Test se sastoji od slaganja cifara i simbola, gde jednoj cifri uvek odgovara isti simbol – u testu je neophodno da bolesnik posle kraćeg vežbanja, za 90 sekundi označi odgovarajuće simbole na osnovu ključa gde svakoj cifri odgovara po jedan besmisleni simbol). Ovim testom se procenjuje manuelna spretnost, razumevanje, tj. psihomotorna brzina, produžena pažnja i raspodela pažnje, vid i vizuomotorna koordinacija. Kako je pažnja od velikog uticaja u ovom testu, skorovi su niski nezavisno od mesta lezije. Bolesnici sa levostranim lezijama rade uglavnom sporije ali tačno.
- Za procenu egzekutivnih, izvršnih sposobnosti i selektivne pažnje korišćen je strup test - subtest interferiranja i identifikovanja boje i reči (*The Stroop Colour-Word Test*, 1, 2 i 3). Strup test meri sposobnost promene perceptivnih setova, odnosno prisustva ili odsustva kognitivne inertnosti u zadacima gde se uslovi menjaju, provocirajući uobičajeni odgovor nasuprot neuobičajenom. Test zahteva očuvanu sposobnost promene koncepta. U delu 1 ovog testa, bolesnik je čitao glasno 10 imena boja koje su odštampane u crnoj boji; u delu 2 bolesnik je imenovao boje u kojima su odštampane 10 reči zanemarujući verbalni sadržaj (npr. kojom bojom je odštampana reč „plavo“ što je neka druga boja, a ne plava, dakle zelena, žuta ili crvena), i u delu 3 bolesnik je imenovao boje 10 kvadratića. Beleženo je vreme potrebno za svaki zadatak (tri vremena).

Testove neurokognitivnih funkcija je sprovodio jedan od tri obučena pomoćna istraživača, a testovi su tumačeni uz pomoć neurologa i neuropsihologa. Isti istraživač je sprovodio testiranje pre i posle operacije kod istog bolesnika.

Za evaluaciju eventualno prisutnih kognitivnih poremećaja 12 varijabli je analizirano. Postojanje postoperativnih kognitivnih disfunkcija je definisano kao procenat smanjenja

postoperativnog skora za datu varijablu više od 20% (tj. postoperativni skor – preoperativni skor/preoperativni skor >20%) u više od 20% (3 i više) ispitivanih varijabli.

3.4.3. Ispitivanje intrahospitalnih postoperativnih komplikacija

Praćene su postoperativne komplikacije tokom hospitalizacije: kardiovaskularne, respiratorne, neurološke, gastrointestinalne i renalne, kao i pojava infekcije u postoperativnom periodu.

Kao *primarna mera ishoda hirurškog lečenja* karotidne bolesti praćen je intrahospitalni neurološki deficit, koji je klasifikovan kao tranzitorni ishemijski atak ili moždani udar, zavisno od toga da li fokalni neurološki ispad traje kraće ili duže od 2 h, infarkt miokarda i smrtni ishod.

Smrtni ishod neurološkog porekla je definisan kao smrtni ishod sekundarno na tranzitorni ishemijski atak ili moždani udar. Smrtni ishod srčanog porekla je definisan kao smrtni ishod sekundarno na infarkt miokarda, poremećaje srčanog ritma ili srčanu insuficijenciju.

Nefatalni infarkt miokarda je definisan kliničkim, elektrokardiografskim i/ili ehokardiografskim znacima i simptomima koji ukazuju na ishemiju miokarda, sa tipičnim porastom troponina T do 0,003 ng/mL.

Hitna hirurška revaskularizacija je definisana kao perkutana koronarna angioplastika ili hirurška revaskularizacija zbog održavane ishemije miokarda i hemodinamske nestabilnosti uprkos optimalne medikamentozne terapije.

Drugi neželjeni događaji vezani za hiruršku intervenciju definišu se kao lezija kranijalnih nerava, krvarenje na mestu rekonstruisanog krvnog suda (hematom koji je hirurški zbrinjavan) i infekcija rane.

3.4.3. Praćenje tokom vremena

Šest meseci nakon operacije, bolesnicima su urađeni testovi neurokognitivnih funkcija.

Nakon godinu dana od operacije, bolesnici su kontaktirani telefonom. Telefonski intervju je bio baziran na upitniku koji sadrži kontakt podatke o bolesniku, podatke za prisustvo bilo kog velikog neželjenog događaja: neurološkog (tranzitorni ishemijski atak, moždani udar), kardiološkog (infarkt miokarda, hitna koronarna revaskularizacija), nastanak restenoze unutrašnje karotidne arterije 50% i više, ili nastanak smrtnog ishoda (kardiološki uzrok, uzrokovan moždanim udarom, drugi uzroci). Telefonski intervju je sproveo ispitivač koji nije bio upoznat sa istorijom bolesti i ciljem studije. Ordinirajući doktori nisu imali uvid u laboratorijske analize.

3.5. Statistička analiza

Za ispitivanje saglasnosti uzoračkih raspodela sa normalnom raspodelom, korišćeni su grafici: Normal Q-Q Plot i Histogram, kao i testovi: Kolmogorov-Smirnov i Shapiro-Wilk.

Za opis parametara od značaja a u zavisnosti od njihove prirode, korišćene su mere deskriptivne statistike: frekvence, procenti, srednja vrednost (prosek) i standardna devijacija (SD) za podatke koji imaju normalnu raspodelu, medijana (50. percentil) i raspon (25. i 75. percentil) za podatke koji nemaju normalnu raspodelu.

Za testiranje značajnosti razlika između ponovljenih merenja parametara od značaja korišćen je t-test za vezane uzorke za normalno distribuirane varijable i Wilcoxonova statistika rangova za parametre koji nemaju normalnu distribuciju. Komparativnom statistikom praćeno je postojanje razlika između definisanih grupa (npr. različit tip anestezije). Za parametarske veličine korišćen je Studentov t-test za nezavisne uzorke (Independent Samples t test), a za neparametarske veličine korišćeni su hi-kvadrat test i Mann-Whitney U test.

Kako bismo utvrdili povezanost između varijabli od značaja korišćene su Pearson-ova and Spearman-ova Rho korelaciona analiza.

Statistička analiza je izvedena za sve ciljeve odvojeno. Za poređenje kategorijskih promenljivih korišćen je Chi kvadrat test a za neprekidne varijable koje nemaju normalno raspodelu, Mann-Whitney U test. Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza su korišćene za otkrivanje prediktora kognitivnih disfunkcija, ranih postoperativnih (neuroloških i neneuroloških) komplikacija i komplikacija tokom praćenja posle godinu dana.

Linearnom regresionom analizom procenjen je uticaj perioperativnih parametara od značaja na koncentraciju kopeptina u ispitivanim vremenskim intervalima (preoperativno, intraoperativno, postoperativno).

Diskriminatorna vrednost kopeptina je bila procenjena površinom ispod *receiver operating characteristic* (ROC) krive (AUC).

Za statističku analizu podataka korišćen je SPSS softverski paket (Statistical Package for Social Sciences, IBM[®] SPSS[®] version 22.0). Za nivo statističke značajnosti korišćena je vrednost $\alpha=0,05$.

4. REZULTATI

4.1. Opis bolesnika

4.1.1. Demografski podaci, faktori rizika i pridružene bolesti

U ispitivanje je uključeno ukupno 98 bolesnika prosečne starosti $66,0 \pm 6,8$ godina podvrgnutih operaciji unutrašnje karotidne arterije u Institutu za kardiovaskularne bolesti Dedinje. Bilo je 59 (60,2%) bolesnika muškog pola i 39 (39,8%) bolesnika ženskog pola. Od ukupnog broja bolesnika, 27 (27,6%) bolesnika su imali dijabetes, i 23 (23,5%) bolesnika su imali perifernu arterijsku okluzivnu bolest. Tabela 4 prikazuje demografske podatke, faktore rizika za aterosklerozu, prateće bolesti i zastupljenost preoperativne medikamentozne terapije ispitanika.

Tabela 4. Demografski podaci, faktori rizika za aterosklerozu, pridružene bolesti i zastupljenost preoperativne medikamentozne terapije.

Varijable	N = 98	Varijable	N = 98
Godine (god \pm SD)	66,0 \pm 6,8	Ishemijska bolest srca	21 (21,4)
Pol (muški)	59 (60,2)	PAOB	23 (23,5)
ITM (kg/m ²)	27,3 \pm 9,6	HOBP	4 (4,1)
Godine školovanja (god.)	11,8 \pm 2,8	Beta-blokatori	54 (55,1)
Arterijska hipertenzija	94 (95,9)	ACE-inhibitori	74 (75,5)
Hiperlipidemija	86 (87,8)	Blokatori Ca kanala	15 (15,3)
Dijabetes melitus	27 (27,6)	Diuretici	5 (5,1)
Hereditet	52 (53,1)	Sedativi	17 (17,3)
Pušenje cigareta	58 (59,2)		

ITM, indeks telesne mase; PAOB, periferna arterijska okluzivna bolest; HOBP, hronična opstruktivna bolest pluća; ACE, angiotenzin konvertujuć enzim.

Podaci su prikazani kao mean \pm SD i brojevi (procenti).

4.1.2. Simptomi preoperativne cerebralne ishemije i nalaz na karotidnim arterijama

Od ukupnog broja ispitanika, kod 41 (41,8%) bolesnika je dijagnostikovana simptomatska karotidna bolest na prijemu, a 64 (65,3%) bolesnika su imali pozitivne znake na ishemiju na preoperativnom CT endokranijuma (Tabela 5).

Tabela 5. Ishemijski simptomi pre prijema.

Simptomi	N = 98	%
Simptomatska bolest	41	41,8
CT pozitivan na ishemiju	64	65,3
Prehodni moždani udar	24	23,5
Prehodni tranzitorni ishemijski atak	14	14,3
Amauroza	3	3,1

CT, kompjuterizovana tomografija endokranijuma.

Podaci su prikazani kao brojevi i procenti.

Prosečna stenozna operisane unutrašnje karotidne arterije (*arteria carotis interna*, ACI) bila je $80,8 \pm 11,3\%$, a stenozna suprotne unutrašnje karotidne arterije $45,2 \pm 28,2\%$. Okluzija suprotne unutrašnje karotidne arterije je dijagnostikovana kod 9 (9,2%) bolesnika. Zastupljenost operacije desne i leve karotidne arterije je bila podjednaka (desnostrana karotidna endarterektomija kod 44 (44,9%) bolesnika, $P=0,312$).

4.1.3. Intraoperativne karakteristike ispitivane grupe bolesnika

Kod 26 (26,5%) ispitanika vizuelno i histopatološkom analizom je registrovan fibrolipidni plak. Fibrokalifikovani plak je detektovan kod 43 bolesnika (43,9%), dok je ulcerisan plak registrovan kod 29 (29,6%) bolesnika.

Osnovni intraoperativni podaci su prikazani u tabeli 6. Medijana trajanja klemovanja unutrašnje karotidne arterije je bila 14 minuta (interkvartilni raspon 25.-75 percentila 11-16 minuta). (Tabela 6).

Tabela 6. Intraoperativni podaci.

Karakteristika	Mean \pm SD, n (%)
Trajanje kleme (min)	13,9 \pm 4,6
Trajanje operacije (min)	90,6 \pm 17,5
Dužina hospitalizacije (dani)	3,3 \pm 1,2
Ekstubacija u operacionoj sali, n (%)	87 (88,7)
Sevofluran, n (%)	53 (54,1)

Podaci su prikazani kao mean \pm SD i brojevi (procenti).

Kod 53 (54,1%) bolesnika, anestezija je održavana sevofluranom, dok je kod 45 (45,9%) bolesnika održavana propofolom. Chi kvadrat testom je utvrđeno da su obe vrste anestezije (inhalaciona i intravenska) podjednako primenjivane ($P=0,419$).

Medikamentozna terapija primenjena tokom operacije je prikazana u tabeli 7. Intraoperativna hipotenzija je zabeležena kod 46 (46,9%) bolesnika, a hipertenzija kod 76 (77,6%) bolesnika. Fenilefrin je primenjen kod 37 (37,8%) bolesnika, a urapidil kod 70 (71,4%) bolesnika tokom operacije.

Tabela 7. Medikamentozna terapija primenjena tokom operacije.

Parametar	N=98
Fenilefrin, n (%)	37 (37,8)
Doza fenilefrina, (mcg)	100 (100-300)
Efedrin, n (%)	21 (21,4)
Doza efedrina, (mg)	5 (5-10)
Urapidil, n (%)	70 (71,4)
Doza urapidila, (mg)	30 (25-50)

Podaci su prikazani kao brojevi (procenti) i medijana (interkvartilni raspon 25.-75. percentila).

4.1.4. Postoperativno praćenje

Postoperativna ocena intenziteta bola primenom verbalne skale je prikazana u tabeli 8.

Tabela 8. Postoperativna ocena intenziteta bola.

Vreme procene bola	Ocena bola
6 h posle operacije	1,2 ± 0,4
12 h posle operacije	1,6 ± 0,9 ^a
24 h posle operacije	1,1 ± 0,4 ^b

^ap<0,001 poredeći intenzitet bola 12 h posle operacije i 6 h posle operacije.

^bp<0,001 poredeći intenzitet bola 12 h posle operacije i 24 h posle operacije.

Podaci su prikazani kao mean ± SD.

U tabeli 9 su prikazane intrahospitalne postoperativne komplikacije (centralni neurološki deficit, infarkt miokarda i smrtni ishod) i drugi neželjeni događaji, kao što su krvarenje u regionu rekonstruisanog krvnog suda, lezije kranijalnih nerava, infekcije, plućne komplikacije i postoperativne kognitivne disfunkcije.

Tabela 9. Učestalost postoperativnih komplikacija tokom hospitalizacije.

Komplikacije	N (%)
Neurološke komplikacije	4 (4,1)
Moždani udar	2 (2,0)
Tranzitorni ishemijski atak	2 (2,0)
Smrtnost - neurološki uzrok	1 (1,0)
Rane postoperativne kognitivne disfunkcije	27 (27,6)
Drugi neželjeni događaji	5 (5,1)

Podaci su prikazani kao brojevi (procenti).

Kod ukupno 4 (4,1%) bolesnika je postoperativno registrovan centralni neurološki deficit (kod dva bolesnika postoperativni CT endokranijuma je bio pozitivan na ishemiju i kod dva bolesnika nije bilo znakova ishemije na CT endokranijuma). Jedan od dva bolesnika kod kojih je postoperativni CT endokranijuma bio pozitivan na ishemiju, imao je neurološko pogoršanje tokom hospitalizacije koje se završilo letalnim ishodom (mRS=0), dok je kod drugog bolesnika nalaz bio u poboljšanju (mRS=3 – bolji nego pre reoperacije kada je mRS bio 5). Bolesnici, kod kojih je postoperativno registrovan tranzitorni ishemijski atak (CT endokranijuma negativan na ishemiju), su se potpuno neurološki oporavili do otpusta iz bolnice (mRS=0).

Kod 5 (5,1%) bolesnika su postoperativno registrovane komplikacije nevezane za centralni neurološki događaj: kod 3 (3,1%) bolesnika – krvarenje na mestu rekonstruisanog krvnog suda koje je hirurški zbrinuto i kod 2 (2%) ispitanika – lezija kranijalnog nerva (ramus marginalis mandibulae nervi facialis i nervus hypoglossus).

Ni kod jednog bolesnika tokom intrahospitalnog perioda nije zabeležen infarkt miokarda, infekcija rane, i plućne komplikacije.

Rane postoperativne kognitivne disfunkcije prvog postoperativnog dana su zabeležene kod 27 (27,6 %) bolesnika. Rezultati testova neurokognitivnih funkcija prvog postoperativnog dana i tokom praćenja posle 6 meseci su prikazani u tabeli 10.

Tabela 10. Rezultati testova neurokognitivnih funkcija.

	Preoperativno	1. postoperativni dan	Praćenje, 6 meseci
VLT	16,8 ± 4,4	17,7 ± 5,6	17,2 ± 5,3
Broj zapamćenih reči	5,0 ± 1,4	4,9 ± 2,0	4,7 ± 1,8
COWA	44,5 (43-46)	43 (39-45)	45,5 (41,0-48,3)
Ray test	26,0 (24,0-27,0)	24,0 (22,0-26,0)	25 (23-27)
Copy Ray	13 (13-14)	12 (10-13)	13,5 (12-15)
TMT A	16 (12-28,3)	17 (11-24)	13 (11-19,3)
TMT B	88 (64,3-126,0)	82,5 (62,0-120,0)	75 (56,8-112,0)
Broj grešaka	2 (0-4)	2 (0-3)	2 (1-4)
STRUP 1	7,2 (6,1-9,3)	7,3 (6,2-9,6)	6,4 (5,6-8,0)
STRUP 2	9,1 (7,2-13,5)	9,8 (7,5-13,7)	9,1 (7,0-13,0)
STRUP 3	11,4 (9,2-14,4)	11,0 (9,0-13,3)	10,5 (8,9-13,2)
DSST	25,1 ± 10,9	24,9 ± 10,4	27 ± 9,4

VLT, Rejov test verbalnog učenja (*Verbal Learning Test*); COWA, *Controlled Oral Word Association Test*; TMT A i B, Test trasiranja tragova forma A i B (*Trail Making Test A i B*), DSST, *Digit symbol substitution test*.

Podaci su prikazani kao mean ± SD i medijana (interkvartilni raspon 25.-75 percentila).

Kognitivne disfunkcije su dijagnostikovane kod 9 od 86 (10,5%) bolesnika, 6 meseci posle operacije.

Svi bolesnici su godinu dana posle operacije kontaktirani telefonom u cilju beleženja eventualno nastalih komplikacija od momenta otpusta iz bolnice do telefonskog razgovora. Tokom praćenja kod 5 (5,2%) bolesnika je registrovano prisustvo komplikacija: kod 2 (2,1%) bolesnika zabeleženo je prisustvo asimptomatske restenoze operisane karotidne arterije koje je interventnom metodom tretirano i završeno bez komplikacija, kod 2 (2,1%) bolesnika – smrtni ishod uzrokovan neneurološkim događajem (ruptura aneurizme abdominalne aorte i multiorganska insuficijencija nakon hitne hirurške revaskularizacije miokarda a usled akutnog koronarnog sindroma) i kod 1 (1%) bolesnika – infarkt miokarda koji je medikamentozno lečen, bez uslova za hiruršku revaskularizaciju. (Tabela 11)

Tabela 11. Učestalost komplikacija tokom praćenja posle godinu dana.

Komplikacija	(N = 97)	%
Moždani udar	0	0
Tranzitorni ishemijski atak	0	0
Infarkt miokarda	1	1,0
Revaskularizacija miokarda	1	1,0
Smrtni ishod uzrokovan neurološkim događajem	0	0
Smrtni ishod uzrokovan neneurološkim događajem	2	2,1
Restenoza (>50%)	2	2,1

Podaci su prikazani kao broj i procenat.

4.1.5. Biohemijski i imunološki parametri u ispitivanim vremenskim intervalima

Koncentracija kopeptina u ispitivanim vremenskim intervalima je prikazana u tabeli 12.

Tabela 12. Kopeptin u ispitivanim vremenskim intervalima.

	Koncentracija kopeptina (pmol/L)
Preoperativno	7,5 (4,0-13,5)
Intraoperativno	12,5 (8,1-23,3)
Postoperativno	71,0 (25,1-162,2)
D (post-pre)	54,4 (17,6-147,3)

D (post-pre), razlika postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina.

Primenom statističke analize je pokazano da je intraoperativna koncentracija kopeptina značajno viša od preoperativne ($P < 0,001$) i da je postoperativna koncentracija kopeptina značajno viša od preoperativne i intraoperativne koncentracije kopeptina

Preoperativne i postoperativne vrednosti koncentracija kortizola, BNP, hsCRP, interleukina-6 i glukoze u krvi, i broja leukocita i trombocita su prikazani u tabeli 13.

Tabela 13. Kortizol, BNP, hsCRP, interleukin-6, glikemija preoperativno i postoperativno.

	Preoperativno	Postoperativno	P
Kortizol, $\mu\text{mol/dL}$	$7,8 \pm 4,3$	$25,7 \pm 12,4$	<0,001
BNP, ng/L	53,0 (33,0-95,5)	51,2 (30,3-77,5)	0,877
hsCRP, mg/L	2,1 (1,0-5,4)	1,8 (1,0-5,4)	0,614
Interleukin-6, pg/mL	3,7 (2,6-6,2)	17,2 (12,9-25,7)	<0,001
Glikemija, mmol/L	6,4 (5,3-7,2)	7,6 (6,5-9,0)	<0,001
Leukociti, $\times 10^9/\text{L}$	$7,9 \pm 2,0$	$9,4 \pm 2,8$	<0,001
Trombociti, $\times 10^9/\text{L}$	$205,0 \pm 57,7$	$186,0 \pm 52,3$	<0,001

Podaci su prikazani kao mean \pm SD i medijana (interkvartilni raspon 25.-75 percentila).

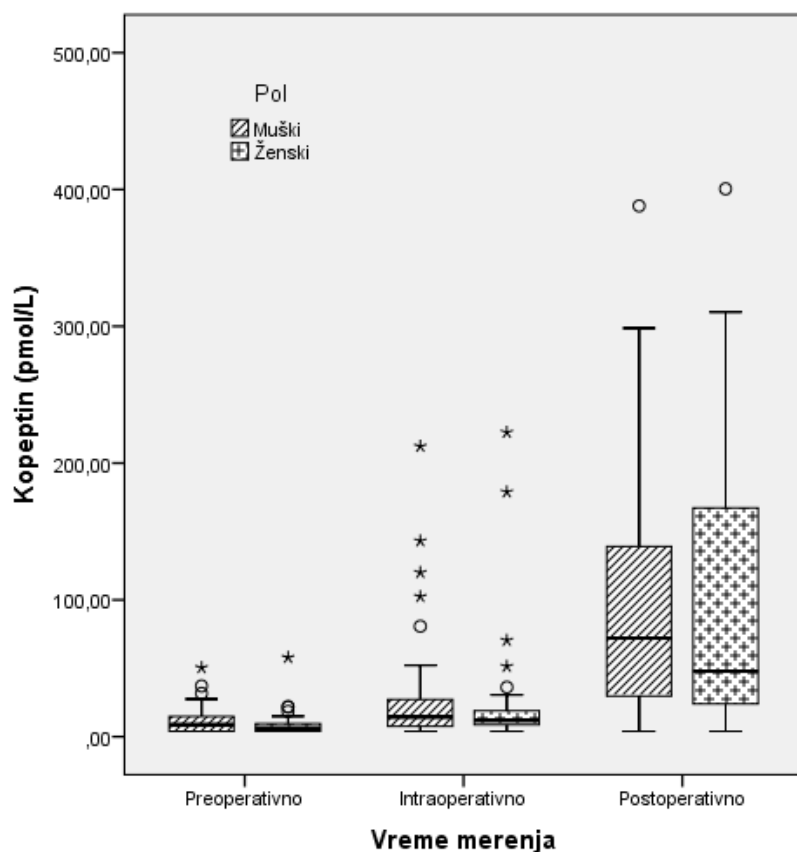
BNP, moždani natriuretski peptid (*brain natriuretic peptide*); hsCRP, visoko osetljiv C-reaktivni protein (*high-sensitivity C-reactive protein*).

Primenom statističke analize je utvrđeno da je postojao značajan porast koncentracije kortizola, interleukina-6, glukoze u krvi i broja leukocita postoperativno u poređenju sa preoperativnim merenjem, dok se broj trombocita značajno smanjio.

4.2. Kopeptin u ispitivanim vremenskim intervalima

4.2.1. Kopeptin i demografske karakteristike, faktori rizika i prateće bolesti

Koncentracija kopeptina u ispitivanim vremenskim intervalima prema polu je prikazana na grafiku 1. Primenom statističke analize – Mann Whitney U testom je pokazano da se koncentracija kopeptina nije značajno razlikovala prema polu u ispitivanim vremenskim intervalima.



Grafik 1. Koncentracija kopeptina prema polu.

Vrednosti su prikazane kao medijana (puna linija unutar pravougaonika), interkvartilni raspon (pravougaonik) i 100% raspon (vertikalna linija).

Primenom statističke analize je utvrđeno da postoji slaba pozitivna korelacija između preoperativno i intraoperativno merene koncentracije kopeptina u serumu i starosti bolesnika koja je bila statistički značajna (preoperativno Spearman-ov koeficijent korelacije $r=0,278$, $P=0,006$; intraoperativno Spearman $r=0,220$, $P=0,030$).

Primenom statističke analize je utvrđeno da ne postoji statistički značajna razlika u koncentraciji kopeptina u ispitivanim vremenskim intervalima prema prisustvu faktora rizika za aterosklerozu (hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest i hereditet), osim po prisustvu pušenja cigareta. Intraoperativna i postoperativna koncentracija kopeptina je bila značajno niža kod pušača nego nepušača. (Tabela 14)

Statističkom analizom je pokazano da je koncentracija kopeptina u ispitivanim vremenskim intervalima bila slična među bolesnicima prema prisustvu ishemijske bolesti srca, periferne arterijske okluzivne bolesti i hronične opstruktivne bolesti pluća ($P>0,05$).

Tabela 14. Koncentracija kopeptina prema pušenju cigareta.

	Pušenje cigareta		P
	Ne	Da	
Kopeptin preoperativno, pmol/L	7,9 (4,0-14,5)	6,7 (4,0-13,3)	0,613
Kopeptin intraoperativno, pmol/L	14,3 (10,2-27,9)	7,9 (4,0-16,3)	0,001
Kopeptin postoperativno, pmol/L	72,9 (35,2-181,4)	30,0 (15,7-128,4)	0,025
d (post-pre) kopeptin, pmol/L	64,0 (20,8-171,8)	21,1 (10,0-123,5)	0,058

d (post-pre) kopeptin, razlika postoperativno i preoperativno merene koncentracije kopeptina.

Podaci su prikazani kao medijana (interkvartilni raspon 25.-75 percentila).

4.2.2. Simptomi preoperativne cerebralne ishemije i nalaz na karotidnim arterijama

Koncentracija kopeptina u ispitivanim vremenskim intervalima prema prisustvu simptomatske karotidne bolesti je prikazana u tabeli 15. Primenom statističke analize – Mann-Whitney testom je pokazano da se koncentracija kopeptina nije značajno razlikovala kod bolesnika sa simptomatskom i asimptomatskom karotidnom bolešću.

Tabela 15. Koncentracija kopeptina prema prisustvu simptomatske karotidne bolesti.

	Simptomatska	Asimptomatska	P
	bolest	bolest	
Kopeptin preoperativno, pmol/L	8,1 (4,0-15,5)	6,7 (4,0-13,3)	0,540
Kopeptin intraoperativno, pmol/L	12,7 (7,1-31,8)	12,3 (8,3-22,8)	0,614
Kopeptin postoperativno, pmol/L	88,8 (30,1-186,1)	54,1 (23,2-122,3)	0,127
d (post-pre) kopeptin, pmol/L	43,9 (13,3-117,1)	80,9 (19,2-184,6)	0,119

d (post-pre) kopeptin, razlika postoperativno i preoperativno merene koncentracije kopeptina.

Podaci su prikazani kao medijana (interkvartilni raspon 25.-75 percentila).

Koncentracija kopeptina u ispitivanim vremenskim intervalima prema prisustvu okluzije suprotne karotidne arterije je prikazana u tabeli 16. Statističkom analizom je utvrđeno da ne postoji statistički značajna razlika u koncentraciji kopeptina u ispitivanim vremenskim intervalima prema prisustvu okluzije kontralateralne unutrašnje karotidne arterije.

Tabela 16. Koncentracija kopeptina prema prisustvu okluzije suprotne karotidne arterije.

	Okluzija kontralateralne ACI		P
	Ne	Da	
Kopeptin preoperativno, pmol/L	7,6 (4,0-14,1)	7,4 (4,0-11,7)	0,837
Kopeptin intraoperativno, pmol/L	12,5 (8,4-23,5)	8,1 (6,3-21,8)	0,351
Kopeptin postoperativno, pmol/L	71,1 (23,6-151,5)	113,8 (32,6-260,0)	0,119
d (post-pre) kopeptin, pmol/L	52,7 (15,7-127,7)	139,4 (18,2-268,4)	0,208

d (post-pre) kopeptin, razlika postoperativno i preoperativno merene koncentracije kopeptina; ACI, *arteria carotis interna*.

Podaci su prikazani kao medijana (interkvartilni raspon 25.-75 percentila).

Primenom statističke analize – Mann-Whitney testom je pokazano da se koncentracija kopeptina u ispitivanim vremenskim intervalima nije značajno razlikovala prema stepenu stenoze operisane (50-70%, 70-90%, 90-99%) i kontralateralne (<50%, 50-70%, 71-99%) unutrašnje karotidne arterije. Koncentracija kopeptina u ispitivanim vremenskim intervalima nije bila značajno različita prema prisustvu prethodno urađene operacije suprotne unutrašnje karotidne arterije. Mann-Whitney U testom je utvrđeno da je postoperativna koncentracija kopeptina bila značajno viša kod bolesnika kod kojih je prethodna endarterektomija suprotne karotidne arterije urađena do tri meseca pre operacije karotidne arterije od interesa (**P=0,033**). (Tabela 17)

Tabela 17. Koncentracija kopeptina prema prisustvu prethodne endarterektomije suprotne karotidne arterije do tri meseca pre operacije od interesa.

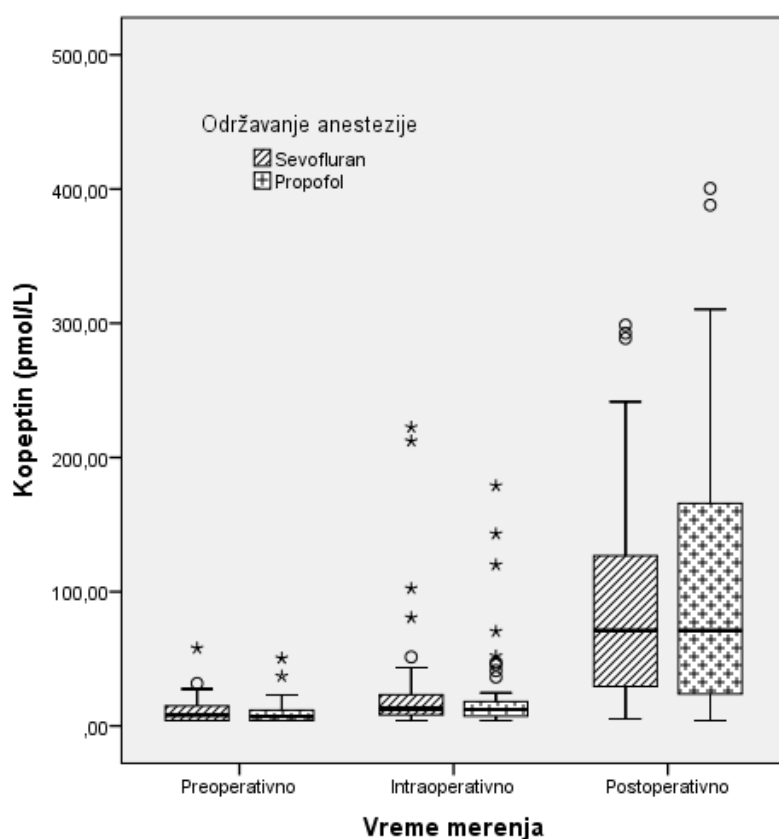
	Operisana suprotna ACI unutar prethodnih 3 meseca		P
	Ne	Da	
Kopeptin preoperativno, pmol/L	7,5 (4,0-14,0)	6,9 (4,0-11,5)	0,470
Kopeptin intraoperativno, pmol/L	12,6 (8,2-23,9)	10,7 (7,1-19,8)	0,856
Kopeptin postoperativno, pmol/L	56,7 (23,7-150,6)	116,6 (61,9-218,2)	0,038
d (post-pre) kopeptin, pmol/L	48,2 (14,0-126,1)	109,4 (55,4-209,7)	0,033

d (post-pre) kopeptin, razlika postoperativno i preoperativno merene koncentracije kopeptina; ACI, *arteria carotis interna*.

Podaci su prikazani kao medijana (interkvartilni raspon 25.-75 percentila).

4.2.3. Intraoperativne karakteristike i kopeptin

Na grafiku 2 su prikazane koncentracije kopeptina u ispitivanim vremenskim intervalima prema izabranom anestetiku korišćenom za održavanja anestezije: sevofluran ili propofol. Primenom statističke analize je utvrđeno da ne postoji statistički značajna razlika u preoperativnoj, intraoperativnoj i postoperativnoj koncentraciji kopeptina prema anestetiku korišćenom za održavanje anestezije.



Grafik 2. Koncentracija kopeptina prema anestetiku korišćenom za održavanje anestezije.

Vrednosti su prikazane kao medijana (puna linija unutar pravougaonika), interkvartilni raspon (pravougaonik) i 100% raspon (vertikalna linija).

U tabeli 18 su prikazane koncentracije kopeptina prema tipu plaka operisane karotidne arterije. Mann-Whitney testom je utvrđeno postojanje trenda prema višoj preoperativnoj koncentraciji kopeptina kod bolesnika sa ulcerisanim u poređenju sa kalcifikovanim i lipidnim tipom plaka ($P=0,074$).

Tabela 18. Koncentracija kopeptina prema tipu plaka operisane karotidne arterije.

Kopeptin	Tip aterosklerotskog plaka			P
	Lipidni	Kalcifikovan	Ulcerisan	
Preoperativno, pmol/L	5,8 (4,0-9,6)	6,9 (4,0-12,3)	9,1 (6,7-20,8)	0,074
Intraoperativno, pmol/L	12,3 (6,1-22,7)	11,3 (7,2 -22,7)	15,0 (11,5-31,7)	0,272
Postoperativno, pmol/L	60,6(25,2 -181,0)	71,1(22,6-153,1)	80,4 (31,6-186,0)	0,831
d (post-pre) kopeptin, pmol/L	52,0 (19,1-173,8)	56,1(14,8-146,8)	64,0 (13,9-165,4)	0,956

d (post-pre) kopeptin, razlika postoperativno i preoperativno merene koncentracije kopeptina. Podaci su prikazani kao medijana (interkvartilni raspon 25.-75 percentila).

U tabeli 19 su prikazane koncentracije kopeptina prema prisustvu intraoperativne hipotenzije. Mann-Whitney U testom je utvrđeno da je postoperativna koncentracija kopeptina bila značajno viša u grupi bolesnika koji su intraoperativno imali bar jednu epizodu hipotenzije. Pokazano je postojanje značajne korelacije broja hipotenzivnih epizoda i postoperativne koncentracije kopeptina (Spearman-ov koeficijent $r = 0,709$, $P < 0,001$).

Tabela 19. Koncentracija kopeptina prema prisustvu intraoperativne hipotenzije.

	Intraoperativna hipotenzija		P
	Ne	Da	
Kopeptin preoperativno, pmol/L	6,7 (4,0-14,2)	8,1 (4,0-12,6)	0,577
Kopeptin intraoperativno, pmol/L	12,3 (7,5-16,9)	15,0 (8,4-31,8)	0,054
Kopeptin postoperativno, pmol/L	26,4 (15,3-57,5)	157,7(100,3-223,5)	<0,001
d (post-pre) kopeptin, pmol/L	19,7 (7,5-48,7)	138,9 (87,9-207,0)	<0,001

d (post-pre) kopeptin, razlika postoperativno i preoperativno merene koncentracije kopeptina. Podaci su prikazani kao medijana (interkvartilni raspon 25.-75 percentila).

U tabeli 20 su prikazane koncentracije kopeptina prema intraoperativnoj primeni bar jedne doze fenilefrina. Mann-Whitney U testom je utvrđeno da je koncentracija kopeptina postoperativno bila značajno viša u grupi bolesnika koji su intraoperativno dobijali fenilefrin. Spearmanovom korelacionom analizom je pokazano postojanje umerene ali značajne korelacije postoperativne koncentracije kopeptina i broja doza fenilefrina (Spearman $r = 0,390$, $P = 0,017$), i ukupne doze fenilefrina (Spearman $r = 0,441$; $P = 0,006$).

Tabela 20. Koncentracija kopeptina prema primeni bar jedne doze (100 mcg) fenilefrina.

	Intraoperativno IV fenilefrin		P
	Ne	Da	
Kopeptin preoperativno, pmol/L	4,0 (6,9-14,6)	7,9 (4,0-10,5)	0,841
Kopeptin intraoperativno, pmol/L	12,3 (7,6-18,0)	12,8 (8,8-29,4)	0,111
Kopeptin postoperativno, pmol/L	30,1 (15,8-66,8)	172,2 (112,9-228,8)	<0,001
d (post-pre) kopeptin, pmol/L	20,7 (8,5-52,0)	158,2 (106,2-218,9)	<0,001

d (post-pre) kopeptin, razlika postoperativno i preoperativno merene koncentracije kopeptina.

Podaci su prikazani kao medijana (interkvartilni raspon 25.-75 percentila).

Primenom statističke analize – Mann-Whitney U testom je utvrđeno da nije postojala razlika u koncentraciji kopeptina u ispitivanim vremenskim intervalima prema prisustvu intraoperativne hipertenzije. Utvrđeno je prisustvo slabe ali statistički značajne korelacije broja hipertenzivnih epizoda i postoperativne koncentracije kopeptina (Spearman-ov koeficijent $r = 0,250$, $P=0,013$). U tabeli 21 su prikazane koncentracije kopeptina prema intraoperativnoj primeni bar jedne doze urapidila. Primenom statističke analize - Mann-Whitney U testom je utvrđeno da je postoperativna koncentracija kopeptina bila značajno viša u grupi bolesnika koji su intraoperativno dobijali urapidil.

Tabela 21. Koncentracija kopeptina prema primeni bar jedne doze (25 mg) urapidila.

	Intraoperativno IV urapidil		P
	Ne	Da	
Kopeptin preoperativno, pmol/L	7,3 (4,0-12,3)	7,5 (4,0-15,0)	0,705
Kopeptin intraoperativno, pmol/L	12,4 (8,0-23,1)	12,5 (7,9-26,7)	0,786
Kopeptin postoperativno, pmol/L	35,9 (22,8-113,3)	73,6 (26,4-174,9)	0,039
d (post-pre) kopeptin, pmol/L	29,5 (11,2-101,2)	64,4 (19,2-164,6)	0,056

d (post-pre) kopeptin, razlika postoperativno i preoperativno merene koncentracije kopeptina.

Podaci su prikazani kao medijana (interkvartilni raspon 25.-75 percentila).

Prosečno trajanje klemovanja karotidne arterije je bilo $13,9 \pm 4,6$ (medijana 14 minuta; interkvartilni raspon 25.-75 percentila 11-16 minuta). Bolesnici su prema medijani dužine klemovanja - 14 minuta, podeljeni u dve grupe. U tabeli 22 su prikazane koncentracije kopeptina prema dužini klemovanja karotidne arterije. Primenom statističke analize – Mann-

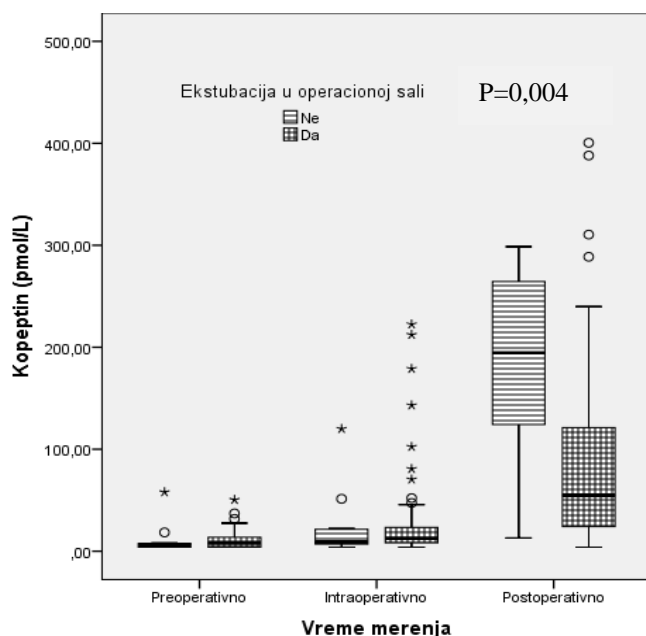
Whitney U testom je utvrđeno da se koncentracija kopeptina nije značajno razlikovala između dve grupe bolesnika prema dužini klemovanja karotidne arterije. Primenom statističke analize je pokazano da ne postoji značajna korelacija između dužine klemovanja karotidne arterije i postoperativne koncentracije kopeptina (Spearman-ov koeficijent $r = 0,123$, $P=0,228$).

Tabela 22. Koncentracija kopeptina prema dužini klemovanja unutrašnje karotidne arterije.

	Dužina klemovanja karotidne arterije		P
	≤ 14 min	> 14 min	
Kopeptin preoperativno, pmol/L	7,7 (4,0-24,2)	7,7 (5,2-12,9)	0,575
Kopeptin intraoperativno, pmol/L	12,3 (7,2-58,6)	14,5 (8,1-33,4)	0,185
Kopeptin postoperativno, pmol/L	18,2 (14,2-139,1)	74,3 (27,6-167,0)	0,378

Podaci su prikazani kao medijana (interkvartilni raspon 25.-75 percentila).

Koncentracije kopeptina u ispitivanim vremenskim intervalima prema ekstubaciji u operacionoj sali prikazane su na grafiku 3. Mann-Whitney U testom je pokazano da je postoperativna koncentracija kopeptina značajno viša kod bolesnika koji nisu ekstubirani u operacionoj sali (194,6 (120,2-287,4) pmol/L) u poređenju sa postoperativnom koncentracijom kopeptina kod ekstubiranih bolesnika (54,9 (23,8-122,3) pmol/L).



Grafik 3. Koncentracija kopeptina u različitim vremenskim intervalima prema ekstubaciji u operacionoj sali.

Vrednosti su prikazane kao medijana (puna linija unutar pravougaonika), interkvartilni raspon (pravougaonik) i 100% raspon (vertikalna linija).

4.2.4. Povezanost kopeptina i drugih ispitivanih biohemijskih i imunoloških parametara

U tabeli 23 su prikazane korelacije koncentracije kopeptina, kortizola, hsCRP i interleukina-6 pre i posle operacije.

Tabela 23. Korelacije koncentracije kopeptina, kortizola, *high-sensitivity* C-reaktivnog proteina (hsCRP) i interleukin-6 (IL-6) u T1, T2 i T3 vremenskim intervalima merenja.

Parametri	Kopeptin T1, pmol/l	Kopeptin T2, pmol/l	Kopeptin T3, pmol/l	Kortizol T1, µg/dl	Kortizol T3, µg/dl	hsCRP T1, mg/l	hsCRP T3, mg/l	IL-6 T1, pg/ml	IL-6 T3, pg/ml
Kopeptin T1									
Kopeptin T2	0,537^{a,b}								
Kopeptin T3	0,167 ^{a,c}	0,354^{a,b}							
Kortizol T1	0,239^{a,d}	0,044 ^{a,c}	0,020 ^{a,c}						
Kortizol T3	0,029 ^{a,c}	0,185 ^{a,c}	0,690^{a,b}	0,041 ^{c,f}					
hsCRP T1	0,115 ^{a,c}	0,076 ^{a,c}	-0,069 ^{a,c}	0,037 ^{a,c}	-0,224 ^{c,f}				
hsCRP T3	0,070 ^{a,c}	0,084 ^{a,c}	-0,093 ^{a,c}	-0,004 ^{a,c}	-0,136 ^{c,f}	0,943^{a,b}			
IL-6 T1	0,288^{a,d}	0,276^{a,e}	-0,141 ^{a,c}	-0,075 ^{c,f}	-0,170 ^{c,f}	0,502^{a,b}	0,541^{a,b}		
IL-6 T3	0,168 ^{a,c}	0,123 ^{a,c}	0,374^{a,b}	0,045 ^{c,f}	0,296^{a,d}	-0,160 ^{a,c}	-0,087 ^{a,c}	0,509 ^{c,f}	
Glukoza T1	0,067 ^{a,c}	0,141 ^{a,c}	0,049 ^{a,c}	-0,026 ^{a,c}	0,174 ^{a,c}	0,087 ^{a,c}	0,114 ^{a,c}	0,214^{a,e}	0,163 ^{a,c}
Glukoza T2	0,043 ^{a,c}	0,161 ^{a,c}	0,125 ^{a,c}	0,030 ^{a,c}	0,154 ^{a,c}	-0,104 ^{a,c}	-0,081 ^{a,c}	0,194^{a,e}	-0,053 ^{a,c}
Glukoza T3	0,187 ^{a,c}	0,244^{a,e}	0,486^{a,b}	-0,035 ^{a,c}	0,444^{a,b}	0,096 ^{a,c}	-0,055 ^{a,c}	0,135 ^{a,c}	0,052 ^{a,c}

^aSpearman-ov koeficijent korelacije; ^bP < 0,001; ^cNesignifikantno, ^dP < 0,01, ^eP < 0,05,

^fPearson-ov koeficijent korelacije

4.2.5. Kopeptin i intrahospitalne postoperativne komplikacije

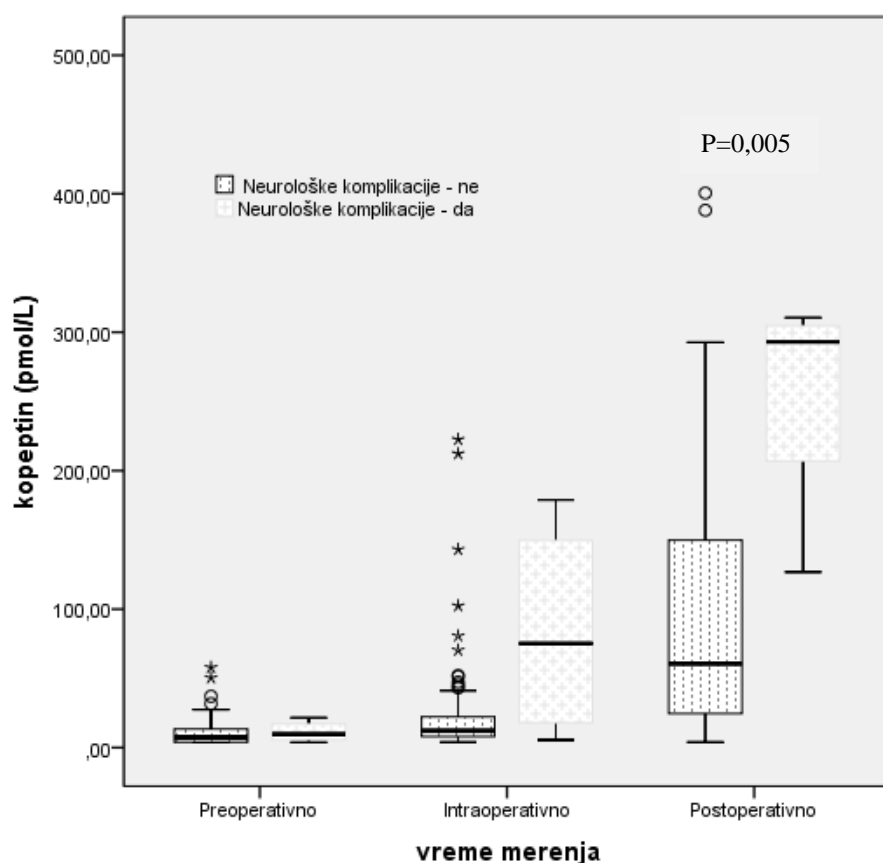
Koncentracija kopeptina u ispitivanim vremenskim intervalima prema prisustvu ranih postoperativnih neuroloških komplikacija je prikazana u tabeli 24 i na grafiku 4. Mann-Whitney testom je utvrđeno da su postoperativna koncentracija kopeptina i razlika postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina bile značajno više kod bolesnika kod kojih je dijagnostikovani rani postoperativni neurološki događaj tokom hospitalizacije.

Tabela 24. Koncentracija kopeptina prema postoperativnim neurološkim komplikacijama.

	Neurološke komplikacije		P
	Ne	Da	
Kopeptin preoperativno, pmol/L	4,0 (7,5-13,5)	9,8 (4,8-19,3)	0,689
Kopeptin intraoperativno, pmol/L	12,4 (8,1-22,3)	75,3 (11,8-164,2)	0,115
Kopeptin postoperativno, pmol/L	60,5 (24,5-150,6)	293,1 (167,0-307,6)	0,005
d (post-pre) kopeptin, pmol/L	50,3 (16,1-126,1)	284,5 (155,9-293,2)	0,006

d (post-pre) kopeptin, razlika postoperativno i preoperativno merene koncentracije kopeptina.

Podaci su prikazani kao medijana (interkvartilni raspon 25.-75 percentila).



Grafik 4. Koncentracija kopeptina prema postoperativnim neurološkim komplikacijama.

Vrednosti su prikazane kao medijana (puna linija unutar pravougaonika), interkvartilni raspon (pravougaonik) i 100% raspon (vertikalna linija).

Koncentracija kopeptina u ispitivanim vremenskim intervalima po prisustvu bilo koje postoperativne (neurološke i druge vrste) komplikacije je prikazana u tabeli 25 i na grafiku 5. Mann-Whitney testom je utvrđeno da j postoperativna koncentracija kopeptina i razlika

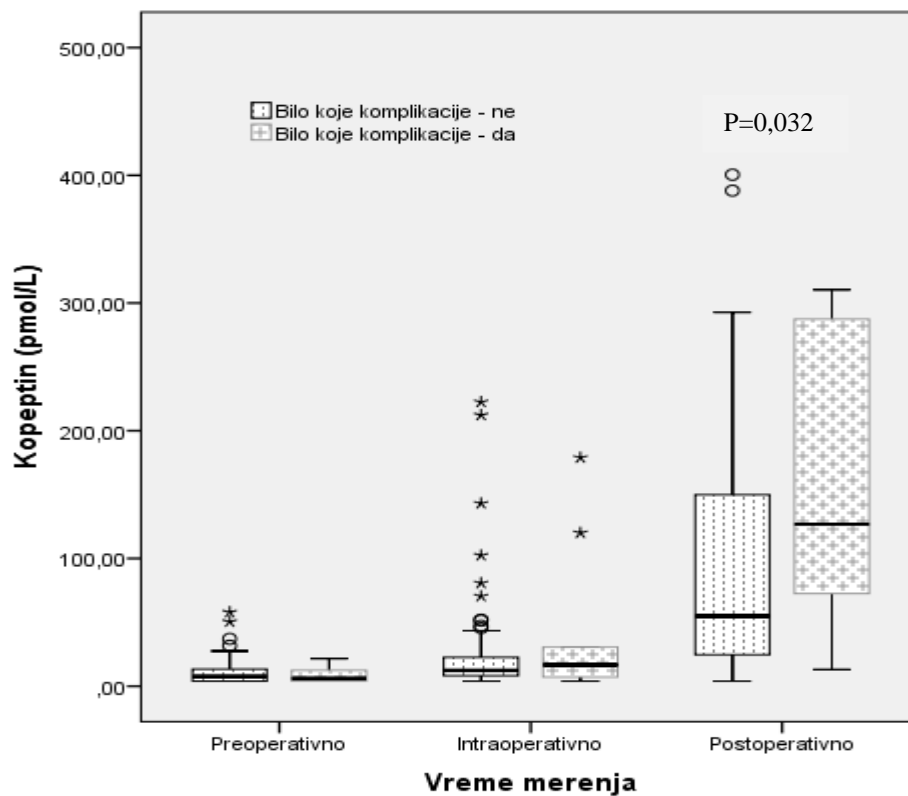
postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina bile značajno više u prisustvu bilo koje postoperativne komplikacije.

Tabela 25. Koncentracija kopeptina po prisustvu postoperativnih ukupnih komplikacija.

	Bilo koje komplikacije		P
	Ne	Da	
Kopeptin preoperativno (pmol/L)	7,7 (4,0-13,6)	6,1 (4,0-13,7)	0,588
Kopeptin intraoperativno (pmol/L)	12,4 (8,2-22,9)	17,5 (6,4-75,3)	0,273
Kopeptin postoperativno (pmol/L)	54,9 (24,2-151,5)	126,8 (71,8-293,1)	0,032
d (post-pre) kopeptin, pmol/L	47,2 (15,7-127,7)	116,2 (61,6-284,5)	0,019

d (post-pre) kopeptin, razlika postoperativno i preoperativno merene koncentracije kopeptina.

Podaci su prikazani kao medijana (interkvartilni raspon 25.-75 percentila).



Grafik 5. Koncentracija kopeptina prema prisustvu bilo koje postoperativne komplikacije. Vrednosti su prikazane kao medijana (puna linija unutar pravougaonika), interkvartilni raspon (pravougaonik) i 100% raspon (vertikalna linija).

Koncentracija kopeptina u ispitivanim vremenskim intervalima po prisustvu ne-neuroloških komplikacija je prikazana u tabeli 26. Primenom statističke analize je pokazano da nema

statistički značajne razlike u koncentraciji kopeptina u ispitivanim vremenskim intervalima između grupe bolesnika sa neneurološkim komplikacijama i bez tih komplikacija.

Tabela 26. Koncentracija kopeptina po prisustvu neneuroloških intrahospitalnih komplikacija.

	Neneurološke IH komplikacije		P
	Ne	Da	
Kopeptin preoperativno, pmol/L	7,7 (4,0-13,6)	5,5 (4,0-10,5)	0,294
Kopeptin intraoperativno, pmol/L	12,4 (8,2-22,9)	12,0 (5,6-17,5)	0,505
Kopeptin postoperativno, pmol/L	54,9 (24,2-151,5)	72,5 (42,1-176,0)	0,631
d (post-pre) kopeptin, pmol/L	47,2 (15,7-127,7)	67,0 (32,6-170,9)	0,448

d (post-pre) kopeptin, razlika postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina; IH, intrahospitalne.

Podaci su prikazani kao medijana (interkvartilni raspon 25.-75 percentila).

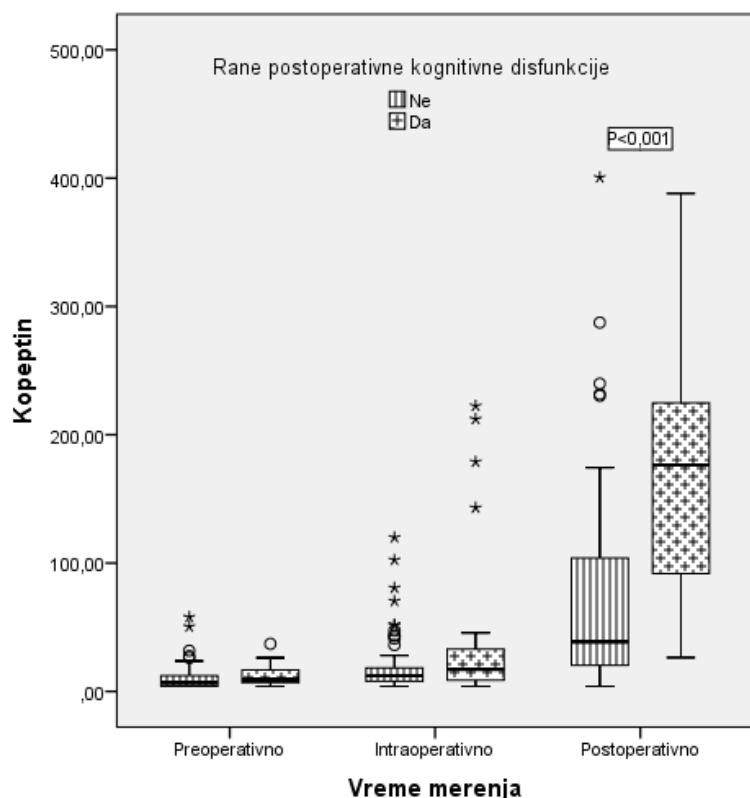
Koncentracija kopeptina u ispitivanim vremenskim intervalima po prisustvu ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija je prikazana u tabeli 27 i na grafiku 6. Postoperativna koncentracija kopeptina i razlika postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina su bile značajno više kod bolesnika kod kojih su registrovani rani kognitivni poremećaji.

Tabela 27. Koncentracija kopeptina po prisustvu ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija.

	Postoperativne kognitivne disfunkcije		P
	Ne	Da	
Kopeptin preoperativno, pmol/L	6,7 (4,0-12,4)	9,1 (6,6- 18,4)	0,086
Kopeptin intraoperativno, pmol/L	12,3 (7,9-18,3)	17,2 (8,5- 35,5)	0,274
Kopeptin postoperativno, pmol/L	38,6 (20,1-104,0)	176,4 (88,8-227,2)	<0,001
d (post-pre) kopeptin, pmol/L	32,7 (9,1-97,0)	169,0 (80,9-217,5)	<0,001

d (post-pre) kopeptin, razlika postoperativno i preoperativno merene koncentracije kopeptina.

Podaci su prikazani kao medijana (interkvartilni raspon 25.-75 percentila).



Grafik 6. Koncentracija kopeptina prema prisustvu ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija.

Vrednosti su prikazane kao medijana (puna linija unutar pravougaonika), interkvartilni raspon (pravougaonik) i 100% raspon (vertikalna linija).

4.2.6. Kopeptin i postoperativne komplikacije tokom praćenja

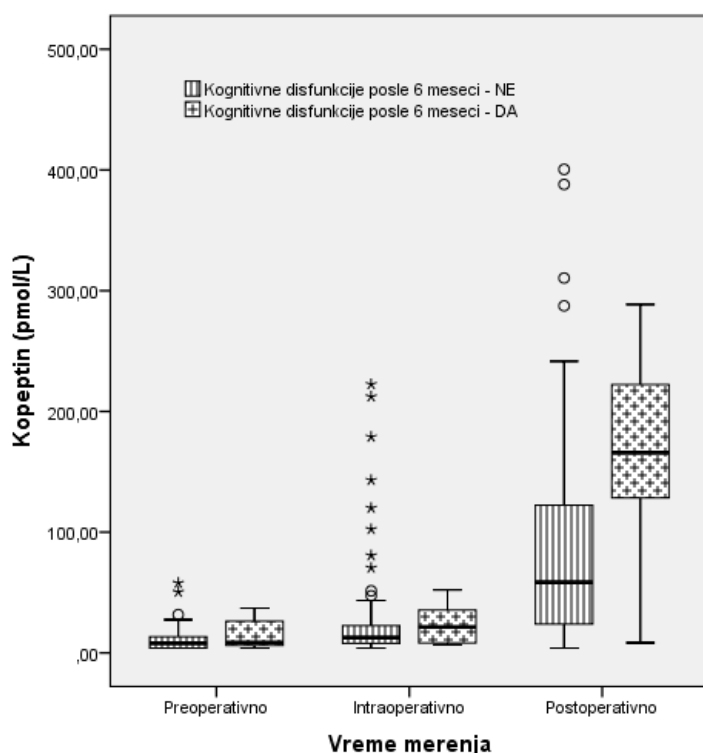
Koncentracija kopeptina u ispitivanim vremenskim intervalima po prisustvu kognitivnih disfunkcija posle 6 meseci je prikazana u tabeli 28 i na grafiku 7.

Tabela 28. Koncentracija kopeptina prema prisustvu kognitivnih disfunkcija posle 6 meseci.

	Kognitivni deficit tokom praćenja		P
	Ne	Da	
Kopeptin preoperativno, pmol/L	7,9 (4,0-13,6)	8,7 (5,7-26,3)	0,207
Kopeptin intraoperativno, pmol/L	12,7(7,6-23,2)	21,4 (8,2-40,5)	0,409
Kopeptin postoperativno, pmol/L	58,6 (23,6-124,6)	165,8 (116,2-227,0)	0,020
d (post-pre) kopeptin, pmol/L	49,2 (11,2-115,4)	131,0 (111,1-210,9)	0,023

d (post-pre) kopeptin, razlika postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina. Podaci su prikazani kao medijana (interkvartilni raspon 25.-75 percentila).

P=0,020



Grafik 7. Koncentracija kopeptina prema prisustvu kognitivnih disfunkcija tokom praćenja posle 6 meseci.

Postoperativna koncentracija kopeptina je bila značajno viša u prisustvu kognitivnih disfunkcija 6 meseci posle operacije.

Primenom statističke analize - Spearman-ove korelacije je pokazano postojanje značajne korelacije postoperativne koncentracije kopeptina i skora kognitivnih disfunkcija (definisanog brojem izmenjenih varijabli kognitivnih testova) kako intrahospitalno tako i tokom praćenja posle 6 meseci (Tabela 29).

Tabela 29. Korelacija skora kognitivnih disfunkcija i kopeptina.

	POKD skor	P	KD 6 meseci	P
Kopeptin preoperativno, pmol/L	0,134	0,188	0,203	0,062
Kopeptin intraoperativno, pmol/L	0,192	0,058	0,153	0,161
Kopeptin postoperativno, pmol/L	0,637	<0,001	0,510	<0,001
d (post-pre), pmol/L	0,630	<0,001	0,503	<0,001

d (post-pre) kopeptin, razlika postoperativno i preoperativno merene koncentracije kopeptina; POKD, rane postoperativne kognitivne disfunkcije; KD, kognitivne disfunkcije.

Koncentracija kopeptina u različitim ispitivanim vremenskim intervalima prema prisustvu bilo koje komplikacije tokom praćenja od godinu dana su prikazane u tabeli 30. Primenom statističke analize - Mann Whitney U testa je pokazano da je koncentracija kopeptina po prisustvu komplikacija posle godinu dana ujednačena.

Tabela 30. Koncentracija kopeptina prema prisustvu komplikacija tokom praćenja posle godinu dana.

Parametar	Komplikacije tokom praćenja		P
	Ne	Da	
Kopeptin preoperativno, pmol/L	7,3 (4,0-13,6)	8,7 (8,2-16,1)	0,193
Kopeptin intraoperativno, pmol/L	12,5 (8,2-23,1)	17,0 (6,1-132,2)	0,579
Kopeptin postoperativno, pmol/L	71,1 (25,2-152,3)	14,9 (11,5-189,0)	0,378
d (post-pre) kopeptin, pmol/L	54,4 (18,8-129,4)	7,3 (-0,450-176,1)	0,352

d (post-pre) kopeptin, razlika postoperativno i preoperativno merene koncentracije kopeptina.

Podaci su prikazani kao medijana (interkvartilni raspon 25.-75 percentila).

4.3. Linearna regresiona analiza koncentracije kopeptina u ispitivanim vremenskim intervalima

4.3.1. Linearna regresiona analiza preoperativne koncentracije kopeptina

Rezultati linearne regresione analize preoperativne koncentracije kopeptina su prikazani u tabeli 31. Univarijantnom linearnom regresionom analizom je pokazano da su od svih ispitivanih faktora, jedino starost bolesnika, vremenski momenat prethodno urađene operacije suprotne unutrašnje karotidne arterije, intraoperativna koncentracija kopeptina, i broj intraoperativno primenjenih doza fenilefrina i urapidila značajno povezani sa povišenom preoperativnom koncentracijom kopeptina.

Varijable, za koje je utvrđeno da su značajne u univarijantnoj analizi su unete u multivarijantnu linearnu regresionu analizu (R^2 0,663) u kojoj se ni jedan od ispitivanih parametara nije izdvojio kao nezavisno povezan sa preoperativnom koncentracijom kopeptina.

Tabela 31. Linearna regresiona analiza preoperativne koncentracije kopeptina (pmol/L)

Parametri	B (95%, IP)	P
<i>Preoperativni parametri</i>		
Starost (god)	0,321 (0,044-0,597)	0,023
Pol	-2,733(-6,614-1,148)	0,165
Hipertenzija	5,531 (-4,102-15,163)	0,257
Hiperlipidemija	1,227(-4,621-7,075)	0,678
Dijabetes melitus	2,717 (-1,542-6,977)	0,208
Pušenje	-1,229 (-5,225-2,768)	0,543
Ishemijska bolest srca	0,416(-4,260-5,091)	0,860
Periferna arterijska okluzivna bolest	1,532 (-2,985-6,049)	0,502
Simptomatska bolest	0,529 (-3,359-4,418)	0,788
Operacija desne karotidne arterije	2,098 (-1,736-5,932)	0,280
Vreme prethodne KE suprotne ACI	0,168 (0,045-0,291)	0,008
Vreme poslednjih simptoma	0,076 (-0,007-0,160)	0,074
<i>Intraoperativni parametri</i>		
Tip aterosklerotskog plaka	1,964 (-0,568-4,496)	0,127
Dužina klemovanja	0,044 (-0,376-0,463)	0,837
Dužina operacije	0,008 (-0,102-0,118)	0,884
Vrsta anestezije	-2,038 (-5,866-1,790)	0,293
Broj doza fenilefrina	2,439 (0,189-4,690)	0,034
Broj doza urapidila	2,408 (0,776-4,039)	0,004
Kopeptin intraoperativno	0,066 (0,019-0,112)	0,007
<i>Postoperativni parametri</i>		
Kopeptin postoperativno	0,005 (-0,016-0,026)	0,639
Neurološke komplikacije	0,474 (-9,223-10,171)	0,923
Ukupne IH komplikacije	-2,201 (-8,830-4,428)	0,511
Rane postoperativne kognitivne disfunkcije	1,966 (-2,310-6,242)	0,364
Dužina hospitalizacije	-0,432 (-2,093-1,229)	0,607
Kognitivne disfunkcije posle 6 mes.	4,520 (-2,383-11,423)	0,108
Komplikacije posle 1 god.	0,527 (-8,218-9,272)	0,905

KE, karotidna endarterektomija; ACI, *arteria carotis interna*; d (post-pre) kopeptin, razlika postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina; IH, intrahospitalne

4.3.2. Linearna regresiona analiza intraoperativne koncentracije kopeptina

Rezultati linearne regresione analize intraoperativne koncentracije kopeptina su prikazani u tabeli 32. Univarijantnom linearnom regresionom analizom je pokazano da su se od svih ispitivanih faktora izdvojili sledeći: pušenje cigareta, preoperativna i postoperativna koncentracija kopeptina, intrahospitalne neurološke komplikacije rane postoperativne kognitivne disfunkcije i dužina hospitalizacije, kao značajno povezani sa intraoperativnom koncentracijom kopeptina. (Tabela 35)

Tabela 32. Linearna regresiona analiza perioperativnih parametara od značaja i intraoperativne koncentracije kopeptina (pmol/L).

Parametri	B (95% IP)	P
<i>Preoperativni parametri</i>		
Starost (god)	0,811 (-0,359-1,980)	0,172
Pol	-2,023 (-18,333-14,287)	0,806
Hipertenzija	12,474 (-27,806-52,755)	0,540
Hiperlipidemija	-11,698 (-35,944-12,548)	0,341
Dijabetes melitus	1,062 (-16,811-18,935)	0,906
Pušenje	-17,099 (-33,401--0,796)	0,040
Periferna arterijska okluzivna bolest	-4,484 (-23,305-14,337)	0,637
Simptomatska bolest	4,168 (-11,998-20,335)	0,610
Vreme prethodne KE suprotne ACI	0,093 (-0,438-0,624)	0,728
Kopeptin preoperativno	1,135 (0,324-1,946)	0,007
<i>Intraoperativni parametri</i>		
Dužina operacije	-0,306 (-0,760-0,148)	0,184
Vrsta anestezije	-1,744 (-17,765-14,277)	0,829
Intraoperativna hipotenzija	13,727 (-2,031-29,485)	0,087
Intraoperativna hipertenzija	12,420 -6,553 31,393	0,197

KE, karotidna endarterektomija; ACI, arteria carotis interna

Tabela 32, *nastavak*. Linearna regresiona analiza parametara od značaja i intraoperativne koncentracije kopeptina (pmol/L).

Parametri	B (95% IP)	P
<i>Postoperativni parametri</i>		
Kopeptin postoperativno	0,152 (0,071-0,233)	<0,001
Dužina hospitalizacije	15,469 (9,297-21,642)	<0,001
Neurološke intrahospitalne komplikacije	60,416 (21,957-98,875)	0,002
Ukupne intrahospitalne komplikacije	19,686 (-7,677-47,049)	0,157
Bilo koje komplikacije posle 1 god.	34,467 (-1,299-70,233)	0,059
Skor ranih POKD	6,061 (1,856-10,267)	0,005
Rane postoperativne kognitivne disfunkcije	22,595 (5,316-39,873)	0,011
Skor kognitivnih disfunkcija posle 6 meseci	3,536 (-3,931-11,003)	0,349
Kognitivne disfunkcije posle 6 meseci	-3,765 (-33,227-25,696)	0,800

POKD, postoperativne kognitivne disfunkcije.

Varijable, za koje je utvrđeno da su značajne u univarijantnoj analizi su unete u multivarijantnu linearnu regresionu analizu ($R^2=0,691$) koja je pokazala da su intrahospitalne neurološke komplikacije (B= -109,262; IP 95% -208,097--10,427); P=**0,031**) i dužina hospitalizacije (B 15,948, IP 95% (6,720-25,175); P=**0,001**) nezavisno povezani sa intraoperativnom koncentracijom kopeptina.

4.3.3. Linearna regresiona analiza postoperativne koncentracije kopeptina

Rezultati linearne regresione analize postoperativne koncentracije kopeptina su prikazani u tabeli 33. Univarijantnom linearnom regresionom analizom je pokazano da su se od svih ispitivanih faktora izdvojili: operacija kontralateralne unutrašnje karotidne arterije koja je do mesec dana prethodila operaciji od interesa, intraoperativna hipotenzija i hipertenzija, intraoperativna primena fenilefrina i urapidila, intraoperativna koncentracija kopeptina, i postoperativna koncentracija kortizola i glukoze, ekstubacija u operacionoj sali, dužina hospitalizacije, intrahospitalne neurološke komplikacije, intrahospitalne ukupne komplikacije, rane postoperativne kognitivne disfunkcije i kognitivne disfunkcije posle 6 meseci, kao značajno povezani sa postoperativnom koncentracijom kopeptina.

Tabela 33. Linearna regresiona analiza perioperativnih parametara od značaja i postoperativne koncentracije kopeptina (pmol/L).

Parametri	B (95% IP)	P
<i>Preoperativni parametri</i>		
Starost (god)	1,071 (-1,686-3,828)	0,442
Pol (muški)	5,194 (-32,986-3,373)	0,788
Hipertenzija	4,074 (-90,408-98,555)	0,932
Hiperlipidemija	-21,066 (-77,938-35,806)	0,464
Dijabetes melitus	19,201 (-22,463-60,865)	0,363
Pušenje	-34,166 (-72,564-4,232)	0,081
Ishemijska bolest srca	1,412 (-44,149-46,973)	0,951
Periferna arterijska okluzivna bolest	-10,221 (-54,285-33,843)	0,646
Simptomatska bolest	31,099 (-6,273-68,470)	0,102
Vreme poslednjih simptoma	-0,015 (0,830-0,800)	0,970
KE suprotne ACI pre <1 mesec	76,165 (9,652-142,678)	0,025
Kopeptin preoperativno	0,468 (-1,504-2,439)	0,639
<i>Intraoperativni parametri</i>		
Vrsta anestezije	6,556 (-30,937-44,048)	0,729
Tip aterosklerotskog plaka	0,638 (-24,338-25,614)	0,960
Dužina klemovanja karotidne arterije	0,699 (-3,389-4,788)	0,735
Dužina operacije	-0,534 (-1,601-0,533)	0,323
Kopeptin intraoperativno	0,833 (0,390-1,277)	<0,001
Intraoperativna hipotenzija	116,829 (87,793-145,865)	<0,001
Intraoperativna hipertenzija	45,002 (1,133-88,871)	0,044
Intraoperativna fenilefrin	128,640 (100,214-157,067)	<0,001
Intraoperativna urapidil	45,696 (5,362-86,031)	0,027
<i>Postoperativni parametri</i>		
Glikemija postoperativno	16,801 (9,096-24,506)	<0,001
Kortizol postoperativno	4,303 (3,056-5,550)	<0,001
Ekstubacija u operacionoj sali	-93,973 (-150,054--37,892)	0,001
Dužina hospitalizacije	17,073 (1,240-32,905)	0,035

KE, karotidna endarterektomija; ACI, arteria carotis interna.

Tabela 33, *nastavak*. Linearna regresiona analiza postoperativnih komplikacija i postoperativne koncentracije kopeptina (pmol/L)

Parametri	B (95% IP)	P
<i>Postoperativni parametri</i>		
Neurološke intrahospitalne komplikacije	163,105 (74,586-251,623)	<0,001
Ukupne intrahospitalne komplikacije	77,980 (15,202-140,758)	0,015
Rane postoperativne kognitivne disfunkcije	106,213 (70,324-142,102)	<0,001
Skor ranih POKD	28,509 (20,034-36,984)	<0,001
Kognitivne disfunkcije posle 6 mes.	70,910 (8,054-133,765)	0,028
Skor kognitivnih disfunkcija posle 6 mes.	33,838 (19,142-48,534)	<0,001
Bilo koje komplikacije posle 1 god.	-14,944 (-98,253-68,365)	0,723

POKD, postoperativne kognitivne disfunkcije.

Varijable, za koje je utvrđeno da su značajne u univarijantnoj analizi su unete u multivarijantnu linearnu regresionu analizu ($R^2=0,998$) koja je pokazala da postoji nezavisna povezanost postoperativne koncentracije kopeptina i prisustva prethodno operisane kontralateralne karotidne arterije do mesec dana pre operacije od interesa (21,176 (1,655-40,687; $P=0,035$), intraoperativne koncentracije kopeptina (0,107 (0,013-0,201); $P=0,002$), postoperativne koncentracije kortizola (-0,375 (-0,645--0,104); $P=0,009$); intrahospitalnih bilo kojih komplikacija (-19,719 (-34,711 - -4,727), $P=0,012$) i kognitivnih disfunkcija posle 6 meseci (14,139 (0,989-27,288); $P=0,036$).

4.4. Rani postoperativni period i neurološki oporavak

4.4.1. Demografski podaci, faktori rizika i pridružene bolesti u zavisnosti od akutnog neurološkog događaja tokom bolničkog lečenja

Demografske karakteristike i faktori rizika za aterosklerozu (hipertenzija, dijabetes melitus, pušenje i hiperlipidemija) prema prisustvu postoperativnog neurološkog deficita su prikazani u tabeli 34. Dijabetes melitus je bio prisutan kod svih bolesnika sa postoperativnim neurološkim događajem. Primenom statističke analize - Chi kvadrat testom utvrđeno je da je

dijabetes bio značajno češće zastupljen u prisustvu postoperativnog neurološkog događaja (**P=0,001**).

Tabela 34. Demografski podaci i faktori rizika za aterosklerozu prema prisustvu postoperativnih neuroloških komplikacija.

	Neurološke komplikacije		P
	Ne	Da	
Starost (god)	66,0 ± 6,8	65,5 ± 8,1	0,879
ITM	26,6 (25,0-28,8)	28,3 (23,2-30,2)	0,566
Pol (muški)	57 (60,6)	2 (50,0)	0,670
Hipertenzija	90 (95,7)	4 (100)	0,674
Hiperlipidemija	83 (88,3)	3 (75)	0,427
Dijabetes melitus	23 (24,5)	4 (100)	0,001
Hereditet	50 (53,2)	2 (50,0)	0,900
Pušenje	58 (61,7)	0	0,014

ITM, indeks telesne mase.

Podaci su prikazani kao mean ± SD; medijana (interkvartilni raspon 25.-75 percentila) i brojevi (procenti).

4.4.2. Intraoperativni i postoperativni podaci i intrahospitalne neurološke komplikacije

Važnije karakteristike operativnog i postoperativnog lečenja prema prisustvu intrahospitalnih neuroloških komplikacija su prikazane u tabeli 35.

Tabela 35. Intraoperativni i postoperativni podaci prema prisustvu intrahospitalnog neurološkog događaja.

Parametar	Neurološke komplikacije		P
	Ne	Da	
Anestezija sevofluran	51 (54,3%)	2 (50,0%)	0,867
Trajanje kleme (min)	14 (11-16)	14,5 (10,0-17,5)	0,712
Trajanje operacije (min)	90 (80-100)	102,5 (68,8-125)	0,292
Dužina hospitalizacije (dani)	3 (3-3)	7 (4,8-7,8)	<0,001
Ekstubacija u operacionoj sali	85 (90,4)	2 (50,0)	0,012

Podaci su prikazani kao medijana (interkvartilni raspon 25.-75 percentila) i brojevi (procenti).

Primenom Mann-Whitney U testa je pokazano da je dužina bolničkog lečenja bila značajno kraća kod bolesnika bez postoperativnog neurološkog događaja ($P < 0,001$). Bolesnici sa postoperativnim neurološkim događajem su značajno ređe ekstubirani u operacionoj sali, u odnosu na bolesnike bez navedenih komplikacija ($P = 0,012$).

Nije bilo značajne međugrupne razlike u učestalosti intraoperativne hipotenzije i hipertenzije i primenjenih hemodinamskih lekova (fenilefrin, efedrin). Medijana doze fenilefrina i urapidila je bila slična u obe grupe bolesnika bez obzira na prisustvo neuroloških komplikacija.

4.4.3. Ispitivani biohemijski parametri i postoperativne neurološke komplikacije

U tabeli 36 je prikazana koncentracija kortizola, interleukina-6 i glukoze u ispitivanim vremenskim intervalima prema prisustvu postoperativnog neurološkog događaja. Koncentracija kortizola u serumu 3 h posle operacije je bila značajno viša u grupi bolesnika sa postoperativno nastalim neurološkim događajem. Koncentracija glukoze intraoperativno i postoperativno je bila značajno viša u grupi bolesnika sa postoperativnim neurološkim događajem.

Primenom statističke analize je pokazano da nema razlike u koncentraciji visoko osetljivog C-reaktivnog proteina i moždanog natriuretskog peptida, i broju leukocita i trombocita u krvi prema prisustvu intrahospitalnog neurološkog događaja.

Tabela 36. Biohemijski parametri prema prisustvu intrahospitalnog neurološkog događaja.

Parametar	Neurološke komplikacije		P
	Ne	Da	
Kortizol preoperativno, $\mu\text{mol/dl}$	7 (4,6-10,0)	10,3 (6,2-19,7)	0,172
Kortizol postoperativno, $\mu\text{mol/dl}$	25,0 \pm 12,1	41,8 \pm 5,6	0,007
IL-6 preoperativno, pg/ml	3,6 (2,6-6,2)	5,3 (2,3-21,3)	0,538
IL-6 postoperativno, pg/ml	17,1 (12,4-25,6)	31,3 (17,6-43,3)	0,070
Glikemija preoperativno, mmol/l	6,8 \pm 2,3	6,8 (5,6-13,6)	0,409
Glikemija intraoperativno, mmol/l	5,4 (5,0-6,3)	8,6 (7,1-11,1)	0,002
Glikemija postoperativno, mmol/l	7,5 (6,3-8,8)	10,7 (10,2-12,0)	0,007

Podaci su prikazani kao mean \pm SD i medijana (interkvartilni raspon 25.-75 percentila).

4.4.4. Logistička regresiona analiza postoperativnih neuroloških komplikacija

U univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi, intraoperativna i postoperativna koncentracija kopeptina, postoperativna koncentracija kortizola kao i intraoperativna i postoperativna koncentracija glukoze u krvi, dužina hospitalizacije i ekstubacija u operacionoj sali su se izdvojili kao značajno povezani sa razvojem intrahospitalnog postoperativnog neurološkog događaja. (Tabela 37) Kada su svi faktori koji su se izdvojili kao statistički značajni u univarijantnoj analizi, uneti u multivarijantni regresioni model, ni jedan od navedenih faktora se nije izdvojio kao nezavisno povezan sa postoperativnim neurološkim deficitom.

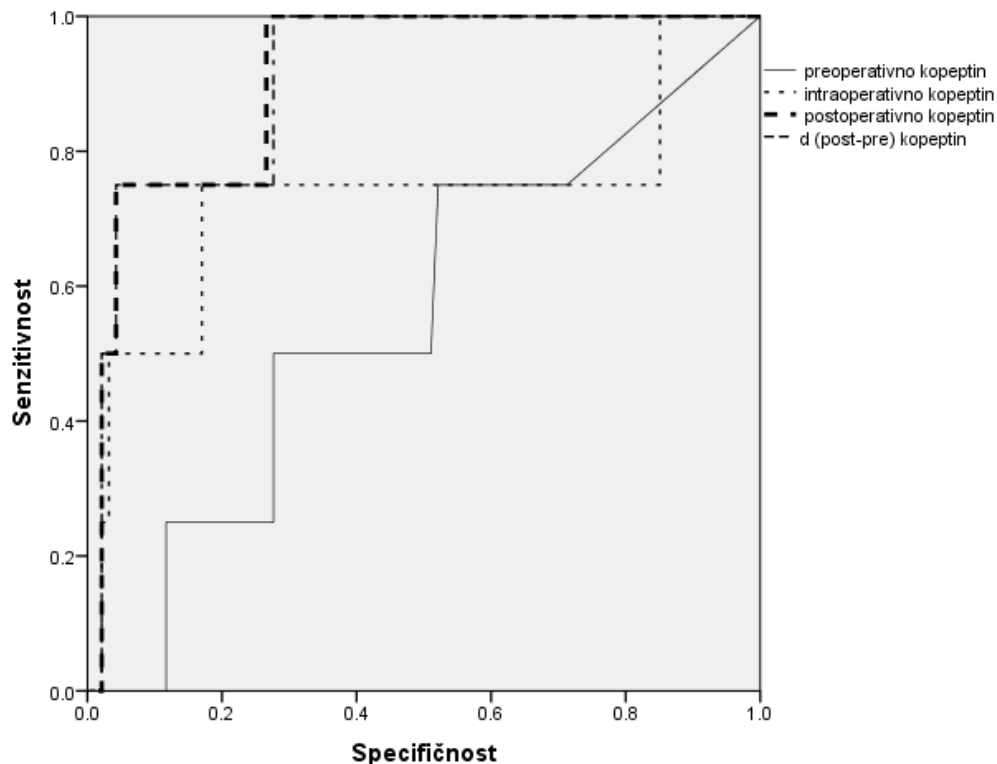
Tabela 37. Logistička regresiona analiza intrahospitalnog neurološkog događaja.

Parametri	Exp (B) (95% IP ExpB)	P
Starost (god)	0,989 (0,854-1,144)	0,878
Pol	1,541 (0,208-11,419)	0,672
Dijabetes melitus	280952144,43 (0,000-)	0,997
Simptomatska lezija	4,421 (0,443-44,112)	0,205
Dužina klemovanja	1,008 (0,812-1,250)	0,945
Dužina operacije	1,025 (0,974-1,079)	0,344
Dužina hospitalizacije	3,313 (1,657-6,627)	0,001
Anestezija	1,186 (0,160-8,777)	0,867
Ektubacija u operacionoj sali	0,106 (0,013-0,845)	0,034
Kopeptin preoperativno	1,005 (0,909-1,111)	0,922
Kopeptin intraoperativno	1,017 (1,003-1,030)	0,018
Kopeptin postoperativno	1,014 (1,004-1,025)	0,007
Kortizol postoperativno	1,123 (1,018-1,239)	0,020
Glukoza intraoperativno	5,246 (1,429-19,264)	0,013
Glukoza postoperativno	1,551 (1,075-2,39)	0,019

Kada su intraoperativna koncentracija kopeptina, postoperativna koncentracija kopeptina, ekstubacija u operacionoj sali i dužina hospitalizacije uneti u multivarijantni logistički model, ispostavilo se da je jedino dužina hospitalizacije nezavisno udružena sa nastankom postoperativnog neurološkog deficita (4,378 (1,179-16,251), P=0,027).

4.4.5. Diskriminativna sposobnost kopeptina u predviđanju intrahospitalnog neurološkog događaja

Analiza ROC (*receiver operating characteristic*) krive pokazala je da koncentracija kopeptina u serumu 3 h posle operacije viša od 124,6 pmol/L predviđa neurološki deficit posle karotidne endarterektomije sa senzitivnošću 100,0% i specifičnošću 73,4%. Razlika postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina viša od 112,1 pmol/L predviđa neurološki deficit posle karotidne endarterektomije sa senzitivnošću 100,0 % i specifičnošću 73,3%. Na grafiku 8, su prikazane AUC izmerenih koncentracija kopeptina u serumu (Kopeptin postoperativno AUC 0,912; 95% IP, 0,803-1,0; i razlika postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina AUC 0,910; 95% IP, 0,796-1,0). (Tabela 38)



Grafik 8. ROC krive za koncentraciju preoperativno, intraoperativno, postoperativno merenog kopeptina i razlika koncentracija postoperativno i preoperativno merenog kopeptina za detekciju postoperativnog neurološkog deficita.

Tabela 38. Dijagnostička validnost kopeptina u različitim vremenskim intervalima za detekciju ranog postoperativnog neurološkog deficita.

Kopeptin	AUC	SE	P	95% IP
Preoperativno	0,559	0,145	0,693	0,275-0,842
Intraoperativno	0,731	0,172	0,118	0,394-1,0
Postoperativno	0,912	0,056	0,005	0,803-1,0
d (post-preop.)	0,910	0,058	0,006	0,796- 1,0

d (post-preop.), razlika postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina.

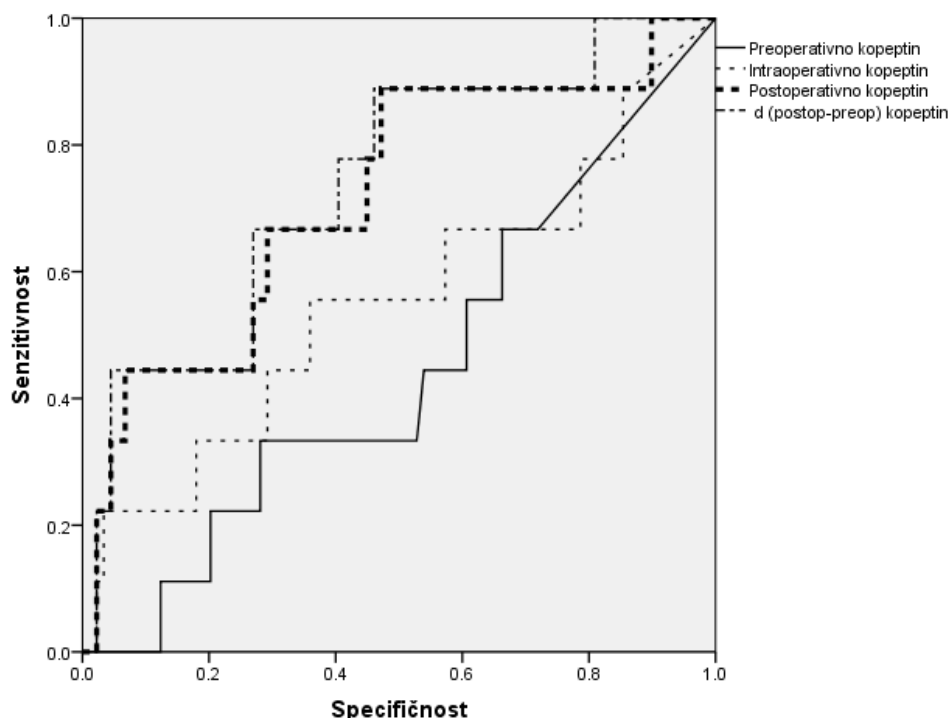
4.4.6. Diskriminativna sposobnost kopeptina u predviđanju intrahospitalnih ukupnih komplikacija

Analizom ROC (*receiver operating characteristic*) krive je utvrđeno da koncentracija kopeptina 3 h posle operacije viša od 66,8 pmol/L predviđa bilo koju postoperativnu komplikaciju (neurološku i neneurološku) posle karotidne endarterektomije sa senzitivnošću 88,9% i specifičnošću 52,8%. Razlika postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina viša od 54,4 pmol/L predviđa bilo koju postoperativnu komplikaciju posle karotidne endarterektomije sa senzitivnošću 88,9% i specifičnošću 53,9%. Na grafiku 9, prikazane su AUC koncentracija kopeptina u ispitivanim vremenskim intervalima. (Tabela 39)

Tabela 39. Dijagnostička validnost kopeptina u različitim vremenskim intervalima za detekciju bilo koje komplikacije postoperativno.

Kopeptin	AUC	SE	P	95% IP
Preoperativno	0, 446	0,099	0,593	0,252-0,639
Intraoperativno	0,552	0,114	0,610	0,329-0,775
Postoperativno	0,718	0,096	0,032	0,530-0,905
d (post-preop.)	0,739	0,088	0,018	0,566-0,912

d (post-preop.), razlika postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina.



Grafik 9. ROC krive za koncentraciju preoperativno, intraoperativno, postoperativno merenog kopeptina i razliku postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina za detekciju postoperativnih ukupnih komplikacija.

4.4.7. Diskriminativna sposobnost kopeptina u predviđanju intrahospitalnih neneuroloških komplikacija

Dijagnostička tačnost kopeptina merenog u različitim vremenskim intervalima za detekciju neneuroloških komplikacija je manja u poređenju sa detekcijom neuroloških komplikacija (AUC za postoperativnu koncentraciju kopeptina 0,542, AUC za razliku postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina 0,581). (Tabela 40)

Tabela 40. Dijagnostička tačnost kopeptina u različitim vremenskim intervalima za detekciju postoperativnih neneuroloških komplikacija.

Kopeptin	AUC	SE	P	95% IP
Preoperativno	0,359	0,115	0,290	0,133-0,585
Intraoperativno	0,402	0,112	0,463	0,182-0,622
Postoperativno	0,542	0,123	0,753	0,300-0,784
d (post-preop.)	0,581	0,115	0,545	0,355-0,806

d (post-preop.), razlika postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina.

4.5. Neurokognitivne disfunkcije u neposrednom postoperativnom periodu

4.5.1. Demografski podaci i pridružene bolesti prema ranim postoperativnim neurokognitivnim disfunkcijama

U tabeli 41 su prikazani demografski i drugi klinički podaci o ispitivanim bolesnicima. Primenom statističke analize je utvrđeno da nije postojala značajna razlika u starosnoj strukturi ($P=0,224$), po polu ($P=0,562$) i dijabetesu ($P=0,776$) između dve grupe bolesnika prema prisustvu postoperativnih kognitivnih disfunkcija.

Tabela 41. Demografske karakteristike, faktori rizika za aterosklerozu i pridružene bolesti bolesnika prema prisustvu ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija.

	Postoperativne kognitivne disfunkcije		P
	Ne	Da	
Pol (muški)	44 (62)	15 (55,6)	0,562
Starost (godine)	65,5 ± 6,7	67,4 ± 7,0	0,224
ITM (kg/m ²)	26,6 (25,0-28,7)	27,1 (25,7-29,4)	0,551
Godine školovanja	11,6 ± 2,9	12,3 ± 2,4	0,640
Arterijska hipertenzija	68 (95,8)	26 (96,3)	0,907
Hiperlipidemija	60 (84,5)	26 (96,3)	0,112
Dijabetes melitus	19 (26,8)	8 (29,6)	0,776
Pušenje cigareta	27 (38,0)	8 (29,6)	0,438

ITM, indeks telesne mase. Podaci su prikazani kao mean ± SD; medijana (interkvartilni raspon 25.-75 percentila) i brojevi (procenti).

Primenom statističke analize – Chi kvadrat testom je utvrđeno da su periferna arterijska okluzivna bolest i ishemijska bolest srca bile podjednako zastupljene kod obe grupe bolesnika prema prisustvu ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija. Preoperativna upotreba sedativnih lekova se nije značajno razlikovala prema prisustvu postoperativnih kognitivnih disfunkcija ($P=0,315$).

4.5.2. Simptomi preoperativne cerebralne ishemije i nalaz na karotidnim arterijama

Distribucija simptoma preoperativne cerebralne ishemije prema prisustvu ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija je prikazana u tabeli 42. Primenom statističke analize – Chi kvadrat testom je utvrđeno da su simptomatska karotidna bolest, preležani moždani udar i tranzitorni ishemijski atak bili podjednako zastupljeni u obe grupe bolesnika.

Vremenski momenat u kome su se poslednji put javili simptomi se nije značajno razlikovao među bolesnicima sa postoperativnim kognitivnim disfunkcijama (medijana 1 (1-6) mesec) i bez postoperativnih kognitivnih disfunkcija (medijana 1 (1-2) mesec), $P=0,319$.

Tabela 42. Ishemijski simptomi pre prijema prema prisustvu ranih kognitivnih disfunkcija.

Simptomi	Postoperativne kognitivne disfunkcije		P
	Ne	Da	
Simptomatski	28 (39,4)	13 (48,1)	0,435
Prehodni moždani udar	14 (19,7)	7 (25,9)	0,503
Prehodni tranzitorni ishemijski atak	15 (21,1)	5 (18,5)	0,775
CT znaci ishemije	26 (36,6)	8 (29,6)	0,516

CT, kompjuterizovana tomografija. Podaci su prikazani kao brojevi (procenti).

Primenom statističke analize – Mann-Whitney U testom je pokazano da ne postoji statistički značajna razlika u stepenu stenoze operisane i suprotne unutrašnje karotidne arterije između bolesnika prema prisustvu postoperativnih kognitivnih disfunkcija ($P>0,05$).

4.5.3. Intraoperativni podaci i postoperativne kognitivne disfunkcije

U tabeli 43 su prikazani učestalost različitih tipova plaka, trajanje klemovanja karotidne arterije, trajanje operacije i dužina hospitalizacije. Primenom statističke analize – Mann-Whitney U testom je pokazano da nema značajne razlike u trajanju klemovanja karotidne arterije, trajanju operacije i dužini hospitalizacije prema prisustvu postoperativnih kognitivnih disfunkcija ($P>0,05$).

Tabela 43. Intraoperativni podaci prema prisustvu ranih kognitivnih disfunkcija.

	Postoperativne kognitivne disfunkcije		P
	Ne	Da	
Fibrolipidni plak	17 (23,9)	9 (33,3)	0,592
Ulcerisan plak	21 (29,6)	8 (29,6)	
Fibrokalcifikovani plak	33 (46,5)	10 (37,0)	
Trajanje kleme (min)	14 (11-15)	13 (10-17)	0,864
Trajanje operacije (min)	90 (80-100)	90 (70-100)	0,164
Dužina hospitalizacije (dani)	3 (3-3)	3 (3-4)	0,557

Podaci su prikazani kao medijana (interkvartilni raspon 25.-75 percentila) i brojevi (procenti).

U grupi bolesnika sa postoperativnim kognitivnim disfunkcijama anestezija je održavana sevofluranom kod 15 (55,6%) bolesnika dok je kod 12 (44,4%) bolesnika održavana infuzijom propofola. U grupi bolesnika bez ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija anestezija je održavana sevofluranom kod 38 (53,5%) bolesnika dok je kod 33 (46,5%) bolesnika održavana kontinuiranom infuzijom propofola (P=0,857).

Distribucija intraoperativne hipotenzije, hipertenzije i primenjene terapije prema prisustvu ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija je prikazana u tabeli 44.

Tabela 44. Razlika u intraoperativnim hemodinamskim parametrima i medikamentoznoj terapiji prema prisustvu ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija.

	Postoperativne kognitivne disfunkcije		P
	Ne	Da	
Hipotenzija	25 (35,2)	21 (77,8)	<0,001
Hipertenzija	53 (74,6)	23 (85,2)	0,264
Fenilefrin	18 (25,4)	19 (70,4)	<0,001
Doza fenilefrina (mcg)	0(0-62,5)	100 (0-300)	<0,001
Urapidil	48 (67,6)	22 (81,5)	0,174
Doza urapidila (mg)	25 (10-50)	10 (0-39)	0,133

Podaci su prikazani kao brojevi (procenti) i medijana (interkvartilni raspon 25.-75 percentila).

Učestalost hipotenzije, primene fenilefrina i primenjena doza fenilefrina je bila značajno veća kod bolesnika sa ranim postoperativnim kognitivnim disfunkcijama. Primenom statističke analize je utvrđeno da je primena postoperativne terapije (sedativi, sedativi posle 22 h, analgetici, opiodi, opiodi posle 24 h, morfin, meperidin i kombinovana primena morfina i meperidina) bila podjednako zastupljena u obe grupe bolesnika, prema prisustvu postoperativnih kognitivnih disfunkcija, sa napomenom da je postojala granično statistički veća zastupljenost kombinovane primene morfijuma i meperidina u grupi bolesnika koji nisu imali rane postoperativne kognitivne disfunkcije (P=0,069).

4.5.4. Postoperativno lečenje i rane postoperativne kognitivne disfunkcije

Primenom statističke analize pokazano je da nije bilo razlike u postoperativnoj oceni intenziteta bola prema prisustvu ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija i da je analgezija bila dobra i zadovoljavajuća u obe grupe (VRS <4).

U tabeli 45 su prikazani koncentracija glukoze i kortizola u krvi. Primenom statističke analize – Mann-Whitney U testom (t-test za postoperativni kortizol) je pokazano da je postoperativna koncentracija glukoze i kortizola u krvi bila značajno viša kod bolesnika sa ranim postoperativnim kognitivnim disfunkcijama. Koncentracija BNP i hsCRP, broj leukocita i trombocita u ispitivanim vremenskim intervalima se nisu značajno statistički razlikovali prema prisustvu ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija.

Tabela 45. Koncentracija glukoze, broj leukocita i trombocita u krvi prema prisustvu ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija.

	Postoperativne kognitivne disfunkcije		P
	Ne	Da	
Kortizol preoperativno, $\mu\text{mol/dL}$	7,2 (5,3-10,0)	6,6 (4,4-9,8)	0,522
Kortizol postoperativno, $\mu\text{mol/dL}$	22,9 \pm 12,1	33,0 \pm 9,9	<0,001
Glikemija preoperativno, mmol/L	6,3 (5,3-7,0)	6,7 (5,8-8,7)	0,164
Glikemija intraoperativno, mmol/L	5,4 (4,7-6,1)	5,7 (4,8-6,7)	0,360
Glikemija postoperativno, mmol/L	7,3 (6,2-8,3)	8,6 (7,0-10,3)	0,003

Podaci su prikazani kao mean \pm SD i medijana (interkvartilni raspon 25.-75 percentila).

Intrahospitalne neurološke komplikacije (tranzitorni ishemijski atak i moždani udar) nastale su kod 4 bolesnika. Kod tri (11,1%) bolesnika iz grupe bolesnika sa neurološkim komplikacijama dijagnostikovane su rane postoperativne kognitivne disfunkcije. Samo kod 1 (1,3%) bolesnika nije došlo do pogoršanja kognitivnih funkcija nakon operacije u poređenju sa rezultatima preoperativno sprovedenih testova ($P=0,030$). U grupi bolesnika sa ranim postoperativnim kognitivnim disfunkcijama značajno češće su bile zastupljene kognitivne disfunkcije posle 6 meseci i bio je značajno veći broj izmenjenih (pogoršanih) varijabli kognitivnih testova 6 meseci posle operacije. (Tabela 46)

Tabela 46. Zastupljenost postoperativnih komplikacija po prisustvu ranih kognitivnih disfunkcija.

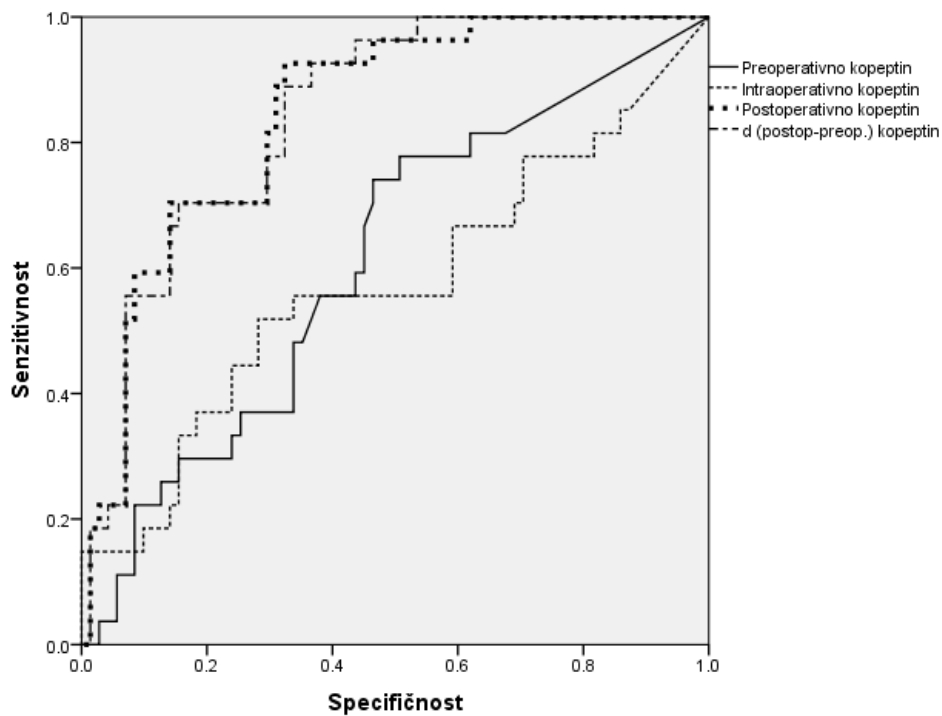
	Postoperativne kognitivne disfunkcije		P
	Ne	Da	
Centralne neurološke	1 (1,4)	3 (11,1)	0,030
Moždani udar	0 (0,0)	2 (7,4)	0,020
Tranzitorni ishemijski atak	1 (1,4)	1 (3,7)	0,473
Neurološke i neneurološke	6 (8,5)	3 (11,1)	0,684
Necentralne komplikacije	5 (7,0)	0 (0)	0,157
Kognitivne disfunkcije posle 6 mes.	4 (6,3)	5 (21,7)	0,039
Skor kognitivnih disfunkcija posle 6 mes.	1,0 (0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	<0,001
Komplikacije posle 1 god.	4 (5,6)	1 (3,8)	0,724

Podaci su prikazani kao brojevi (procenti).

4.5.5. Diskriminativna sposobnost parametra u predviđanju ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija

Analiza ROC krive je pokazala da je koncentracija kopeptina u serumu 3 h posle operacije viša od 71,6 pmol/L predviđa rane postoperativne kognitivne disfunkcije posle karotidne endarterektomije sa senzitivnošću 92,6% i specifičnošću 67,7%. Razlika postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina viša od 63,4 pmol/L sa senzitivnošću 85,2% i specifičnošću 67,8% predviđa rane postoperativne kognitivne disfunkcije. Na grafiku 10, su

prikazane AUC vrednosti koncentracije kopeptina u serumu (kopeptin postoperativno AUC 0,846; 95% IP, 0,766-0,925). (Tabela 47)



Grafik 10. ROC krive za preoperativnu, intraoperativnu, postoperativnu koncentraciju kopeptina i razliku postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina za detekciju ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija.

d (postop-preop.), razlika postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina.

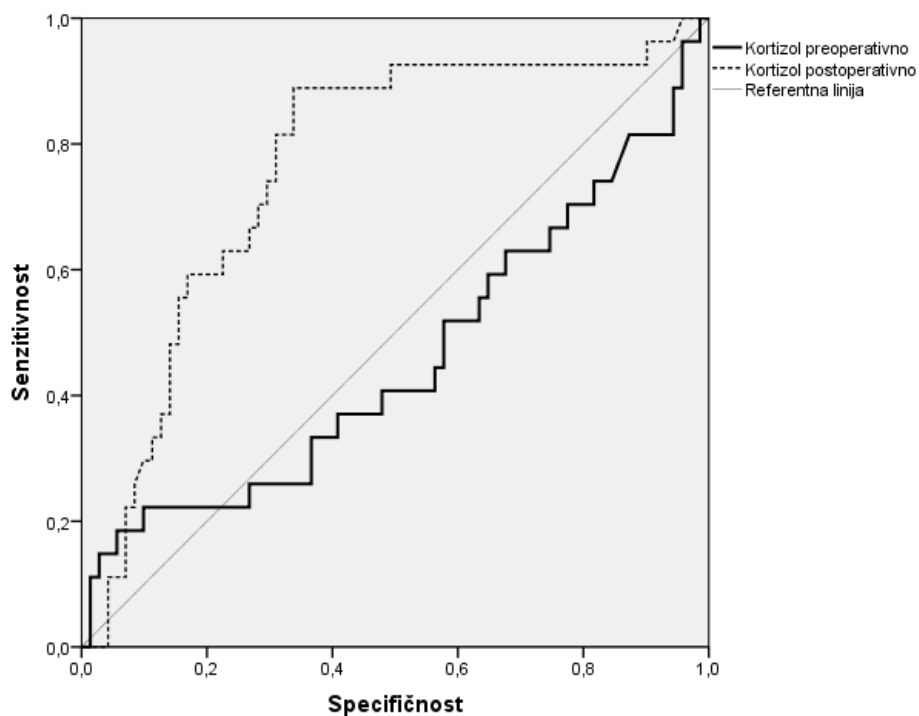
Tabela 47. Dijagnostička validnost kopeptina u ispitivanim vremenskim intervalima za detekciju kognitivnog deficita prvog postoperativnog dana.

Kopeptin	AUC	SE	P	95% IP
Preoperativno	0,611	0,063	0,090	0,488-0,734
Intraoperativno	0,572	0,070	0,274	0,434-0,710
Postoperativno	0,846	0,041	<0,001	0,766-0,925
d (post-preop.)	0,844	0,040	<0,001	0,765-0,922

d (post-preop.), razlika postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina.

AUC postoperativne koncentracije kopeptina i razlike postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina su bile veće i statistički značajne u poređenju sa AUC preoperativne i intraoperativne koncentracije kopeptina.

Analiza ROC krive za kortizol je pokazala da serumska koncentracija kortizola 3 h posle operacije $>25,3 \mu\text{mol/dl}$ predviđa rane postoperativne kognitivne disfunkcije posle karotidne endarterektomije sa manjom senzitivnošću (88,9%) i specifičnošću (66,2%) u poređenju sa postoperativnom koncentracijom kopeptina. Na grafiku 11, su prikazane AUC serumskih koncentracija kortizola pre i posle operacije (postoperativni kortizol AUC 0,774; 95% IP, 0,668-0,880). (Tabela 48)



Grafik 11. ROC krive za preoperativnu i postoperativnu koncentraciju kortizola za detekciju ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija.

Tabela 48. Dijagnostička pouzdanost kortizola u ispitivanim vremenskim intervalima za detekciju ranog kognitivnog deficita.

Kortizol	AUC	SE	P	95% IP
Preoperativno	0,450	0,071	0,449	0,311-0,589
Postoperativno	0,774	0,054	<0,001	0,668-0,880

Medijane vrednosti razlike postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina i kortizola po prisustvu ranih kognitivnih disfunkcija su prikazane u tabeli 49. Primenom statističke analize - Mann-Whitney U testom je utvrđeno da je u grupi bolesnika sa ranim postoperativnim kognitivnim disfunkcijama razlika postoperativne i preoperativne

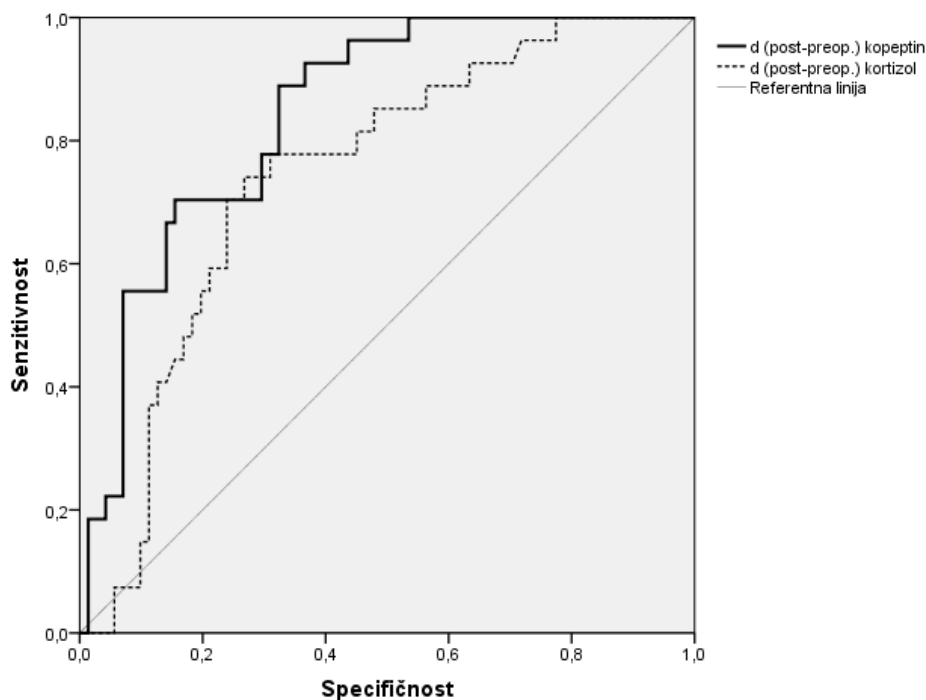
koncentracije kopeptina i kortizola značajno viša u poređenju sa bolesnicima bez ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija.

Tabela 49. Razlika postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina i kortizola po prisustvu ranih kognitivnih disfunkcija.

	Postoperativne kognitivne disfunkcije		P
	Ne	Da	
Razlika kopeptina pmol/L	32,7 (9,1-97,0)	169,1 (80,9-217,5)	<0,001
Razlika kortizola μ mol/dl	13,9 (5,9-20,2)	26,2 (18,2-32,5)	<0,001

Podaci su prikazani kao medijana (interkvartilni raspon 25.-75. percentila).

Na grafiku 12 su prikazane ROC krive za razliku postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina i kortizola sa dijagnostičkom sposobnošću za detekciju ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija.



Grafik 12. ROC krive za razliku postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina i kortizola za detekciju ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija.

d (post-preop.), razlika postoperativne i preoperativne koncentracije

U tabeli 50 su prikazane AUC razlike postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina i kortizola. Diskriminativna sposobnost razlike postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina je bolja (AUC 0,844) u poređenju sa razlikom postoperativne i preoperativne koncentracije kortizola (AUC 0,743) da predvidi nastanak ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija.

Tabela 50. Dijagnostička validnost razlike postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina i kortizola za detekciju ranog kognitivnog deficita.

	AUC	SE	P	95% IP
Razlika kopeptina pmol/L	0,844	0,040	< 0,001	0,765-0,922
Razlika kortizola μ mol/dl	0,743	0,053	< 0,001	0,640-0,847

Dijagnostička validnost drugih ispitivanih perioperativnih biohemijskih parametara je manja u poređenju sa postoperativnim kopeptinom i kortizolom i prikazana je u tabeli 51.

Tabela 51. Dijagnostička tačnost koncentracije IL-6, glukoze u krvi i broja leukocita u ispitivanim vremenskim intervalima za detekciju kognitivnog deficita.

	AUC	SE	P	95% IP
Preoperativno IL-6	0,434	0,067	0,316	0,304-0,565
Postoperativno IL-6	0,623	0,062	0,060	0,501-0,745
Preoperativno glukoza u krvi	0,591	0,067	0,164	0,460-0,723
Intraoperativno glukoza u krvi	0,560	0,069	0,360	0,425-0,695
Postoperativno glukoza u krvi	0,692	0,059	0,003	0,576-0,809
Preoperativno leukociti	0,602	0,062	0,119	0,481-0,724
Postoperativno leukociti	0,652	0,060	0,020	0,535-0,769

IL-6, Interleukin-6; Leu, Leukociti

4.5.6. Korelacija skora postoperativnih neurokognitivnih disfunkcija i parametara od interesa

Radi preliminarnog određivanja veze zavisno promenljive, tj. skora postoperativnih kognitivnih disfunkcija i ostalih parametara od interesa urađena je Spearman-ova korelacija. (Tabela 52) Spearman-ova korelacija je pokazala da postoji značajna pozitivna korelacija između broja izmenjenih varijabli neurokognitivnih testova i starosti bolesnika i pola (muški

pol), intraoperativne hipotenzije, primene kombinovano morfina i meperidina za terapiju postoperativnog bola, postoperativne mučnine, i skora kognitivnih disfunkcija tokom praćenja posle 6 meseci.

Tabela 52. Korelacija skora postoperativnih kognitivnih disfunkcija i perioperativnih parametara od interesa prema prisustvu ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija.

	Rane postoperativne kognitivne disfunkcije			
	Ne		Da	
	Spearman r	P	Spearman r	P
Starost (god)	0,277	0,019	-0,134	0,507
Pol (muški)	0,314	0,008	0,308	0,118
Edukacija (broj godina)	-0,043	0,731	-0,288	0,145
Sedativi preoperativno	-0,197	0,100	-0,072	0,722
Dijabetes melitus	-0,045	0,711	0,269	0,175
Simptomatska bolest	-0,070	0,559	0,140	0,485
Vreme simptomatologije (mes)	0,005	0,972	0,171	0,458
Znaci ishemijske na CT	-0,065	0,588	-0,027	0,892
Trajanje klemovanja ACI (min)	0,109	0,366	0,086	0,670
Vrsta anestezije	0,043	0,724	0,086	0,671
Intraoperativna hipotenzija	0,255	0,032	0,157	0,435
Intraoperativna hiperenzija	0,081	0,503	-0,282	0,154
Opioid postoperativno	-0,176	0,142	0,191	0,339
Morfin i meperidin postoperativno	-0,259	0,029	/	/
Meperidin postoperativno	-0,229	0,055	0,432	0,024
Sedativ postoperativno	-0,125	0,298	0,136	0,500
Mučnina postoperativno	0,295	0,013	-0,096	0,632
Intenzitet bola VRS 24h	-0,004	0,972	0,183	0,360
Dužina hospitalizacije (dani)	0,202	0,091	0,135	0,502
Skor KD posle 6 meseci	0,387	0,002	0,239	0,273
KD posle 6 meseci	0,135	0,290	0,217	0,319
Komplikacije tokom praćenja 1 g.	-0,025	0,833	-0,057	0,784

Hgb, hemoglobin; CT, kompjuterizovana tomografija; ACI, *arteria carotis interna*; VRS, *verbal rating scale* (verbalna ocena intenziteta bola); KD, kognitivne disfunkcije.

4.5.7. Logistička regresiona analiza ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija

Rezultati univarijantne logističke regresione analize izabranih parametara za procenu njihove prediktivne sposobnosti ranog postoperativnog kognitivnog deficita su prikazani u tabeli 53.

Tabela 53. Logistička regresiona analiza izabranih parametara za procenu njihove prediktivne sposobnosti ranog postoperativnog kognitivnog deficita.

Parametri	Exp (B) (95% IP ExpB)	P
Starost (god)	1,044 (0,974-1,118)	0,223
Pol (muški)	1,304 (0,531-3,199)	0,563
Nivo edukacije	1,046 (0,884-1,237)	0,602
Dijabetes melitus	1,152 (0,433-3,067)	0,776
Simptomatska lezija	1,426 (0,241-3,481)	0,436
Operacija unutrašnje karotidne arterije l-dex	2,234 (0,905-5,512)	0,081
Dužina klemovanja	0,980 (0,888-1,083)	0,697
Vrsta anestezije	0,921(0,378-2,245)	0,857
Dužina hospitalizacije	1,415(0,979-2,045)	0,064
Kopeptin preoperativno	1,020 (0,977-1,066)	0,366
Kopeptin intraoperativno	1,013 (1,001-1,025)	0,029
Kopeptin postoperativno	1,014 (1,007-1,020)	<0,001
D (post-pre) kopeptin	1,013 (1,007-1,019)	<0,001
Kortizol postoperativno	1,076 (1,032-1,123)	0,001
Glukoza postoperativno	1,293 (1,057-1,583)	0,013
Intraoperativna hipotenzija	6,440 (2,300-18,034)	<0,001
Intraoperativna hipertenzija	1,953 (0,595-6,412)	0,270
Broj intraoperativnih epizoda hipotenzije	1,745 (1,016-2,996)	0,044
Fenilefrin	6,993 (2,614-18,707)	<0,001
Efedrin	4,194 (1,515-11,607)	0,006
Intrahospitalne neurološke komplikacije	8,750 (0,868-88,166)	0,066
Skor kognitivnih disfunkcija posle 6 mes.	2,240 (1,376-3,646)	0,001
Kognitivne disfunkcije posle 6 mes.	4,097(0,994-16,896)	0,051
Komplikacije posle 1 god.	0,670 (0,071-6,287)	0,726

d (post-pre) kopeptin, razlika postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina

Univarijantnom logističkom regresionom analizom je pokazano da postoji značajna povezanost ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija sa intraoperativnom i postoperativnom koncentracijom kopeptina, postoperativnom koncentracijom kortizola i glukoze u krvi, intraoperativnom hipotenzijom i primenom fenilefrina i efedrina. (Tabela 53)

Bazirano na rezultatima univarijantne regresione analize, parametri koji su bili statistički značajni su uključeni u multivarijantnu regresionu analizu. U multivarijantnu regresionu analizu, skor kognitivnih disfunkcija posle 6 meseci (OR (95% IP) 2,363 (1,141-4,892), $P=0,021$) je bio nezavisno povezan sa ranim postoperativnim kognitivnim disfunkcijama.

4.6. Kognitivne disfunkcije tokom praćenja

4.6.1. Demografski podaci i pridružene bolesti prema kognitivnim disfunkcijama tokom praćenja

Bolesnici sa kognitivnim disfunkcijama posle 6 meseci su imali značajno veći broj izmenjenih (pogoršanih) varijabli kognitivnih testova prvog postoperativnog dana (medijana 2 (0,5-2) varijable u grupi bez kognitivnih disfunkcija; medijana 4 (2-5) varijable u grupi sa kognitivnim disfunkcijama; $P=0,021$).

U tabeli 54 su prikazani demografski i drugi klinički podaci prema prisustvu kognitivnih disfunkcija posle 6 meseci. Primenom statističke analize - t testom za nezavisne uzorke je pokazano da su bolesnici sa kognitivnim disfunkcijama posle 6 meseci bili značajno stariji u odnosu na bolesnike bez kognitivnih disfunkcija.

Primenom statističke analize – Chi kvadrat testom je utvrđeno da je ishemijska bolest srca bila značajno češće zastupljena u grupi bolesnika sa kognitivnim disfunkcijama posle 6 meseci.

Tabela 54. Demografske karakteristike, pridružene bolesti i faktori rizika za aterosklerozu bolesnika prema prisustvu kognitivnih disfunkcija tokom praćenja posle 6 meseci.

	Kognitivne disfunkcije tokom praćenja		P
	Ne	Da	
Pol (muški)	47 (61)	7 (77,8)	0,326
Starost (godine)	65,30 ± 6,623	69,67 ± 2,598	0,001
ITM (kg/m ²)	26,2 (24,9-28,0)	29,1 (24,7-29,8)	0,367
Godine školovanja	12,0 (12,0-14,0)	12,0 (11,0-12,0)	0,124
Arterijska hipertenzija	73 (94,8)	9 (100,0)	0,484
Hiperlipidemija	66 (85,7)	9 (100,0)	0,225
Dijabetes melitus	18 (23,4)	3 (33,3)	0,511
Pušenje cigareta	30 (39,0)	3 (33,3)	0,743
Ishemijska bolest srca	14 (18,2)	5 (55,6)	0,011

ITM, indeks telesne mase. Podaci su prikazani kao mean ± SD; medijana (interkvartilni raspon 25.-75 percentila) i brojevi (procenti).

Chi kvadrat testom je utvrđeno da je periferna arterijska okluzivna bolest bila podjednako zastupljena kod obe grupe bolesnika.

4.6.2. Simptomi preoperativne cerebralne ishemije i nalaz na karotidnim arterijama prema prisustvu kognitivnih disfunkcija tokom praćenja

Distribucija simptoma preoperativne cerebralne ishemije prema prisustvu kognitivnih disfunkcija posle 6 meseci je prikazana u tabeli 55. Primenom statističke analize – Chi kvadrat testom je utvrđeno da su simptomatska karotidna bolest, preležani moždani udar i tranzitorni ishemijski atak bili podjednako zastupljeni u obe grupe bolesnika.

Vremenski momenat u kome su se poslednji put javili simptomi kod bolesnika se nije značajno razlikovao među bolesnicima sa kognitivnim disfunkcijama (medijana 1,5 (1-6) mesec) i bez kognitivnih disfunkcija posle 6 meseci praćenja (medijana 1 (1-3) mesec), P=0,893.

Tabela 55. Ishemijski simptomi pre prijema prema prisustvu kognitivnih disfunkcija posle 6 meseci.

Simptomi	Kognitivne disfunkcije tokom praćenja		P
	Ne	Da	
Simptomatski	32 (41,6)	5 (55,6)	0,422
Prehodni moždani udar	16 (20,8)	2 (22,2)	0,920
Prehodni TIA	17 (22,1)	2 (22,2)	0,992
CT znaci ishemije	26 (33,8)	3 (33,3)	0,979

TIA - tranzitorni ishemijski atak, CT - kompijuterizovana tomografija.

Podaci su prikazani kao brojevi (procenti).

Primenom statističke analize – Chi kvadrat testom je pokazano da su prisustvo već operisane suprotne unutrašnje karotidne arterije, operacija suprotne unutrašnje karotidne arterije unutar mesec dana (pre i posle) od operacije od interesa, i bilo koja operacija 6 meseci posle operacije od interesa bili podjednako zastupljeni kod obe grupe bolesnika prema prisustvu kognitivnih disfunkcija posle 6 meseci. Primenom statističke analize – Mann-Whitney U testom je pokazano da ne postoji statistički značajna razlika u stepenu stenoze operisane i suprotne unutrašnje karotidne arterije prema prisustvu kognitivnih disfunkcija posle 6 meseci ($P > 0,05$).

4.6.3. Intraoperativni podaci i kognitivne disfunkcije tokom praćenja

U tabeli 56 su prikazani trajanje klemovanja karotidne arterije, trajanje operacije i dužina hospitalizacije prema prisustvu kognitivnih disfunkcija tokom praćenja.

Tabela 56. Intraoperativni podaci prema prisustvu kognitivnih disfunkcija tokom praćenja.

	Kognitivne disfunkcije tokom praćenja		P
	Ne	Da	
Trajanje klemovanja (min)	14,0 (10,5-15,0)	15,0 (10,5-18,0)	0,361
Trajanje operacije (min)	90,0 (80,0-100,0)	90,0 (80,0-95,0)	0,689
Dužina hospitalizacije (dani)	3 (3-3)	3 (3-3)	0,641

Podaci su prikazani kao medijana (interkvartilni raspon 25.-75 percentila) i brojevi (procenti).

Primenom statističke analize – Mann Whitney testom je utvrđeno da nema statistički značajne razlike u trajanju klemovanja karotidne arterije, trajanju operacije i dužini hospitalizacije među grupama bolesnika prema prisustvu kognitivnih disfunkcija tokom praćenja ($P>0,05$). Chi kvadrat testom je utvrđeno da su primena sevoflurana i propofola za održavanje anestezije bili podjednako zastupljeni u obe grupe bolesnika, sa i bez kognitivnih disfunkcija tokom praćenja ($P=0,402$).

Distribucija intraoperativne hipotenzije, hipertenzije i primenjene terapije je prikazana u tabeli 57. Statističkom analizom je pokazano da se bolesnici nisu značajno razlikovali u navedenim parametrima prema prisustvu kognitivnih disfunkcija posle 6 meseci.

Tabela 57. Razlika u intraoperativnim hemodinamskim parametrima i medikamentoznoj terapiji u grupama po statusu kognitivnih disfunkcija posle 6 meseci.

	Kognitivne disfunkcije tokom praćenja		P
	Ne	Da	
Hipotenzija	34 (44,2)	7 (77,8)	0,056
Hipertenzija	63 (81,8)	6 (66,7)	0,280
Fenilefrin	28 (36,4)	6 (66,7)	0,079
Doza fenilefrina (mcg)	100,0 (100,0-275,0)	150,0 (100,0-300,0)	0,643
Urapidil	57 (74,0)	6 (66,7)	0,637
Doza urapidila (mg)	30,0 (25,0-50,0)	30,0 (20,0-52,5)	0,389

Podaci su prikazani kao brojevi (procenti) i medijana (interkvartilni raspon 25.-75 percentila).

Primenom statističke analize je utvrđeno da je primena postoperativne terapije (sedativi, sedativi posle 22 h, analgetici, opioidi, opioidi posle 24 h, morfin, meperidin i zajedno morfin i meperidin) bila podjednako zastupljena u obe grupe bolesnika, sa i bez kognitivnih disfunkcija tokom praćenja.

4.6.4. Postoperativno lečenje i kognitivne disfunkcije tokom praćenja

U tabeli 58 su prikazane koncentracija glukoze i kortizola u krvi u ispitivanim vremenskim intervalima. Primenom statističke analize - Mann-Whitney U testom je pokazano da nije bilo

statistički značajne razlike u navedenim biohemijским parametrima među bolesnicima prema prisustvu kognitivnih disfunkcija posle 6 meseci.

Tabela 58. Koncentracija glukoze i kortizola u krvi prema prisustvu kognitivnih disfunkcija tokom praćenja.

	Kognitivne disfunkcije tokom praćenja		P
	Ne	Da	
Glikemija preoperativno, mmol/L	6,2 (5,3-6,9)	6,6 (4,5-8,6)	0,888
Glikemija intropoperativno, mmol/L	5,4 (4,7-6,2)	5,2 (4,3-6,7)	0,682
Glikemija postoperativno, mmol/L	7,4 (6,5-8,4)	9,3 (5,8-11,0)	0,385
Kortizol preoperativno, $\mu\text{mol/dL}$	7,0 (5,2-9,8)	5,2 (4,3-9,4)	0,287
Kortizol postoperativno, $\mu\text{mol/dL}$	24,7 \pm 12,3	31,1 \pm 12,3	0,142

Podaci su prikazani kao mean \pm SD i medijana (interkvartilni raspon 25.-75 percentila).

Chi kvadrat testom je utvrđeno da nije bilo statistički značajne razlike u zastupljenosti intrahospitalnog neurološkog deficita prema prisustvu kognitivnih disfunkcija posle perioda praćenja ($P=0,547$). Statističkom analizom je pokazano da su komplikacije posle perioda praćenja od godinu dana bile značajno češće među bolesnicima sa kognitivnim disfunkcijama posle 6 meseci (kod 2 (22,2%) bolesnika u grupi bolesnika sa kognitivnim disfunkcijama i 2 (2,6%) bolesnika u grupi bez kognitivnih disfunkcija posle 6 meseci; $P=0,008$).

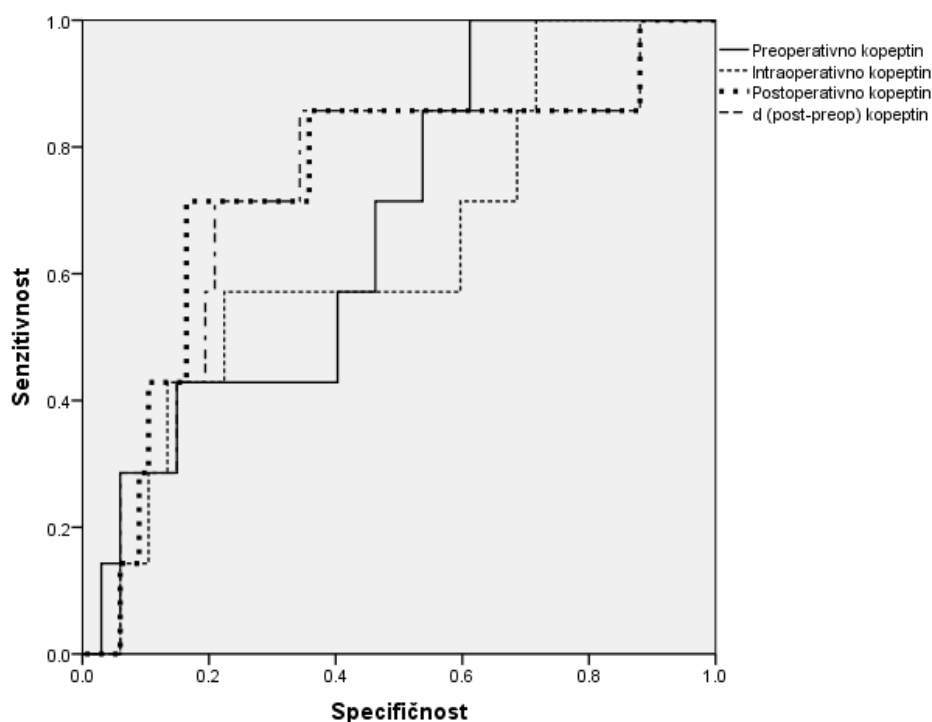
4.6.5. Kopeptin i postoperativne kognitivne disfunkcije tokom praćenja posle 6 meseci

Analiza ROC (*receiver operating characteristic*) krive pokazala je da koncentracija kopeptina u serumu 3 h posle operacije viša od 103,1 pmol/L predviđa kognitivne disfunkcije posle 6 meseci sa senzitivnošću 85,7% i specifičnošću 64,2%. Razlika postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina viša od 97,8 pmol/L sa senzitivnošću 85,7% i specifičnošću 65,7% predviđa kognitivne disfunkcije tokom perioda praćenja posle 6 meseci.(Tabela 59) Na grafiku 13, su prikazane AUC perioperativnih koncentracija kopeptina u ispitivanim vremenskim intervalima i razlike koncentracije kopeptina pre i posle operacije.(Tabela 59)

Tabela 59. Dijagnostička validnost kopeptina u ispitivanim vremenskim intervalima za detekciju kognitivnog deficita tokom perioda praćenja.

Kopeptin	AUC	SE	P	95% IP
Preoperativno	0,678	0,092	0,123	0,497- 0,859
Intraoperativno	0,640	0,109	0,226	0,426- 0,854
Postoperativno	0,740	0,107	0,038	0,530 - 0,950
d (post-preop)	0,729	0,106	0,047	0,522-0,937

d (post-preop), razlika postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina.



Grafik 13. ROC krive za preoperativnu, intraoperativnu i postoperativnu koncentraciju kopeptina i razliku postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina za detekciju kognitivnih disfunkcija tokom perioda praćenja.

4.6.6. Logistička regresiona analiza kognitivnih disfunkcija tokom perioda praćenja

Univarijantnom logističkom regresionom analizom je pokazano da postoji statistički značajna povezanost kognitivnih disfunkcija posle 6 meseci i sledećih ispitivanih parametara: ishemijske bolesti srca, postoperativne koncentracije kopeptina, broja hipotenzivnih epizoda tokom operacije, skora ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija i komplikacija posle godinu dana. (Tabela 60) Ni jedan od perioperativnih faktora koji se izdvojio kao značajan u

univarijantnoj analizi nije se pokazao kao nezavisano povezan sa kognitivnim disfunkcijama tokom praćenja posle 6 meseci u multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi.

Tabela 60. Logistička regresiona analiza izabranih parametara za procenu njihove prediktivne sposobnosti kognitivnog deficita posle 6 meseci.

Parametri	OR (95% IP)	P
Starost (god)	1,136 (0,995-1,297)	0,059
Pol (muški)	0,448 (0,087-2,300)	0,336
Nivo edukacije	0,871 (0,697-1,089)	0,226
Dijabetes melitus	1,639 (0,372-7,221)	0,514
Ishemijska bolest srca	5,625 (1,337-23,662)	0,018
Aortokoronarni bypass	7,048 (1,003-49,528)	0,050
Vrsta anestezije	0,541 (0,126-2,319)	0,408
Kopeptin preoperativno	1,036 (0,980-1,094)	0,212
Kopeptin intraoperativno	0,998 (0,979-1,017)	0,798
Kopeptin postoperativno	1,007 (1,000-1,014)	0,039
d (post-pre) kopeptin	1,006 (1,000-1,013)	0,052
Kortizol postoperativno	1,042 (0,986-1,101)	0,147
Glukoza postoperativno	1,196 (0,916-1,562)	0,188
Intraoperativna hipotenzija	4,426 (0,863-22,696)	0,074
Intraoperativna hipertenzija	0,444 (0,099-1,996)	0,290
Intrahospitalne neurološke komplikacije	0,000 (0,000-)	0,999
Skor ranih POKD	1,494 (1,065-2,094)	0,020
Rane POKD	4,097 (0,994-6,896)	0,051
Komplikacije posle 1 godine	10,714 (1,302-88,151)	0,027

d (post-pre) kopeptin, razlika postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina; POKD, postoperativne kognitivne disfunkcije.

4.7. Postoperativno praćenje

U tabeli 61 su prikazani demografski podaci, faktori rizika za aterosklerozu i prateće bolesti ispitanika prema prisustvu komplikacija posle perioda praćenja od godinu dana. Primenom

statističke analize, pokazano je da su demografski podaci, faktori rizika za aterosklerozu i pridružene bolesti bili podjednako zastupljeni kod bolesnika sa i bez komplikacija tokom praćenja od godinu dana, osim ishemijske bolesti srca koja je bila značajno češće zastupljena u grupi bolesnika sa komplikacijama (**P=0,001**).

Tabela 61. Demografski podaci, faktori rizika za aterosklerozu i pridružene bolesti prema prisustvu komplikacija tokom praćenja posle godinu dana.

Parametar	Komplikacije tokom praćenja		P
	Ne	Da	
Godine (mean ± SD)	66,1 ± 6,9	67,0 ± 5,3	0,763
Pol (muški)	54 (58,7)	4 (80)	0,344
Indeks telesne mase (kg/m ²)	26,6 (25,0-28,6)	31,1 (25,2-72,5)	0,138
Arterijska hipertenzija	88 (95,7)	5 (100,0)	0,634
Hiperlipidemija	80 (87,0)	5 (100,0)	0,388
Dijabetes melitus	26 (28,3)	0	0,165
Pušenje cigareta	54 (93,1)	4 (80,0)	0,344
Ishemijska bolest srca	17 (18,5)	4 (80,0)	0,001
Periferna arterijska okluzivna bolest	23(25)	0	0,201
Hronična opstruktivna bolest pluća	3 (3,3)	1 (20,0)	0,067

Podaci su prikazani kao mean ± SD, medijana (interkvartilni raspon 25.-75 percentila) i brojevi (procenti).

U tabeli 62 su prikazane osnovne karakteristike bolničkog lečenja prema prisustvu komplikacija tokom praćenja bolesnika posle godinu dana. Primenom statističke analize je pokazano da su kognitivne disfunkcije posle 6 meseci značajno češće zastupljene u grupi bolesnika koji su imali komplikacije tokom praćenja od godinu dana.

Statističkom analizom je utvrđeno odsustvo značajne razlike u koncentraciji bilo kog ispitivanog biohemijskog parametra prema prisustvu bilo koje komplikacije tokom praćenja od godinu dana.

Tabela 62. Osnovne karakteristike bolničkog lečenja prema prisustvu komplikacija posle godinu dana.

Parametar	Komplikacije tokom praćenja		P
	Ne	Da	
Dužina klemovanja ACI (min)	14,0 (11,0-15,8)	16,0 (12,0-17,0)	0,273
Trajanje operacije (min)	90,0 (80,0-100,0)	90,0 (85,0-115,0)	0,325
Dužina hospitalizacije (dani)	3,0 (3,0-3,0)	3,0 (2,5-5,5)	0,923
Anestezija - sevofluran	49 (53,3)	3 (60,0)	0,769
IH neurološke komplikacije	3 (3,3)	0	0,682
Ukupne IH komplikacije	8 (8,7)	0	0,491
Rane POKD	25 (27,2)	1 (20,0)	0,726
Kognitivne disfunkcije posle 6 mes.	7 (8,5)	2 (50,0)	0,008

ACI, *arteria carotis interna*; IH, intrahospitalno; POKD, postoperativne kognitivne disfunkcije. Podaci su prikazani kao medijana (raspon) i broj (procenat).

4.7.1. Kopeptin i morbiditet tokom perioda praćenja od godinu dana

Dijagnostička validnost kopeptina merenog u različitim vremenskim intervalima za detekciju bilo koje komplikacije posle godinu dana praćenja nije pokazala statističku značajnost i prikazana je u tabeli 67. (AUC za preoperativno merenu koncentraciju kopeptina 0,672 je veća od AUC kopeptina u drugim vremenskim intervalima). (Tabela 63)

Tabela 63. Dijagnostička validnost kopeptina u različitim vremenskim intervalima za detekciju bilo koje komplikacije tokom praćenja od godinu dana.

Kopeptin	AUC	SE	P	95% IP
Preoperativno	0,672	0,071	0,197	0,533-0,811
Intraoperativno	0,574	0,165	0,579	0,251-0,897
Postoperativno	0,383	0,163	0,378	0,064-0,702
d (post-preop.)	0,376	0,167	0,352	0,048-0,704

d (post-preop.), razlika postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina.

4.7.2. Regresiona analiza komplikacija posle godinu dana

Logističkim regresionim modelom je pokazano da se od svih ispitivanih perioperativnih parametara, jedino ishemijska bolest srca izdvojila kao značajno povezana sa nastankom komplikacijama posle perioda praćenja od godinu dana. (Tabela 64) Koncentracija kopeptina u ispitivanim vremenskim intervalima nije bila statistički značajno povezana sa komplikacijama posle godinu dana.

Tabela 64. Logistička regresiona analiza komplikacija posle godinu dana.

Parametar	Exp(B) 95%IP	P
Starost	1,022 (0,891-1,172)	0,760
Pol	0,355 (0,038-3,305)	0,363
Dijabetes melitus	0,000 (0,000-)	0,998
Ishemijska bolest srca	17,647 (1,853-168,046)	0,013
Vrsta anestezije	0,760 (0,121-4,762)	0,769
Intrahospitalne neurološke komplikacije	0,000 (0,000-)	0,999
Ukupne intrahospitalne komplikacije	0,000 (0,000-)	0,999
Kopeptin preoperativno	1,006 (0,919-1,100)	0,904
Kopeptin intraoperativno	1,012 (0,998-1,025)	0,094
Kopeptin postoperativno	0,998 (0,987-1,009)	0,720
Kortizol postoperativno	0,993 (0,921-1,070)	0,845
Glikemija intraoperativno	1,249 (0,707-2,208)	0,444
Glikemija postoperativno	0,689 (0,374-1,269)	0,232
Hipotenzija intraoperativno	0,760 (0,121-4,762)	0,769
Hipertenzija intraoperativno	0,417 (0,065-2,667)	0,355

5. DISKUSIJA

Prvi merljivi fiziološki odgovor na cerebralnu ishemiju je aktivacija osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg. Kopeptin je c-terminalni deo prekursora peptida preprovazopresina, i oslobađa se u ekvimolarnom odnosu sa vazopresinom od koga je stabilniji u cirkulaciji i lakše se određuje.[67] Kopeptin je pokazatelj nivoa stresa, superiorniji od kortizola sa kojim je u pozitivnoj korelaciji. [78] Njegova koncentracija je pod uticajem jačine stresora, ali i drugih genetskih i epigenetskih (starost, pridružene bolesti) faktora. Kopeptin, iako nije specifičan biomarker, lako i brzo se određuje zbog čega ima sve veću kliničku primenu. Dosadašnja istraživanja su pokazala da je povišena koncentracija kopeptina povezana sa ishodom i/ili težinom oboljenja kod bolesnika sa ishemijskim cerebrovaskularnim inzultom,[106] intracerebralnim krvarenjem,[95, 99] traumatskom povredom glave [94] i tranzitornim ishemijskim atakom[107]. Kopeptin je nezavisni prognostički marker kod bolesnika sa akutnim ishemijskim moždanim udarom, i prediktor je mortaliteta i funkcionalnog ishoda 3 meseca posle inzulta.[106] Kao prognostički marker u akutnim oboljenjima, kopeptin može biti značajna pomoć u određivanju terapijske strategije kod tih bolesnika.[67]

Endarterektomija unutrašnje karotidne arterije je efikasna hirurška procedura u terapiji simptomatske i asimptomatske stenoze karotidne arterije.[12, 15, 16] Bolesnici podvrgnuti karotidnoj endarterektomiji imaju veći strah od perioperativnih neuroloških komplikacija nego od kardioloških komplikacija, pre svega zato što su neurološke komplikacije primarni uzrok dugoročne nesposobnosti. Operacija karotidne arterije je hirurška procedura udružena sa niskim rizikom perioperativnog klinički jasnog neurološkog i kardiološkog morbiditeta i mortaliteta, ali prevalencija suptilnih neurokognitivnih poremećaja je značajna i procenjuje se da ti poremećaji nastaju kod oko 25% operisanih bolesnika.[39] Iako mehanizam poremećaja neurokognitivnih funkcija posle karotidne endarterektomije nije dovoljno razjašnjen,[39, 40, 47, 108-110] smatra se da je pre svega ishemijske prirode, i da može nastati usled hipoperfuzije tokom klemovanja unutrašnje karotidne arterije ili mikroembolizacija tokom disekcije krvnog suda i uklanjanja plaka.[40, 42, 46-49] Dosadašnja istraživanja su se bavila ispitivanjem predisponirajućih faktora za nastanak neurokognitivnih poremećaja [40] ali do sada nije ispitivana dijagnostička i prognostička uloga perioperativno merenog kopeptina u

nastanku postoperativnih kognitivnih poremećaja. Rana dijagnostika kognitivnih oštećenja nakon hirurškog lečenja karotidne arterije omogućava blagovremeno uvođenje potrebnog farmakoterapijskog tretmana i neuropsihološke rehabilitacije. Analogno troponinu u ishemiji miokarda, ispitivano je nekoliko biohemijskih parametara kao pokazatelja moždanog oštećenja. Protein S100 β i neuron specifična enolaza su se pokazali kao markeri moždanog udara.[108] Neuron specifična enolaza je enzim prvenstveno prisutan u neuronima i brzo se oslobađa u cirkulaciju posle moždanog oštećenja,[55] dok se kalcijum vezujući protein S100 izlučuje od strane astrogljarnih ćelija u centralnom nervnom sistemu. Dragas i saradnici su pokazali postojanje porasta koncentracije neuron-specifične enolaze posle deklemovanja karotidne arterije kod simptomatskih bolesnika bez intraoperativne primene šanta, čak i u prisustvu očigledno adekvatne kolateralne cirkulacije dokumentovane očuvanim neurološkim statusom budnog bolesnika tokom klemovanja karotidne arterije i adekvatnom vrednošću *stump* pritiska.[55] Pokazano je oslobađanje inflamatornih medijatora u prisustvu relativne cerebralne hipoperfuzije (oslobađanje interleukina-1b i povećano stvaranje metabolita eikosanoida).[111] Dosadašnja istraživanja su pokazala porast koncentracije proteina S100 β [108] i laktata u jugularnoj venskoj krvi u poređenju sa sistemskom cirkulacijom tokom rutinske karotidne endarterektomije [112] kod bolesnika koji se bude bez neurološkog deficita. Pokazana je prediktivna uloga proteina S100 i neuron specifične enolaze u različitim stanjima, uključujući srčani zastoje, subarahnoidalnu hemoragiju i ishemijski moždani udar.[55] Za razliku od drugih moždanih markera, kopeptin se oslobađa u sistemsku cirkulaciju, zaobilazeći krvno-moždanu barijeru i direktno odražava intracerebralne procese. Naše kolege su objavile studiju o ulozi kopeptina kao markera u ranoj proceni i predviđanju mortaliteta kod bolesnika sa ishemijskim ili hemoragijskim inzultom nakon operacije unutrašnje karotidne arterije.[103] Na osnovu dosadašnjih istraživanja, može se očekivati da kopeptin može da predvidi povećan rizik za nastanak postoperativnih neuroloških komplikacija i postoperativnih kognitivnih disfunkcija kod bolesnika podvrgnutih karotidnoj endarterektomiji i da poboljša stratifikaciju rizika, optimizaciju terapije i poboljšanje ishoda lečenja tih bolesnika.

Prema našem saznanju, do sada nije publikovana studija koja je ispitivala prediktivnu ulogu i povezanost kopeptina merenog u različitim vremenskim intervalima (preoperativno, intraoperativno i postoperativno) sa neurološkim ishodom i nastankom kognitivnih disfunkcija kod bolesnika posle karotidne hirurgije.

U našem istraživanju, dizajniranom kao prospektivna kohortna studija, ispitivana je povezanost perioperativne koncentracije kopeptina i nastanka neurološkog deficita i neurokognitivnih poremećaja neposredno postoperativno i posle 6 meseci, kao i ishoda hirurškog lečenja bolesnika godinu dana posle operacije. U naše istraživanje je bilo uključeno 98 bolesnika, (59 (60,2%) muškog pola) prosečne starosti $66,0 \pm 6,8$ godina kod kojih je rađena elektivna hirurška intervencija, endarterektomija unutrašnje karotidne arterije, tokom perioda od 7 meseci u Institutu za kardiovaskularne bolesti Dedinje. U istraživanje je bilo planirano da se uključi najmanje 96 ispitanika što je statistički procenjeno kao dovoljan uzorak za validno statističko zaključivanje za nivo poverenja od 95%.

Distribucija bolesnika prema starosti, polu i faktorima rizika za nastanak moždanog udara, uključujući hipertenziju, dijabetes melitus, hiperlipidemiju i pušenje cigareta je bila slična sa prikazanim rezultatima u većini publikovanih kohortnih i randomizovanih kontrolisanih studija.[113-116] U našoj kohorti, simptomatska karotidna bolest je dijagnostikovana kod 41,8% bolesnika. U literaturi postoje značajne varijacije u učestalosti bolesnika sa simptomatskom bolešću na prijemu, od 33,5 do 84%, što je verovatno rezultat postojanja razlika u kriterijumima za uključivanje bolesnika u te studije.[113-116]

Kriterijumi za isključenje bolesnika iz naše studije obuhvatili su sva stanja za koje je već poznato da utiču na koncentraciju kopeptina, [71, 117, 118] u cilju povećanja kvaliteta dobijenih rezultata. Jedan od kriterijuma za isključenje bolesnika iz naše studije, bio je i prisustvo bubrežne disfunkcije i koncentracija kreatinina u serumu $>1,4$ mg/dL ($123,76$ μ mol/L).

Schrimpf i saradnici [119] su publikovali rezultate studije, u koju je bilo uključeno 477 vaskularnih hirurških bolesnika (hirurgija aorte, periferna vaskularna i karotidna hirurgija), da u populaciji bolesnika sa poremećenom bubrežnom funkcijom postoji velika varijabilnost preoperativne koncentracije kopeptina, sa rasponom od 4,80 pmol/L do maksimalno 321,60 pmol/L. Objavili su postojanje značajne korelacije koncentracije kopeptina sa stepenom bubrežne slabosti i to tako da što je veća bubrežna disfunkcija, to je viša preoperativna koncentracija kopeptina. Na osnovu tih rezultata, autori su u zaključku naveli da je teško razlikovati da li je postoperativni porast koncentracije kopeptina posledica kardiovaskularnog događaja ili poremećaja bubrežne funkcije, zbog čega je značajno umanjena prediktivna vrednost kopeptina za nastanak postoperativnih kardioloških komplikacija u toj grupi

bolesnika.[119] Jarai i saradnici su iz studije koja je obuhvatila vaskularne hirurške bolesnike, isključili bolesnike sa preoperativnom dijagnozom bubrežne disfunkcije.[71] U svojim rezultatima autori su prikazali značajnu povezanost koncentracije kopeptina sa klirensom kreatinina i glomerularnom filtracijom.[71]

Rezultati naše studije su pokazali da koncentracija kopeptina u serumu značajno raste od preoperativnog do postoperativnog momenta merenja. Stres stimulusi izazivaju kompleksni endokrini i autonomni odgovor koji su različiti i specifični, zavisno od tipa i prirode stresora. Aktivacija osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg je ključni faktor u endokrinom odgovoru na stres, i pokazano je da nekoliko faktora stimuliše tu osovinu: ishemijski inzult, globalna hipoksija,[120] teška hipotenzija i oslobađanje inflamatornih medijatora interleukina-6 i interleukina-1.[121] Kortizol je klasičan hormon stresa u perifernoj cirkulaciji i lako se može meriti njegova koncentracija. Rezultati naše studije su pokazali da postoji značajna pozitivna korelacija postoperativne koncentracije kopeptina i kortizola, što ukazuje da su oba hormona odraz aktivacije osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg. Međutim, procena i interpretacija rezultata koncentracije kortizola zavisi od očuvane funkcije anteriornog režnja hipofize i nadbubrežne žlezde. Merenje koncentracije kortikotropin oslobađajućeg hormona, arginin vazopresina i kopeptina, koji blisko prati produkciju arginin vazopresina, je korisno za procenu stresa na nivou mozga.[120] U našem istraživanju kopeptin je predstavljen kao suptilniji pokazatelj stresa, s obzirom da je povećanje koncentracije kopeptina značajno veće od porasta koncentracije kortizola od preoperativnog do postoperativnog vremenskog intervala.

U našem istraživanju koncentracija kopeptina u bilo kom ispitivanom vremenskom intervalu je bila viša kod bolesnika muškog pola ali to nije bilo statistički značajno. Rezultati istraživanja u zdravoj populaciji su pokazali da je koncentracija kopeptina značajno viša kod osoba muškog pola.[76] U eksperimentalnim studijama, sekrecija vazopresina je bila slična kod različitih polova miševa, ali su opservirane za pol specifične razlike u brzini razgradnje i klirensa kopeptina.

Rezultati naše studije su pokazali da se koncentracija kopeptina u ispitivanim vremenskim intervalima nije razlikovala kod bolesnika sa simptomatskom i asimptomatskom karotidnom bolešću. U našoj studiji 23,5% bolesnika su imali preležani moždani udar i 14,3% prelažan

tranzitorni ishemijski atak. Taj nalaz je u skladu sa rezultatima publikovanih studija. Schrimpf i saradnici [119] su sprovedi istraživanje u koje su uključili 190 bolesnika podvrgnutih karotidnoj hirurgiji, od kojih je 71 (37,7%) bolesnik imao preležan moždani udar. Pokazali su da nema značajne razlike u preoperativnoj koncentraciji kopeptina prema prisustvu preležanog moždanog udara i simptomatske karotidne bolesti.[119]

Istraživanjem smo pokazali da nema značajne korelacije između dužine trajanja klemovanja karotidne arterije i postoperativne koncentracije kopeptina, kao i da je koncentracija kopeptina bila slična među bolesnicima podeljenim u dve grupe prema medijani trajanja klemovanja unutrašnje karotidne arterije. Poznato je da se akutna moždana ishemija karakteriše povećanim oksidativnim stresom, započinjanjem kompleksne kaskade metaboličkih događaja praćenih smrću nervnih ćelija i aktivacijom osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg sa povećanjem koncentracije vazopresina i kopeptina.[122] Tokom klemovanja karotidne arterije, cerebralni krvni protok je zavistan od protoka kroz kontralateralnu karotidnu arteriju i vertebralne arterije. Kako bi se sprečio razvoj ishemijskog deficita usled hipoperfuzije, tokom klemovanja karotidne arterije, preporučuje se održavanje adekvatnog perfuzionog pritiska kroz Vilisov šestougao održavanjem sistolnog krvnog pritiska u opsegu normalnih preoperativnih vrednosti i do 20% iznad tih vrednosti.[25] Taj pristup je korišćen i u našoj ispitivanoj grupi bolesnika.

Odsustvo razlike u koncentraciji kopeptina između bolesnika sa trajanjem klemovanja unutrašnje karotidne arterije kraće od 14 minuta i 14 i više minuta ukazuje na izostanak moždane ishemije tokom klemovanja karotidne arterije. U prilog tome govore vrednosti cerebralne oksimetrije koje su održavane unutar 20% preoperativnih vrednosti tokom operacije. Iz navedenih rezultata proizilazi, da postoperativno povišena koncentracija kopeptina kod bolesnika podvrgnutih hirurgiji je verovatno rezultat aktivacije stres odgovora na operaciju [123] ili nastanka embolizacija tokom preparisanja karotidne arterije ili nakon uklanjanja kleme.

Medijana preoperativne koncentracije kopeptina u našoj studiji je 7,5 (4,0-13,5) pmol/L. To je nešto viša koncentracija od koncentracije kopeptina opservirane u zdravoj populaciji (0,88-5 pmol/L).[69, 73, 78, 106] Kod 23/98 (30%) bolesnika preoperativna koncentracija kopeptina

je bila viša od preporučene *cut off* (granične) vrednosti za kardiološke događaje (14 pmol/L). Jarai i saradnici [71] su sprovedi istraživanje kod 198 vaskularnih hirurških bolesnika (karotidna hirurgija, hirurgija abdominalne aorte i vaskularna rekonstrukcija donjih ekstremiteta) i publikovali, slično našim rezultatima, da je medijana preoperativne koncentracije kopeptina 7 pmol/L, ali da 24,7% bolesnika ima koncentraciju >14 pmol/L, tj. da skoro svaki 4. bolesnik ima znake aktivirane osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg i pojačanu sekreciju vazopresina već preoperativno. Starije životno doba, fiziološki i emotivni stres pre operacije, hronični bol, nedijagnostikovana koronarna ishemijska bolest, i prisustvo simptomatske i asimptomatske srčane insuficijencije su potencijalno razlozi za visoku incidenciju preoperativno povišene koncentracije kopeptina.[71]

U našoj studiji, utvrđeno je postojanje značajne povezanosti vrednosti preoperativne koncentracije kopeptina sa starošću bolesnika, sa vrednošću intraoperativnog kopeptina i sa brojem doza intraoperativno primenjenog fenilefrina i urapidila. Bolesnici sa višim vrednostima preoperativne koncentracije kopeptina su bili stariji, ali starost bolesnika se nije izdvojila kao nezavisni prediktor preoperativne koncentracije kopeptina. Ispitanici sa višim vrednostima preoperativnog kopeptina su imali više vrednosti intraoperativnog kopeptina i veći broj doza intraoperativno primenjenog fenilefrina i urapidila. Ni jedan od navedenih parametara se nije izdvojio kao nezavisno povezan sa preoperativnom koncentracijom kopeptina. U studiji koju su objavili Jarai i saradnici, starost bolesnika, hsCRP i koncentracija kreatinina su se u multivarijantnoj linearnoj regresionoj analizi pokazali kao nezavisni pokazatelji koncentracije kopeptina, iako su navedene 3 varijable opisivale samo 18,1% varijacija vrednosti kopeptina.[71]

Preoperativna koncentracija kopeptina je bila viša kod bolesnika sa ulcerisanim plakom u poređenju sa druga dva histopatološka tipa, a statističkom analizom je pokazano da je ta razlika na granici statističke značajnosti. Aterosklerotični moždani udar nastaje kao posledica rupture aterosklerotskih plakova. Malo je poznato o faktorima koji predisponiraju rupturu plaka sa nastankom sledstvenih embolizacija. Stabilizacija plaka koji ima embole geni potencijal je glavni cilj lečenja karotidne arterijske bolesti, bilo medikamentozno ili hirurški. Histopatološke studije su pokazale da kalcifikovani plakovi su stabilni, sa nižim rizikom za nastanak tromboembolizma i rupturu u karotidnu arteriju. Nasuprot tome, ulcerisani plakovi su mnogo trošnji, podložniji nastanku rupturu i embolizacijama u perioperativnom periodu, i predstavljaju nezavistan prediktor razvoja perioperativnog tranzitnog ishemijskog

ataka.[124] Iako se morfologija plaka ne uzima u obzir prilikom odluke i postavljanja indikacije za hirurško lečenje, ona ima značajnu ulogu s obzirom na direktnu povezanost sa rizikom nastanka embolizacija i okluzije arterijskog krvnog suda i sledstvenog nastanka cerebralne ishemije. Iz tih razloga od značaja je ne samo dijagnoza prisustva već i prepoznavanje tipa aterosklerotskog plaka koji je češće povezan sa nastankom simptoma. Visoka koncentracija kopeptina kod bolesnika sa lošim ishodom posle moždanog udara može da ukaže na prisustvo nestabilnog plaka.[125, 126] Pored poznavanja stepena stenozе, povišena preoperativna koncentracija kopeptina kod bolesnika sa ulcerisanim plakom ukazuje na potencijalnu ulogu kopeptina u poboljšanju prepoznavanja bolesnika sa visokim perioperativnim rizikom.

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da su bolesnici sa preoperativno višom koncentracijom kopeptina intraoperativno dobili veći broj doza fenilefrina i urapidila, ukazujući na potencijalno veću hemodinamsku nestabilnost tokom operacije. Drugim rečima, bolesnici sa višim vrednostima preoperativnog kopeptina su češće bili hipotenzivni ili je krvni pritisak tokom klemovanja karotidne arterije održavan u opsegu željenih vrednosti primenom fenilefrina. Preoperativno povišena koncentracija kopeptina kod bolesnika koji su zahtevali veći broj doza fenilefrina tokom operacije govori u prilog preoperativne stimulacije arginin vazopresin sistema što olakšava pražnjenje endogenih depoa vazopresina i dovodi do relativnog deficita tokom i posle operacije. Colson i saradnici [127] su publikovali rezultate studije u koju su uključili 64 bolesnika planiranih za elektivno kardiohirurško lečenje kojima su pratili pre, tokom i 8h posle vantelesnog krvotoka koncentraciju vazopresina i kopeptina u plazmi. Pokazali su da bolesnici, kod kojih je bila prisutna postoperativna hipotenzija i bila neophodna primena noradrenalina kako bi se održao srednji arterijski pritisak viši od 60 mmHg, su imali značajno višu koncentraciju kopeptina pre započinjanja vantelesnog krvotoka i nižu koncentraciju vazopresina 8h posle završetka vantelesnog krvotoka. Colson i saradnici su objavili da preoperativna koncentracija kopeptina koja najbolje predviđa pripadnost populaciji sa postoperativnom hipotenzijom bila je 9,43 pmol/L.[127]

Prema rezultatima naše studije na osnovu preoperativne analize kopeptina i drugih kliničkih parametara, preoperativna identifikacija bolesnika koji će patiti od perioperativnih neuroloških i kognitivnih poremećaja se ne može postići. Pokazano je da je preoperativna koncentracija kopeptina ujednačena među bolesnicima sa postoperativnim neurološkim i kognitivnim komplikacijama i bez tih komplikacija, kako tokom hospitalizacije tako i tokom

perioda praćenja. Analizom ROC krive preoperativne koncentracije kopeptina nije uspostavljena *cut-off* vrednost kopeptina za predikciju postoperativnih neželjenih događaja. Diskriminativna sposobnost preoperativne koncentracije kopeptina da ukaže na pripadnost populaciji sa ranim postoperativnim neurološkim deficitom je niska - AUC 0,559; sa kognitivnim deficitom prvog postoperativnog dana - AUC 0,611; sa kognitivnim deficitom tokom perioda praćenja - AUC 0,678 i sa komplikacijama godinu dana posle operacije - AUC 0,672).

Nasuprot rezultatima našeg ispitivanja, Schrimpf i saradnici [119] su pokazali da preoperativna, ali ne i postoperativna koncentracija kopeptina nezavisno predviđa postoperativne MACE događaje (velike kardiološke događaje (infarkt miokarda, kardiovaskularni smrtni ishod, akutni koronarni sindrom)) kod svih vaskularnih hirurških bolesnika osim bolesnika sa preoperativnom dijagnozom bubrežne disfunkcije, kod kojih je prediktivni značaj kopeptina značajno umanjen. Jarai i saradnici [71] su takođe pokazali prediktivni značaj preoperativnog kopeptina na nastanak postoperativnih kardioloških komplikacija. Za razliku od rezultata našeg ispitivanja kojima smo pokazali da je medijana preoperativne koncentracije kopeptina kod bolesnika sa ranim postoperativnim kognitivnim disfunkcijama bila 9,1 pmol/L, a kod bolesnika sa intrahospitalnim neurološkim događajem 9,8 (4,8-19,3) pmol/L, u studiji koju su objavili Schrimpf i saradnici [119] medijana preoperativne koncentracije kopeptina je bila sličnog ranga kod bolesnika koji nisu imali kardiološke komplikacije (9,75 pmol/L (80-321,60 pmol/L)) dok je kod bolesnika sa MACE bila značajno viša (18,89 pmol/L (4,80-180,70 pmol/L)).

Za razliku od prethodno navedenih studija u koje su uključeni različiti vaskularni hirurški bolesnici u naše istraživanje smo uključili samo bolesnike podvrgnute karotidnoj hirurgiji. Vremenski momenat u kome je uzet uzorak krvi za preoperativnu analizu u našem istraživanju se razlikuje od momenta u prethodno navedenim studijama koje su pokazale njegovu prediktorsku ulogu: u našoj studiji uzorak krvi je uzet 12-18 h pre operacije (dan pre operacije) dok je u navedenim studijama analiza rađena neposredno pre operacije. Na vrednost preoperativne koncentracije kopeptina mogu uticati različiti dodatni faktori, uključujući i psihološki stres. Rezultati skorašnjeg istraživanja,[128] su pokazali da se koncentracija kopeptina, paralelno koncentraciji kortizola, povećava u uslovima fiziološkog stresa (posebno ako postoji osećaj pritiska i želje za begstvom). Međutim, u uslovima psihološkog stresa kod bolesnika sa dijabetes insipidusom, jedino se koncentracija kortizola

povećava, dok se koncentracija kopeptina ne menja. Taj rezultat ukazuje na dva važna elementa. Prvo, koncentracija kopeptina mora oprezno da se interpretira u uslovima psihološkog stresa. Drugo, izmenjena koncentracija kopeptina u uslovima psihološkog stresa postavlja pitanje značaja jedne fiksne *cut-off* (granične) vrednosti u kliničkoj praksi, obzirom da se krv i uzima bolesnicima koji osećaju anksioznost i napetost. Ovo može biti i objašnjenje za nižu medijanu preoperativne koncentracije kopeptina u našem istraživanju u poređenju sa navadenim istraživanjima kod vaskularnih hirurških bolesnika.

Dodatno, primarni ishod ispitivanja u našoj studiji je nastanak neurološkog i kognitivnog događaja, dok je primarni ishod ispitivanja u navedenim studijama [71, 119] koje su ispitivale i pokazale prediktivnu ulogu preoperativnog kopeptina – kardiološki neželjeni ishod. Mehanizmi perioperativnih neuroloških i kardioloških neželjenih događaja nisu potpuno isti.

Istraživanjem smo pokazali da se među svim ispitivanim preoperativnim faktorima rizika za aterosklerozu i pridruženim bolestima, jedino pušenje cigareta izdvojilo kao značajno povezano sa intraoperativnom koncentracijom kopeptina. Intraoperativna i postoperativna koncentracija kopeptina je bila značajno niža kod pušača u poređenju sa nepušačima. Moguće obrazloženje za različitu koncentraciju kopeptina kod pušača i nepušača, dolazi iz fiziološkog efekta pušenja i samih karakteristika operacije. Poznato je da stimulacija karotidnih baroreceptora tokom operacije i dilatacije karotidne arterije sa plasiranjem stenta uzrokuje refleksnu inhibiciju adrenergičke stimulacije perifernih krvnih sudova i povećanu srčanu parasimpatičku stimulaciju, što zajedno doprinosi nastanku hipotenzije i bradikardije. Rezultati dosadašnjih istraživanja su pokazali da bolesnici sa istorijom pušenja imaju niži rizik za razvoj hemodinamske nestabilnosti i perzistentnog hemodinamskog depresivnog efekta.[124] Moguće objašnjenje je da su pušači zaštićeni od hemodinamskog depresivnog efekta, imajući u vidu da kod pušača postoji povišen simpatički tonus i oslobađanje adrenalina i noradrenalina, što dovodi do povećanja krvnog pritiska i srčane frekvencije. Takođe kod pušača, usled smanjene komplijanse celog vaskularnog korita, funkcija baroreceptora je poremećena, tj. smanjena.[124] Svi navedeni efekti zajedno doprinose manjoj sekreciji vazopresina i kopeptina u toj grupi bolesnika.

Drugi faktori, značajno povezani sa intraoperativnom koncentracijom kopeptina, su preoperativna i postoperativna koncentracija kopeptina, postoperativna koncentracija

kortizola i intraoperativna i postoperativna koncentracija glukoze u krvi. Povezanost je bila takva da su bolesnici sa višim intraoperativnim vrednostima kopeptina imali više vrednosti preoperativnog i postoperativnog kopeptina, postoperativnog kortizola i intraoperativne i postoperativne koncentracije glukoze u krvi.

Rezultati naše studije su pokazali da postoji nezavisna povezanost intraoperativne koncentracije kopeptina sa intrahospitalnim neurološkim komplikacijama i dužinom hospitalizacije. Drugim rečima, više vrednosti intraoperativne koncentracije kopeptina predstavljaju prediktor perioperativnih neuroloških komplikacija i produženog bolničkog lečenja, što bi se moglo objasniti komplikovanim tokom lečenja bolesnika sa neurološkim deficitom. Intraoperativni kopeptin je značajno povezan sa nastankom ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija i to tako da viša vrednost intraoperativne koncentracije kopeptina je jedan od predisponirajućih faktora za nastanak ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija i veći broj pogoršanih varijabli neuropsihometrijskih testova.

Rezultati naše studije su pokazali da je postoperativna koncentracija kopeptina bila značajno viša kod bolesnika koji su imali operaciju kontralateralne unutrašnje karotidne arterije do 3 meseca pre operacije od interesa. Postoperativna koncentracija kopeptina bila značajno povišena kod bolesnika koji su imali bar jednu epizodu hipotenzije, kod bolesnika koji su intraoperativno dobili bar jednu dozu fenilefrina, koji su dobili urapidil i ukoliko su ekstubirani u jedinici intenzivnog lečenja. Takođe, bolesnici sa postoperativnim ranim neurološkim komplikacijama, bilo kojim intrahospitalnim komplikacijama, ranim postoperativnim kognitivnim disfunkcijama i sa kognitivnim disfunkcijama posle 6 meseci su imali značajno više vrednosti postoperativne koncentracije kopeptina. Univarijantnom regresionom analizom je pokazano da su postoperativne vrednosti kopeptina statistički značajno povezane sa sledećim faktorima: operacija kontralateralne karotidne arterije koja je prethodila operaciji od interesa do mesec dana, intraoperativna hipotenzija i hipertenzija i intraoperativna primena fenilefrina i urapidila, ekstubacija u jedinici intenzivnog lečenja, sa postoperativnim ranim neurološkim komplikacijama, bilo kojim komplikacijama, ranim postoperativnim kognitivnim disfunkcijama i sa kognitivnim disfunkcijama posle 6 meseci. Takođe, postoperativni kopeptin je bio viši kod bolesnika sa višim vrednostima intraoperativne i postoperativne glukoze u krvi, višim postoperativnim kortizolom i višim vrednostima intraoperativnog kopeptina.

Od preoperativnih faktora, statistički značajna povezanost je nađena operacijom suprotne karotidne arterije do mesec dana pre operacije od interesa. Više vrednosti postoperativnog kopeptina su kod bolesnika kod kojih je operisana druga karotidna arterija do mesec dana pre operacije od interesa. Postoperativno povišena koncentracija kopeptina kod bolesnika kojima je operacija druge suprotne karotidne arterije prethodila do mesec dana ukazuje na moguće kumulativni efekat stresa kada se dve operacije izvode u intervalu do tri meseca, što je uticalo na vrednosti kopeptina, kao suptilnijeg parametra stresa ali ne i na postoperativnu koncentraciju kortizola.

U našoj studiji, 46 (46,9%) bolesnika su intraoperativno imali bar jednu epizodu hipotenzije. Fenilefrin je intraoperativno primenjen kod 37 (37,8%) bolesnika, za terapiju hipotenzije i održavanje arterijskog krvnog pritiska bar 20% iznad prosečnih vrednosti tokom klemovanja karotidne arterije. Statistički značajno više vrednosti postoperativnog kopeptina su zabeležene kod hemodinamski nestabilnih bolesnika odnosno kod hipotenzivnih i hipertenzivnih bolesnika i kod onih kod kojih je terapija fenilefrinom korišćena za postizanje vrednosti krvnog pritiska tokom klemovanja karotidne arterije za 20% viših od preoperativnih.

Tokom karotidne endarterektomije, kod bolesnika u opštoj anesteziji značajno češće nastaje intraoperativna hipotenzija i postoperativna hipertenzija u poređenju sa izvođenjem operacije u regionalnoj anesteziji. Svi anestetici ispoljavaju hemodinamike efekte, smanjenjem perifernog vaskularnog tonusa i direktnim dejstvom na kontraktilnost miokarda, bez isticanja da je neki anestetik bolji u smanjenju hemodinamske nestabilnosti ili poboljšanju ishoda posle karotidne hirurgije.[18]

Tokom karotidne hirurgije postoji hirurško povlačenje i uklanjanje senzornih nervnih završetaka sa arterijskog zida, što uzrokuje poremećaj baroreceptorske senzitivnosti i hemodinamsku nestabilnost tokom i posle hirurške procedure u 12 do 54% bolesnika.[17] Hemodinamska nestabilnost traje satima do danima posle procedure i uzrok je perioperativnih kardioloških i neuroloških komplikacija.[32] Vremenom se baroreceptorska funkcija stabilizuje, i bolesnici su tokom kasnog postoperativnog perioda hemodinamski stabilni.

Osnovni patofiziološki mehanizam kojim se može objasniti porast koncentracije kopeptina u odgovoru na pad krvnog pritiska u našoj ispitivanoj populaciji bolesnika je aktivacija

baroreceptora u karotidnom telu i luku aorte, što predstavlja primarni stimulus za sekreciju vazopresina u hipotenzivnim stanjima.[129] Pod normalnim, fiziološkim okolnostima, sekrecija arginin vazopresina, i kopeptina, je uglavnom regulisana promenom plazma osmolalnosti.[130] Međutim, u stanjima hipotenzije, sekrecija arginin vazopresina je uglavnom kontrolisana baroreceptorskim refleksima.[130] Pad krvnog pritiska za više od 20-30% od uobičajenih vrednosti, uzrokuje porast sekrecije vazopresina koja postaje nekoliko puta veća u poređenju sa sekrecijom i koncentracijom potrebnom za nastanak maksimalnog antidiuretskog efekta.[69]

Analizom naših rezultata zapaža se da su se nastanak intrahospitalnih bilo kojih komplikacija i poremećaji kognitivnih funkcija posle perioda praćenja izdvojili kao nezavisno povezani sa vrednostima postoperativnog kopeptina, što nam ukazuje da visoke vrednosti postoperativne koncentracije kopeptina su uvek povezane, sa pojavom intrahospitalnih ukupnih komplikacija, i pojavom kognitivnih disfunkcija posle perioda praćenja od 6 meseci. Drugim rečima, kao prediktor pojave ukupnih postoperativnih komplikacija izdvojio se postoperativni kopeptin. Postoperativna koncentracija kopeptina je značajno viša u grupi bolesnika sa postoperativnim neurološkim komplikacijama (uključujući moždani udar i tranzitorni ishemijski atak) i u grupi bolesnika sa ukupnim (neurološkim i neneurološkim) komplikacijama posle operacije u poređenju sa bolesnicima koji nisu imali te komplikacije, odnosno postoperativna koncentracija kopeptina se povećava sa težinom komplikacije nastale neposredno posle karotidne endarterektomije. Kod bolesnika sa intrahospitalnim komplikacijama nevezanim za neurološki događaj medijana je 72,5 (42,1-176,0) pmol/L, kod bolesnika sa perioperativnim neurološkim događajem medijana je bila 293,1 (167,0-307,6) pmol/L). S druge strane, postoperativna koncentracija kortizola je bila značajno povišena samo kod bolesnika sa neurološkim komplikacijama (moždani udar i tranzitorni ishemijski atak). Taj nalaz je u saglasnosti sa rezultatima studije koje su objavili Katan i saradnici [78] da je kopeptin mnogo suptilniji pokazatelj stresa, s obzirom da je koncentracija kopeptina značajno viša kod nehirurških bolesnika sa umerenim stepenom stresa u poređenju sa zdravim kontrolama bez očiglednog stresa, a koncentracija kortizola je slična u svim ispitivanim grupama. U studiji koja je obuhvatila 20 zdravih osoba, 25 bolesnika na odeljenjima opšte bolnice i 29 bolesnika podvrgnutih kardiohirurškim procedurama, koncentracija kopeptina je bila značajno niža kod zdravih kontrola i iznosila je 4,3 (3,2-5,5) pmol/L, u poređenju sa nehirurškim (17,5 (6,4-24,1) pmol/L, $p < 0,001$) i hirurškim bolesnicima posle ekstubacije (67,5 (37,8-110,0) pmol/L, $p < 0,001$).[78] Naši rezultati da je koncentracija kopeptina ali ne i

koncentracija kortizola značajno viša kod bolesnika sa neneurološkim komplikacijama (što bi odgovaralo stanju umerenog stepena stresa), u poređenju sa koncentracijom kopeptina kod bolesnika bez komplikacija (što bi odgovaralo stanju minimalnog ili odsutnog stresa) povećava snagu pretpostavke da kopeptin odražava direktnije i ranije odgovor na stres u poređenju sa kortizolom. Značajna korelacija postoperativne koncentracije kopeptina i kortizola znači da se oba hormona oslobađaju u odgovoru na aktivaciju osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg, s tim što kopeptin reflektuje stres odgovor na višem nivou (nivo hipotalamusa i hipofize) dok kortizol odražava periferni stres odgovor na nivou nadbubrežne žlezde. Postoji cirkadijalni ritam lučenja kortizola koji se gubi u uslovima stresa.

U studiji Morgenthaler i saradnika [82] ispitivana je prognostička tačnost koncentracije kopeptina kod uzastopnih bolesnika primljenih u jedinicu intenzivnog lečenja (101 bolesnik) koji su na prijemu klasifikovani prema kliničkoj slici u jednu od sledećih dijagnostičkih kategorija: bolesnici sa sistemskim inflamatornim odgovorom (SIRS), sepsom, teškom sepsom ili septičnim šokom. Kod kritično obolelih, koncentracija kopeptina se povećavala sa težinom bolesti, tako da je najniža koncentracija kopeptina registrovana kod bolesnika sa sistemskim inflamatornim odgovorom, viša koncentracija kod bolesnika sa sepsom i teškom sepsom, a najviša kod bolesnika sa simptomima i znacima septičnog šoka. Koncentracija u septičnom šoku je 30 puta viša nego kod zdravih i 6 puta viša nego kod bolesnika sa znacima sistemskog inflamatornog odgovora. Koncentracija kopeptina prvog dana na prijemu u jedinicu intenzivnog lečenja je bila značajno viša u nepreživelih nego preživelih sa septičnim šokom. Bolesnici koji su zahtevali terapiju noradrenalinom su imali višu koncentraciju kopeptina nego nelečeni bolesnici. Autori su istakli da nije potpuno jasno da li je taj porast koncentracije kopeptina direktno posledica terapije noradrenalinom ili odražava povezanost koncentracije kopeptina i težine septičnog šoka. Bolesnici sa septičnim šokom češće primaju terapiju noradrenalinom nego septični bolesnici kod kojih klinička slika još uvek nije progredirala do stanja septičnog šoka.[82]

Rezultati naše studije su pokazali da je dijabetes značajno češće zastupljen kod bolesnika sa perioperativnim neurološkim i ukupnim komplikacijama. Takođe, kod bolesnika sa perioperativnim neurološkim deficitom, intraoperativna i postoperativna koncentracija glukoze u krvi je bila značajno viša u poređenju sa bolesnicima bez navedenih komplikacija. Naši rezultati su konzistentni sa rezultatima drugih studija koje su pokazale da dijabetes povećava rizik nastanka moždanog udara posle endarterektomije karotidne arterije. U

retrospektivnom revijalnom prikazu više od 6000 bolesnika uključenih u *Ontario Carotid Endarterectomy Registry*, Tu i saradnici [115] su objavili da dijabetes među drugim faktorima rizika predstavlja nezavistan prediktor moždanog udara ili smrtnog ishoda unutar 30 dana od operacije (OR 1,28, P=0,04). Kragsterman i saradnici [131] su potvrdili tu povezanost u Švedskoj kohorti ispitanika (OR 1,41, P=0,02). Rothwell i saradnici [132] su pokazali u meta-analizi dostupne literature da starost bolesnika preko 75 godina je faktor rizika za nastanak moždanog udara ili smrtnog ishoda i taj rizik se povećava za 36% posle karotidne endarterektomije.

Na osnovu dosadašnjih istraživanja, bolesnici sa dijabetes melitusom su u značajno višem riziku za nastanak bilo koje vaskularne bolesti, a posebno karotidne arterijske bolesti. Brojne studije su ukazale na značaj kontrole glikemije u cilju smanjenja napredovanja vaskulopatija i rizika razvoja moždanog udara u toj populaciji.[26] Niži rizik razvoja moždanog udara sa boljom kontrolom koncentracije glukoze u krvi je zabeležen i kod bolesnika kod kojih nije postavljena dijagnoza dijabetesa. Klinički i eksperimentalni podaci ukazuju da hiperglikemija utiče na remodelovanje arterijskih krvnih sudova, da snižava prag za ishemijsko oštećenje neurona, povećava volumen infarkta posle fokalne ishemije, i udružena je sa povišenim morbiditetom i mortalitetom u hirurškoj jedinici intenzivnog lečenja.[26] McGirt i saradnici su u svoje istraživanje uključili 1201 bolesnika planiranih za operaciju karotidne arterije, kod kojih je na jutro operacije (do 3 h preoperativno) merena koncentracija glukoze u serumu.[26] Povišena koncentracija glukoze je bila povezana sa malim, ali statistički značajnim, povećanjem incidencije perioperativnog moždanog udara ili tranzitornog ishemijskog ataka, infarkta miokarda i smrtnog ishoda. Osnova povezanosti između hiperglikemije i moždanog udara i ishoda verovatno leži u sledećem: hiperglikemija, izolovano ili u sklopu dijabetesa, je u dobro poznatoj korelaciji sa vaskulopatijama koje uključuju i centralni nervni sistem.[133] Ukoliko nastane ishemija, povišena koncentracija glukoze u mozgu u vreme ishemije dovodi do egzacerbacije ishemijskog neurološkog oštećenja pretvarajući diskretno klinički nemanifestno oštećenje u klinički očigledno, a blago kliničko oštećenje u potencijalno onesposobljavajuće.[134] Smatra se da je taj efekat rezultat prvenstveno intracelularne laktatne acidoze nastale tokom ishemije u prisustvu hiperglikemije, što pojačava već postojeći fiziološki proces koji dobodi do oštećenja. Kritično za laktatnu acidozu i pogoršanje oštećenja je prisustvo glukoze koja je “zaključana” u moždanim ćelijama u vreme ishemije.

Hiperglikemija koja se kompletno povukla pre ishemijskog oštećenja ili hiperglikemija koja počinje pošto se inzult završio, nema efekta na ishod.[134]

Pasternak i saradnici [135] su pokazali postojanje korelacije između koncentracije glukoze u krvi tokom operacije cerebralne aneurizme (period klemovanja) i 3-mesečni neurološki ishod. Koncentracija glukoze viša od 129 mg/dL u vreme plasiranja klipsa je bila udružena sa poremećajem psihometrijskih testova, i koncentracija viša od 152 mg/dL je bila povezana sa lošijim funkcionalnim ishodom. Hiperglikemija nije uticala na mortalitet.

Našim istraživanjem je pokazano da je postoperativna koncentracija kopeptina povišena kod bolesnika sa neurološkim i ukupnim komplikacijama i sa postoperativnim kognitivnim disfunkcijama (ranim i perzistentnim). Takođe pokazano je da je intraoperativno povišena koncentracija kopeptina nezavisni prediktor perioperativnog neurološkog događaja, dok je za postoperativnu koncentraciju kopeptina pokazano da je značajno povezana ali se nije izdvojila kao nezavisni pokazatelj neurološkog ishoda operisanih bolesnika. U tumačenju tog rezultata smo bili oprezni, s obzirom da je perioperativni neurološki deficit zabeležen kod samo 4 bolesnika, i za dalje tumačenje smo koristili ROC krive. Naši rezultati su takođe pokazali da su sa pojavom perioperativnog neurološkog deficita, pored intraoperativne i postoperativne koncentracije kopeptina, značajno povezani i sledeći faktori: intraoperativna i postoperativna koncentracija glukoze i postoperativna koncentracija kortizola. Analizom ROC krive pokazalo se da koncentracija kopeptina u serumu 3 h posle operacije viša od 124,6 pmol/L predviđa neurološki deficit posle karotidne endarterektomije sa senzitivnošću 100,0% i specifičnošću 73,4% i da je diskriminativna sposobnost postoperativne koncentracije kopeptina da prepozna pripadnost grupi bolesnika sa perioperativnim neurološkim događajem visoka i viša - AUC 0,912, u poređenju sa drugim ispitivanim biohemijskim parametrima (AUC intraoperativne koncentracije kopeptina 0,731; AUC postoperativne koncentracije kortizola 0,700; AUC intraoperativne glukoze u krvi 0,709; AUC postoperativne glukoze u krvi 0,600). U našem istraživanju, postoperativni neurološki deficit je bio značajno povezan sa ekstubacijom u operacionoj sali i dužinom hospitalizacije, i to tako da bolesnici koji su imali neurološki deficit su ređe ekstubirani u operacionoj sali i imali su dužu hospitalizaciju. Ti rezultati su očekivani obzirom na vrstu komplikacije i odsustvo ispunjavanja svih kriterijuma koji treba da budu zadovoljeni pre ekstubacije bolesnika i komplikovan postoperativni tok bolesnika sa neurološkim komplikacijama.

Značaj kopeptina kod bolesnika sa moždanim udarom je evaluiran u studiji koju su objavili Maravić-Stojković i saradnici [103]. Autori su u studiju uključili 21 bolesnika kod kojih je urađena endarterektomija unutrašnje karotidne arterije komplikovana cerebrovaskularnim inzultom koji je potvrđen CT-om endokranijuma i 21 uspešno operisanog bolesnika bez bilo kakve komplikacije posle operacije karotidne arterije. Bolesnike sa moždanim udarom su uključili 3 h posle početka simptoma. Pratili su 1-mesečno preživljavanje. Koncentracija kopeptina je bila značajno viša kod bolesnika sa moždanim udarom ($81,50 \pm 59,00$ pmol/L) u poređenju sa koncentracijom kopeptina kod operisanih bolesnika bez komplikacija ($41,40 \pm 22,90$ pmol/L; $P=0,025$). Koncentracija kopeptina je bila značajno viša kod bolesnika sa smrtnim ishodom ($616,8 \pm 385,03$ pmol/L) u poređenju sa preživelim bolesnicima nakon preležanog perioperativnog moždanog udara ($103,80 \pm 75,40$ pmol/L; $P=0,030$). Takođe, kod bolesnika sa moždanim udarom pokazali su značajno višu koncentraciju IL-6 ($49,68 \pm 48,47$ sa moždanim udarom; $22,90 \pm 7,70$ pmol/L bez postoperativnih komplikacija; $P=0,043$) i hsCRP ($64,56 \pm 62,13$ sa moždanim udarom; $2,48 \pm 1,76$ mg/L; $P=0,002$). Iako, se u rezultatima studije Maravić-Stojković i saradnika [103] zapaža postojanje više koncentracije kopeptina posle nekomplikovane operacije karotidne arterije ($41,40 \pm 22,90$ pmol/L) u poređenju sa koncentracijom kopeptina u zdravoj populaciji bez ikakvog stresa [106] i da je koncentracija kopeptina 3 h posle početka razvoja perioperativnog moždanog udara statistički značajno viša nego kod bolesnika bez bilo kakve komplikacije posle uspešne operacije, ta studija je uključila samo 21 bolesnika i ostalo je nerazjašnjeno da li su već preoperativno i intraoperativno merene koncentracije kopeptina značajno različite među bolesnicima sa i bez komplikacija posle operacije. Takođe, ostalo je nerazjašnjeno da li perioperativno (preoperativno, intraoperativno ili postoperativno) merena koncentracija kopeptina može da bude rani predskazatelj rizika za razvoj perioperativnog neurološkog i kognitivnog deficita, i koja je *cut-off* vrednost koncentracije kopeptina iznad koje se mogu očekivati perioperativne i odložene komplikacije.

Rezultati dosadašnjih istraživanja su pokazali da je koncentracija arginin vazopresina u korelaciji sa ishemijskim moždanim udarom i sa težinom moždanog udara, sa naglaskom da je jedan od prvih merljivih fizioloških odgovora na cerebralnu ishemiju aktivacija osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg. Katan i saradnici [106] su u studiji koja je obuhvatila 359 bolesnika sa ishemijskim moždanim udarom, medijane starosti 75 (63-83) godina, pokazali da je kopeptin na prijemu bolesnika u bolnicu u značajnoj pozitivnoj korelaciji sa težinom moždanog udara (koncentracija kopeptina se povećava sa težinom kliničke slike moždanog

udara) i veličinom lezije na snimku magnetne rezonance glave. Koncentracija kopeptina je bila značajno viša kod bolesnika sa nepovoljnim tokom i lošim funkcionalnim ishodom (19,4 (8,7-36,6) pmol/L kod bolesnika sa lošim funkcionalnim ishodom, odnosno 8,2 (4,5-14,5) pmol/L kod bolesnika sa povoljnim tokom; $P < 0,001$).[106]

Nije potuno jasan mehanizam kojim se može objasniti povišena koncentracija kopeptina kod bolesnika sa lošim ishodom lečenja različitih bolesti. Smatra se da prognostički značaj kopeptina kao hormona bar delom potiče iz pozitivne korelacije stepena odgovora na stres i veličine stresora (drugim rečima, težine bolesti). Kao rezultat, kada je takva homeostaza masivno narušena i individualni prag koji osigurava homeostazu prevaziđen, onda je verovatno da će oporavak biti nekompletan i ishod nepovoljan. Dodatno, produženo i jako visoka koncentracija hormona stresa ne samo da odražava aktuelno oštećenje već i direktno štetno deluje na proces oporavka.[95]

Aktivacija osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg je ključni deo endokrinog odgovora na stres, i nekoliko faktora stimuliše tu osovinu: ishemični inzult, globalna hipoksija,[120] teška hipotenzija i oslobađanje inflamatornih medijatora IL-1 i IL-6.[121] Marrocco-Trischitta i saradnici su ispitivali stepen stresa kod bolesnika podvrgnutih karotidnoj hirurgiji i pokazali postojanje povišene koncentracije kortizola i adrenokortikotropnog hormona posebno posle klemovanja karotidne arterije.[52] Uzimajući te podatke u obzir, naši rezultati ukazuju da ishemijski inzult tokom klemovanja karotidne arterije nije jedini faktor koji uzrokuje perioperativno oslobađanje kopeptina. Naime, taj porast može primarno nastati kao posledica aktivacije stres odgovora na hiruršku intervenciju,[123] tranzitornog poremećaja krvno-moždane barijere ili čak subkliničkog oštećenja moždanih ćelija. Nekoliko inflamatornih markera koji se oslobađaju tokom operacije (kao što su TNF- α , IL-1, IL-6) imaju značajnu ulogu u aktivaciji osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg i sledstvenom oslobađanju kopeptina.[103]

Našim istraživanjem je pokazana statistički značajna povezanost ishemijske bolesti srca i nastanka bilo kojih komplikacija posle godinu dana. Pokazali smo da kopeptin u bilo kom ispitivanom vremenskom intervalu nema prediktivnu ulogu za nastanak tih komplikacija. S obzirom na nisku incidenciju komplikacija posle godinu dana, mi smo ograničili našu analizu tokom praćenja od godinu dana na sve uzroke morbiditeta i mortaliteta a ne posebno na

morbiditet i za uzrok specifičan mortalitet, što bi možda moglo da pokaže povezanost sa kopeptinom. Iz tog razloga, tako dobijeni rezultati bi bar delom mogli biti objašnjeni istovremenom analizom različitih vrsta komplikacija (smrtni ishod, stenoza karotidne arterije veća od 50%, infarkt miokarda i druge vrste morbiditeta) tokom perioda praćenja, a ne samo morbiditeta i specifičnih uzroka mortaliteta.

Prema rezultatima dosadašnjih istraživanja, oko 10-30% bolesnika [136] bez obzira na primenjenu vrstu anestezije,[137] imaju pogoršanje kognitivnih funkcija prvog postoperativnog dana.[37, 39, 138] Velika razlika u publikovanoj incidenciji nastanka postoperativnih kognitivnih disfunkcija se bar delimično može objasniti različitom metodologijom u različitim studijama, uključujući različit vremenski interval u kome su procenjivane kognitivne funkcije, izbor testova za ispitivanje kognitivnih funkcija i izbor ispitivanih kognitivnih domena, broj bolesnika uključenih u ispitivanje, nedostatak rezultata testova sprovedenih pre operacije, kratkotrajno praćenje bolesnika posle operacije, različite primenjene statističke metode i postojanje značajnih razlika u demografskim i kliničkim karakteristikama bolesnika (uključujući stepen stenozе operisane karotidne arterije, prisustvo preoperativnih simptoma cerebralne ishemije, starost, pol, nivo edukacije, protekli vremenski interval između nastanka simptoma i revaskularizacije, i istoriju neuroloških i psihijatrijskih bolesti).[42, 139, 140] Ne manje važno, neurokognitivni testovi su definisani da procenjuju globalnu cerebralnu funkciju, i nisu dovoljno senzitivni da detektuju male lezije što može uzrokovati da cerebralno oštećenje postoji u odsustvu postoperativnih neurokognitivnih disfunkcija (kognitivno okultne lezije).[140]

U našoj studiji kognitivne funkcije su ispitivane prvog postoperativnog dana i 6 meseci posle operacije. Koristili smo bateriju od 10 testova neurokognitivnih funkcija u cilju procene prvenstveno sledećih kognitivnih domena: verbalnu (VLT) i vizuelnu memoriju (copyRay), pažnju i koncentraciju (TMT A i B, STRUP, DSST), jezik, tj. verbalnu fluentnost (COWA), vizuelnoprostornu organizaciju (TMT B, Ray, copy Ray test), i egzekutivne funkcije (Ray). Testovi su izabrani tako da se ispita funkcija obe hemisfere i korišćene su paralelne forme kako bi se smanjio efekat učenja pri ponovljenim ispitivanjima. Postoje mnogo šire i sveobuhvatnije baterije testova ali smo mi radi boljeg prihvatanja, obzirom na mentalitet naše populacije, starost bolesnika i bolničke uslove odlučili da koristimo testove razumnog broja i vremena trajanja,[37] u cilju da se testovi završe za oko 30-40 minuta kako bi se smanjio

zamor i održala motivacija, koja može biti problematična u starijoj populaciji. Takođe na taj način smo imali za cilj da smanjimo osipanje broja bolesnika na kontrolnom pregledu tokom perioda praćenje posle 6 meseci.

Ispitali smo postoperativne kognitivne disfunkcije prvog postoperativnog dana (osim kod 3 bolesnika sa perioperativnim neurološkim deficitom kod kojih je ispitivanje izvršeno dan pre otpusta) obzirom da je oporavak bolesnika posle operacije karotidne arterije brz, zbog čega se očekuje da nema potencijalno negativnih efekata faktora povezanih sa hirurškim oporavkom, kao što su bol, upotreba analgetika i sedativa, i poremećaji spavanja,[46] i većina bolesnika se već drugog ili trećeg postoperativnog dana otpuštaju kući.[53] Prosečna dužina hospitalizacije u našoj studiji je 3,3 dana (\pm SD 1,2 dana). Takođe, procena prvog postoperativnog dana se smatra najrelevantnijim vremenskim momentom za evaluaciju kognitivnih disfunkcija s obzirom da kognitivne disfunkcije mogu uticati na dužinu lečenja bolesnika u okruženju ekstenzivnog monitoringa i jedinici intenzivnog lečenja, na dužinu bolničkog lečenja, na iskustvo bolesnika tokom bolničkog lečenja i dugoročni socijalni (društveni) ishod. Kod naših ispitanika kognitivne funkcije smo ispitivali tokom perioda praćenja posle 6 meseci u cilju dijagnostike kognitivnih disfunkcija koje perzistiraju posle hirurške intervencije.

Kriterijumi za definisanje značajnih promena neuropsihometrijskih testova značajno se razlikuju među studijama i smatra se da imaju uticaja na prijavljenu incidenciju postoperativnih kognitivnih disfunkcija.[37] Jedan od kriterijuma za definisanje pogoršanja neurokognitivnih funkcija je procenat (%) promena rezultata testova u odnosu na preoperativnu vrednost. Mi smo, postojanje kognitivnih disfunkcija definisali kao smanjenje rezultata sprovedenih testova kognitivnih funkcija više od 20% u odnosu na bazalnu vrednost, u 20 i više procenata ispitivanih varijabli (3 i više), što je jedan od češće korišćenih kriterijuma za dijagnostikovanje postoperativnih kognitivnih disfunkcija.[141] Definisanjem postojanja kognitivnih disfunkcija na osnovu procenta promene dobijenih rezultata testova, smanjuje se problem tumačenja rezultata kod bolesnika kod kojih su preoperativni rezultati testova niži od prosečne vrednosti preoperativnih rezultata u celoj grupi. Kod tih bolesnika, smanjenje i pogoršanje rezultata testova bi se teže uočilo ukoliko bi se za definisanje postojanja postoperativnih kognitivnih disfunkcija koristila fiksna numerička vrednost, kao što je npr. jedna ili više standardnih devijacija.[37] Postoji mogućnost korišćenja rezultata testova u kontrolnoj grupi u cilju definisanja prisustva kognitivnih disfunkcija ali je vrlo često problem izbora adekvatne kontrolne grupe. U našem slučaju, idealno bi bilo da kontrolnu

grupu sačinjavaju bolesnici koji imaju karotidnu bolest i izloženi su anesteziji ali se ne operišu, [46, 142] ili pak asimptomatski bolesnici sa visokim stepenom stenozе karotidne arterije na najboljoj medikamentoznoj terapiji, što se s obzirom na korist hirurškog lečenja u toj grupi bolesnika smatra neetičkim.[139]

Prethodna istraživanja su analizom perioperativnih parametara pokazala da starije životno doba (stariji od 75 godina) i dijabetes melitus predstavljaju jedine nezavisne prediktore nastanka postoperativnih kognitivnih disfunkcija.[40] Daljom analizom drugih parametara od značaja, pokazalo se da utiču ali ne i da su nezavisni prediktori kognitivnih poremećaja posle operacije a to su: godine edukacije, indeks telesne mase, istorija pušenja, ekstenzivna periferna arterijska okluzivna bolest, hipertenzija i dužina klemovanja karotidne arterije.[36]

U našem istraživanju, incidencija ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija je bila 27,6% prvog postoperativnog dana, a incidencija kognitivnih disfunkcija tokom perioda praćenja posle 6 meseci 10,5%. Navedeni rezultati su u skladu sa do sada publikovanim.[37, 39, 53, 138] Simptomatski status na prijemu, nivo edukacije, strana operacije, stepen stenozе operisane i kontralateralne arterije, primena sedativne terapije, prisustvo dijabetesa i dužina trajanja klemovanja karotidne arterije se nisu značajno razlikovali među bolesnicima sa kognitivnim poremećajima posle operacije, kako ranim tako i posle perioda praćenja.

Rezultati naše studije su pokazali da su se intraoperativna i postoperativna koncentracija kopeptina i postoperativna koncentracija kortizola izdvojili kao predisponirajući faktori za nastanak ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija u univarijantnoj regresionoj analizi. Pored kopeptina i kortizola, pokazano je da na pojavu ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija utiču i drugi faktori: postoperativna glukoza u krvi, intraoperativna hipotenzija i intraoperativna primena fenilefrina i efedrina. Bolesnici sa intraoperativnom hipotenzijom i sledstveno većom intraoperativnom primenom fenilefrina i efedrina su imali veći rizik nastanka ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija. Takođe bolesnici koji su intraoperativno dobili veću dozu fenilefrina i veću dozu efedrina su imali veći rizik od ranog kognitivnog poremećaja. Međutim, ni jedan od napred navedenih statistički značajnih faktora se nije izvio kao prediktor ranih postoperativnih kognitivnih poremećaja, što ukazuje da je nastanak ranog kognitivnog deficita pod uticajem više faktora koji ispoljavaju zajedničko dejstvo i dovode do nastanka tog postoperativnog poremećaja.

Bolesnici sa kognitivnim disfunkcijama posle 6 meseci su bili značajno stariji i imali su veći skor ranih kognitivnih disfunkcija. Učestalost ishemijske bolesti srca i bilo kojih komplikacija posle godinu dana praćenja je bila značajno veća u toj grupi bolesnika. U univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi su se ishemijska bolest srca, skor ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija i postoperativna koncentracija kopeptina izdvojili kao značajno povezani sa nastankom kognitivnih disfunkcija posle 6 meseci. Povezanost je bila takva, da prisustvo ishemijske bolesti srca povećava rizik nastanka kognitivnog poremećaja posle 6 meseci, ukazujući na značaj ekstenzivne ateroskleroze kod tih bolesnika i moguću ulogu u nastanku perzistentnih kognitivnih disfunkcija. Veći rizik nastanka kognitivnih disfunkcija posle 6 meseci je postojao kod bolesnika sa postoperativno višim vrednostima koncentracije kopeptina, koji se u multivarijantnoj linearnoj regresionoj analizi pojavio kao prediktor kognitivnog deficita posle 6 meseci, ukazujući na pojavu perzistentnog kognitivnog deficita kod bolesnika sa povišenim vrednostima postoperativnog kopeptina, ali i sa drugim vrednostima pod uticajem drugih faktora. Takođe, bolesnici koji su imali veći skor ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija su imali veći rizik nastanka perzistentnog kognitivnog poremećaja posle 6 meseci.

U našoj studiji je pokazano da simptomatski status ne utiče na nastanak kognitivnih disfunkcija posle karotidne hirurgije, kako ranih tako i posle 6 meseci. Plessers i saradnici [139] u revijalnom prikazu ističu da u većini analiziranih studija nema razlike u preoperativnom simptomatskom statusu ili incidenci moždanog udara između grupa koje su imale poboljšanje ili pogoršanje kognitivnih funkcija posle operacije.[136] Baracchini i saradnici [143] su publikovali poboljšanje kod simptomatskih bolesnika posle karotidne endarterektomije, sa napomenom da simptomatični bolesnici uključeni u tu studiju su imali značajno niži bazalni preoperativni skor, što je moguće objašnjenje za tako dobijene rezultate.

Pearson i saradnici [142] su u studiju uključili 39 bolesnika, prosečne starosti $71,5 \pm 6,0$ godina, kod kojih je rađena karotidna endarterektomija u lokalnoj anesteziji. Testove kognitivnih funkcija su radili 7 dane pre, 7 dana posle operacije i 3 meseca posle operacije. Step en stenozе, pridružene bolesti, strana operisane arterije i izbor hirurga nisu imali uticaj na izvođenje i rezultate kognitivnih testova, što je u saglasnosti sa rezultatima našeg istraživanja. Pearson i saradnici su međutim pokazali da je prisustvo simptoma odnosno moždanog udara kod bolesnika na prijemu značajno uticalo na rezultate pojedinih kognitivnih testova, uključujući rezultate preoperativno izvedenih TMT A i TMT B testova, rezultate TMT B i

testova učenja posle 7 dana i testove verbalne fluentnosti 3 meseca posle operacije, odnosno na funkcije verbalne fluentnosti, verbalnog učenja i kognitivne fleksibilnosti.[142]

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da strana intervencije nema uticaja na nastanak ranih i kognitivnih disfunkcija posle 6 meseci. Baracchini i saradnici [143] su pokazali da strana operacije nema efekta na bilo koju testiranu varijablu kognitivnih testova. Plessers i saradnici su, u revijalnom prikazu studija koje su istraživale nastanak kognitivnih disfunkcija posle karotidne endarterektomije, publikovali da studije uključene u analizu nisu pokazale postojanje razlike u nastanku poboljšanja ili pogoršanja postoperativnih kognitivnih funkcija prema strani operisane unutrašnje karotidne arterije.[139]

U našem ispitivanju, u univarijantnoj regresionoj analizi ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija, starost bolesnika i prisustvo dijabetes melitusa se nisu izdvojili kao značajno povezani sa ranim postoperativnim kognitivnim disfunkcijama, dok je povezanost starosnog doba i nastanka kognitivnih poremećaja posle 6 meseci bilo na granici statističke značajnosti. S druge strane, Spearman-ovom korelacionom analizom smo pokazali da, sa starenjem (povećanjem godina života) se povećava broj izmenjenih (pogoršanih) varijabli kognitivnih testova prvog postoperativnog dana, tj. sa starenjem bolesnika se pogoršavaju rezultati testova. Dosadašnja istraživanja su pokazala da postoje različiti rezultati o uticaju starosti na razvoj postoperativnih kognitivnih disfunkcija, od studija u kojima ne postoji jasan efekat starenja na kogniciju [136, 137, 139, 144] do studija i sistematskih revijalnih prikaza u kojima je pokazano da starost bolesnika predstavlja nezavisni prediktor postoperativnih kognitivnih disfunkcija posle nekardijalne hirurgije.[40, 65, 104, 145] Wasser i sar. su uključili 19 bolesnika podvrgnutih plasiranju stenta u unutrašnju karotidnu arteriju i 27 bolesnika kod kojih je rađena karotidna endarterektomija i pokazali da bolesnici mlađi od 68 godina nisu imali značajne promene kognitivnih funkcija, dok su bolesnici stariji od 68 godina pokazali značajno kognitivno smanjenje koje je posle plasiranja stenta bilo tranzitorno, dok se posle hirurgije održavalo i posle 3 meseca.[145]

Mocco i saradnici su evaluirali 186 uzastopnih bolesnika, prosečne starosti $69,8 \pm 8,5$ godina, podvrgnutih karotidnoj endarterektomiji sa baterijom pet neuropsihometrijskih testova pre operacije, prvog postoperativnog dana i tokom praćenja posle 30 dana.[40] Oni su u svojim rezultatima naveli da je incidencija postoperativnih kognitivnih disfunkcija prvog postoperativnog dana 18%, a od svih analiziranih faktora rizika za nastanak kognitivnih

disfunkcija, jedino starost bolesnika se izdvojila kao nezavisni prediktor ranih kognitivnih disfunkcija (svaka dekada povećava rizik nastanka 1,9 puta). Slično sa našim rezultatima, analizom su zabeležili nižu incidenciju kognitivnih disfunkcija tokom praćenja, odnosno kod 9% bolesnika 30 dana posle operacije, a starost i dijabetes su se u multivarijantnoj regresionoj analizi izdvojili kao nezavisni prediktori. Objavili su da se sa starenjem i svakom dekadom života rizik nastanka kognitivnih disfunkcija povećava za 2,5 puta, a sa dijabetesom rizik se povećava 4,5 puta. U podgrupnoj analizi simptomatskih i asimptomatskih bolesnika i nastanka kognitivnih disfunkcija prvog postoperativnog dana su pokazali da je starost značajan faktor rizika samo kod asimptomatskih bolesnika. Podgrupna analiza 30. postoperativnog dana je bila limitirana malim brojem bolesnika sa smanjenjem kognitivnih funkcija.[40] Naši rezultati su u skladu sa navedenim rezultatima, koji nam ukazuju da starost bolesnika je jedan od predisponirajućih faktora koji utiče na nastanak kognitivnih poremećaja i da veći efekat ima na nastanak perzistentnih kognitivnih disfunkcija.

Rezultati naše studije su pokazali odsustvo razlike u dužini trajanja klemovanja unutrašnje karotidne arterije prema prisustvu postoperativnih kognitivnih disfunkcija. Takođe, u univarijantnoj analizi se dužina klemovanja karotidne arterije nije izdvojila kao značajno povezana sa postoperativnim kognitivnim disfunkcijama u bilo kom momentu procene, kao ni sa postoperativno merenom koncentracijom kopeptina.

Negativni efekat intraoperativnog klemovanja unutrašnje karotidne arterije na kognitivne funkcije je ispitivan. Tokom klemovanja karotidne arterije, eventualno nastalo suptilno cerebralno oštećenje se može manifestovati poremećajem kognitivnih funkcija. Smanjenje cerebralnog krvnog protoka nastalo tokom klemovanja karotidne arterije se može prepoznati na osnovu rezultata transkranijalnog Dopler ultrazvuka, regionalne cerebralne oksimetrije, elektroencefalografije i drugim oblicima monitoringa cerebralne funkcije. Međutim, da bi se smanjen cerebralni krvni protok manifestao ishemijom u EEG-u, potrebno je da postoji značajno smanjenje za više od 50% od bazalnih vrednosti.[38] Promene na transkranijalnom Dopleru su uočljive sa smanjenjem protoka za više od 28%. Drugim rečima, nastanak kognitivnih disfunkcija se može objasniti razvojem ishemije usled blagog ili umerenog smanjenja krvnog protoka koje ne mora da bude prepoznato raspoloživim metodama monitoringa kao i ishemijom koja nije dovoljno teška da uzrokuje promene na magnetnoj rezonanci.[138]

Heyer i saradnici su ispitivali kognitivne disfunkcije preoperativno i prvog dana posle operacije karotidne arterije.[38] U istraživanje su uključili 34 uzastopnih bolesnika prosečne starosti 69,1 godina sa stenozom unutrašnje karotidne arterije više od 70%, kod kojih je rađena operacija karotidne arterije u opštoj anesteziji. Ukupno 41,2% bolesnika su imali simptomatsku bolest. Smanjenje kognitivnih funkcija postoperativno su registrovali kod 8 (24%) bolesnika. Kognitivne disfunkcije su češće bile zastupljene kod bolesnika sa dužim trajanjem klemovanja unutrašnje karotidne arterije (trajanje klemovanja $44,2 \pm 16,2$ min. kod bolesnika bez kognitivnih disfunkcija, $63,1 \pm 16,9$ min. kod bolesnika sa kognitivnim disfunkcijama; $P=0,008$).[38] Kod samo 1/8 (13%) bolesnika sa kognitivnim disfunkcijama je postojala cerebralna lezija na difuzionoj magnetnoj rezonanci, što bi ukazalo da kognitivne disfunkcije potiču pre svega iz regionalne hipoperfuzije distalnih krvnih sudova. Taj nalaz se mora oprezno tumačiti, s obzirom da nije jasno da li veličina i lokalizacija lezija ili pak niska senzitivnost testova korišćenih za procenu kognitivnih funkcija su razlog slabe korelacije ishemičnih lezija na magnetnoj rezonanci i postoperativnih kognitivnih disfunkcija. Istovremeno, viša incidencija kognitivnog deficita tokom prolongiranog klemovanja karotidne arterije je registrovana kod bolesnika kod kojih je korišćen šant,[38] što ukazuje da su kognitivne disfunkcije povezane pre svega sa primenom šanta a ne dužinom trajanja klemovanja karotidne arterije. U prilog tome govore i rezultati studije, koju su sproveli isti autori kod 139 bolesnika, da nastanak kognitivnih poremećaja nije povezan sa dužinom klemovanja karotidne arterije.[38] Negativan efekat šanta na postoperativne kognitivne disfunkcije je potvrđen studijom koju su publikovali Mazul-Sunko i saradnici.[144] U našoj studiji, negativan ili bilo kakav uticaj šanta nije pokazan obzirom da ni kod jednog bolesnika nije korišćen. Hipoteza da je hipoperfuzija značajno dužeg trajanja kod bolesnika sa dužim klemovanjem karotidne arterije u kognitivno oštećenih bolesnika nije potvrđena kako drugim [37, 138] tako i našim ispitivanjem.

Poznato je da cerebralna hipoperfuzija indukuje inflamatorni odgovor. Cerebralna hipoperfuzija može uzrokovati moždani udar hemodinamskog porekla i minimalna suptilna cerebralna oštećenja, koja mogu doprineti nastanku kognitivnih poremećaja. Palombo i saradnici [146] su istraživali povezanost cerebralne hipoperfuzije tokom klemovanja karotidne arterije i suptilnog cerebralnog oštećenja. Poredili su dve grupe bolesnika: grupu u kojoj je korišćen arterijski šant tokom klemovanja unutrašnje karotidne arterije sa grupom bolesnika kod kojih šant nije korišćen. Nisu pokazali razliku u koncentraciji nespecifične serum enolaze, proteina S100 i interleukina-6 pre i posle klemovanja kao i u rezultatima testova

kognitivnih funkcija rađenih preoperativno i 3 nedelje posle operacije prema primeni arterijskog šanta tokom operacije tako da su u zaključku naveli da cerebralna hipoperfuzija tokom klemovanja karotidne arterije ne uzrokuje suptilna cerebralna oštećenja, koja su vrlo verovatno posledica mikroembolizacija tokom operacije.[146]

Rezultati naše studije su pokazali da primena inhalacione ili intravenske anestezije nije uticala na nastanak postoperativnih kognitivnih disfunkcija. Negativni uticaj opšte anestezije na kognitivne funkcije tokom ranog postoperativnog perioda, posebno u starijoj populaciji, je pokazan,[59, 137] iako studije koje su ispitivale nastanak ranog kognitivnog deficita posle karotidne hirurgije ukazuju na sličnu učestalost kod bolesnika operisanih u opštoj i regionalnoj anesteziji [46] i na činjenicu da su kognitivni poremećaji svojstveni hirurgiji a ne primenjenoj tehnici anestezije.[39] Ispitivanjem uticaja inhalacione i intravenske anestezije na nastanak kognitivnih poremećaja, pokazalo se da obe vrste anestezije utiču na njihov nastanak, ali da je efekat inhalacionih anestetika veći.[147]

U našem istraživanju, analizom rezultata cerebralne oksimetrije tokom operacije i tokom klemovanja nije bilo indikovano plasiranje arterijskog šanta ni kod jednog bolesnika. Ukoliko bi postojao pad rSO₂ tokom klemovanja karotidne arterije (>20%), medikamentozne mere su primenjivane, uključujući povećanje krvnog pritiska primenom fenilefrina i efedrina, povećanje dubine anestezije i povećanje inspiratorne koncentracije kiseonika. Pozitivan odgovor isključivao je primenu šanta. Uticaj intraoperativne hipotenzije na postoperativne kognitivne disfunkcije je evaluiran od strane drugih istraživača. Heyer i saradnici su pokazali da je incidencija postoperativnih kognitivnih disfunkcija značajno niža kod bolesnika kod kojih se srednji arterijski pritisak održava za 20% viši od preoperativnih vrednosti tokom klemovanja [138] i da izbor hirurga, trajanje operacije, trajanje klemovanja, doza midazolama i fentanila, prethodna aortokoronarni bypass operacija, infarkt miokarda i periferna arterijska okluzivna bolest ne utiču na nastanak kognitivnih disfunkcija. To je u saglasnosti sa rezultatima našeg istraživanja da su bolesnici sa više hipotenzivnih epizoda imali veći rizik za nastanak ranog postoperativnog kognitivnog poremećaja ali ne i perzistentnih disfunkcija, posle 6 meseci. Mogući mehanizam kojim se može objasniti viša incidencija ranih kognitivnih disfunkcija kod bolesnika kod kojih je srednji arterijski pritisak niži tokom klemovanja karotidne arterije, je nedostatak adekvatne perfuzije kroz kolateralne krvne sudove. Bolesnici sa karotidnom bolešću mogu imati poremećenu autoregulaciju, tako da kada je sistemski arterijski pritisak niži od donjeg praga autoregulacije, cerebralna perfuzija je

zavisna od pritiska i može biti nedovoljna. Bolesnici sa karotidnom bolešću češće imaju sistemsku aterosklerozu i kao takvi mogu imati hroničnu moždanu ishemiju. Na primer, stenozirane arterije distalno od okluzije karotidne arterije mogu da budu već maksimalno dilatirane. Povećan pritisak je neophodan da kompenzuje „iscrpljene cerebrovaskularne rezerve“. Kod bolesnika bez karotidne bolesti, rezultati istraživanja su drugačiji, što podržava naše objašnjenje za nastanak kognitivnog poremećaja u uslovima nižeg krvnog pritiska. U prospektivnoj, randomizovanoj studiji odraslih bolesnika (stariji od 50 godina) podvrgnutih drugoj vrsti operacije - operaciji zgloba kuka (ugradnja totalne proteze), Williams-Russo i saradnici [148] su pokazali sličnu incidenciju postoperativnih kognitivnih disfunkcija kod bolesnika operisanih u epiduralnoj anesteziji i označenih kao izrazito hipotenzivni kao i onih kod kojih je održavana normotenzija.

Bol predstavlja značajan faktor koji može uticati na rezultate neuropsihološkog testiranja.[149] U našoj studiji intenzitet bola procenjen primenom numeričke skale je bio zadovoljavajući u svim ispitivanim vremenskim intervalima i ni jedan bolesnik nije imao skor viši od 5, za koji je ranije dokazano da ima negativan uticaj na rezultate neurokognitivnih testova.[149] Morfin i meperidin pored analgetskog pokazuju i sedativni efekat. Mi smo testove kognitivnih funkcija izvodili kod bolesnika 15 i više časova posle primenjene terapije, tako da nije očekivan veći efekat primene morfina i meperidina na sposobnost izvođenja testova, obzirom da je protekli vremenski interval od oko 4 polu-života više od polu-života izlučivanja morfina (2,5 do 3 h) i meperidina (2 do 5 h). U našoj studiji, primena morfina ili meperidina se nije pokazala kao značajno povezana sa rizikom nastanka kako ranih tako i tokom praćenja kognitivnih disfunkcija. Međutim, utvrđeno je da, bolesnici koji su dobijali i morfin i meperidin za terapiju bola su imali manje izmenjenih (pogoršanih) varijabli neuropsihometrijskih testova. Izvođenjem neuropsihometrijskih testova dan pre i dan posle operacije u našem ispitivanju, anksioznost i depresija nisu mogli da budu kontrolisani i bolesnici su mogli da ispoljavaju te emocije što je moglo da utiče na rezultate testova. To je i moguće objašnjenje naših rezultata, da je primenom kombinovane analgetske terapije postignut još bolji analgetski efekat, smanjena anksioznost i postignuto veće zadovoljstvo postoperativnim lečenjem pa samim tim su i rezultati testova kognitivnih funkcija bili manje izmenjeni. Poznato je da analgetici interferiraju sa pažnjom. Međutim, pokazano je da samo najveća doza (0,3 - 0,5 mg/kg) morfina primenjenog per os uzrokuje poremećaj epizodičnog prisećanja (memorije), ali ne utiče na motornu i perceptualnu pažnju.[149] Ni kod jednog našeg bolesnika nije primenjen morfin u toj dozi.

Pokazano je da se sa vremenom, incidencija kognitivnih disfunkcija posle operacije smanjuje i disfunkcije se povlače.[104] Kod bolesnika koji nisu podvrgnuti kardiohirurgiji ili karotidnoj hirurgiji, efekat anestezije i hirurgije se vremenom smanjuje,[51, 65] a samim tim i postoperativne kognitivne disfunkcije. Kod bolesnika podvrgnutih kardiohirurgiji, Newman i saradnici [45] su pokazali da se rane kognitivne promene značajno povlače za 6 nedelja i 6 meseci posle operacije. Uprkos rezoluciji neurokognitivnog oštećenja tokom vremena, kognitivno oštećenje nastalo ubrzo posle operacije, je u pozitivnoj i značajnoj korelaciji sa promenama životnih navika bolesnika. Postoperativne kognitivne disfunkcije su značajni prediktori kognitivnog pogoršanja 5 godina posle operacije.[45] U našoj studiji pokazano je da su rane postoperativne kognitivne disfunkcije nezavisno povezane sa skorom kognitivnih disfunkcija posle 6 meseci, kao i postojanje značajne povezanosti kognitivnih disfunkcija posle 6 meseci sa nastankom svih komplikacija godinu dana posle operacije. U studiji, koja je obuhvatila 701 bolesnika praćenih tokom 8,5 godina (medijana), kognitivne disfunkcije nedelju dana posle nekardijalne operacije su bile značajno povezane sa prevremenim odlaskom u invalidsku penziju (usled nesposobnosti za rad) kao i svojevremeno ranim penzionisanjem.[64] U našoj studiji, nije bilo značajne razlike u distribuciji ranijeg odlaska u penziju prema prisustvu ranih kognitivnih disfunkcija, verovatno zbog malog broja radno sposobnih bolesnika u vreme operacije. Od 16 bolesnika koji su bili radno sposobni u momentu operacije, prevremeno je penzionisano 9 (56,2%) bolesnika (od kojih su 2 (22,2%) bolesnika imali rane kognitivne disfunkcije posle operacije, $P=0,687$). Dodatno, veća studija koja je obuhvatila 1064 bolesnika pokazala je da kognitivne disfunkcije na otpustu iz bolnice su prediktor mortaliteta 3 meseca posle nekardijalne hirurgije.[65]

Postoperativno povišena koncentracija kopeptina u serumu 3 h posle operacije, je značajno povezana sa ranim i perziestentnim kognitivnim disfunkcijama i pokazano da vrednost viša od 71,6 pmol/L predviđa rane postoperativne kognitivne disfunkcije posle karotidne endarterektomije sa visokom senzitivnošću 92,6% i specifičnošću 67,7%. Diskriminativna sposobnost postoperativne koncentracije kopeptina u predikciji nastanka ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija, u našem istraživanju, je bolja u poređenju sa drugim ispitivanim biohemijskim parametrima. Analizom ROC krive vrednosti koncentracije kopeptina pokazano je da je AUC postoperativnog kopeptina (AUC 0,870) viša u poređenju sa intraoperativnim kopeptinom (AUC 0,572), postoperativnim kortizolom (AUC 0,774) i postoperativnom glukozom (AUC 0,692), ukazujući na veću dijagnostičku validnost i bolju diskriminativnu

sposobnost postoperativnog kopeptina u detekciji ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija. Naši rezultati su pokazali da postoji značajan porast koncentracije i kopeptina i kortizola od preoperativne do postoperativne vrednosti, ali da je diskriminativna sposobnost razlike postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina je bolja (AUC 0,844) u poređenju sa razlikom postoperativne i preoperativne koncentracije kortizola (AUC 0,743) da predvidi nastanak ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija.

Analizom kognitivnog deficita tokom perioda praćenja, pokazali smo da postoperativna koncentracija kopeptina pokazuje visoku dijagnostičku tačnost u poređenju sa ostalim biohemijskim parametrima, uključujući postoperativni kortizol i koncentraciju glukoze u krvi, za koje je pokazana prihvatljiva dijagnostička tačnost u detekciji ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija. Dijagnostička validnost postoperativnog kopeptina u detekciji kognitivnog deficita tokom perioda praćenja je niža u poređenju sa njegovom tačnošću u detekciji ranog deficita (AUC 0,740) ali to je i dalje statistički značajno ($P=0,038$). Postoperativna koncentracija kopeptina u serumu viša od 103,1 pmol/L predviđa kognitivne disfunkcije 6 meseci posle karotidne endarterektomije sa senzitivnošću 85,7% i specifičnošću 64,2%.

Dong i saradnici [102] su kod bolesnika podvrgnutih kardiohirurškim procedurama, merili koncentraciju kopeptina u plazmi prvog postoperativnog dana (u intervalu od 7 do 8 h pre podne). U studiju je bilo uključeno 108 bolesnika (86 muškaraca, 25 žena) prosečne starosti $63,0 \pm 7,9$ godina. Kod 35 bolesnika (32,4%) su registrovane postoperative kognitivne disfunkcije posle aortokoronarne hirurgije. Postoperativna koncentracija kopeptina je bila značajno viša kod bolesnika kod kojih su registrovane postoperativni kognitivni poremećaji 7 dana posle operacije. U studiji Donga i saradnika starije životno doba, pripadnost drugoj i višoj klasi prema CCS klasifikaciji, i pripadnost drugoj i višoj klasi prema NYHA klasifikacija, viši Euroscore, duže trajanje operacije i anestezije i viša koncentracija kopeptina su se u univarijantnoj analizi izdvojili kao značajno povezani sa nastankom postoperativnih kognitivnih disfunkcija posle aortokoronarne hirurgije.[102] U multivarijantnoj regresionoj analizi starost (OR, 1,151; 95% IP, 1,030-1,285; $P=0,003$) i koncentracija kopeptina (OR, 28,814; 95% IP, 7,131-116,425; $P<0,001$) su bili nezavisni prediktori nastanka kognitivnih disfunkcija 7 dana posle operacije. Dong i saradnici su analizom ROC krive koncentracije kopeptina pokazali da je AUC koncentracije kopeptina (AUC 0,870) značajno viša nego AUC godina bolesnika (AUC 0,735), ali i da prediktivna vrednost kombinovane analize kopeptina i

starosti je viša od analize samo starosti bolesnika.[102] Rezultati našeg ispitivanja, da je diskriminatorna sposobnost postoperativnog kopeptina visoka i viša od diskriminatorne sposobnosti starosnog doba ispitanika, su u skladu sa prethodno navedenim istraživanjem Donga i saradnika.[102]

Tufvesson i saradnici [150] su ispitivali potencijalni uticaj vaskularnih faktora rizika, uključujući kopeptin, za koji je pokazano da je povezan sa metaboličkim sindromom i rizikom nastanka dijabetesa, na nastanak budućih kognitivnih poremećaja u kohorti 933 stanovnika opšte populacije. Logističkom regresionom analizom je pokazano da su dijabetes (OR, 1,86; $P < 0,05$) i viša koncentracija kopeptina (OR, 1,19; $P < 0,05$) nezavisno udruženi sa povećanim rizikom lošije kognitivne brzine tokom praćenja posle 16 godina.[150]

U našoj studiji ispitivanje kognitivnih funkcija posle 6 meseci je urađeno kod 86/97 (88,7%) bolesnika, kod 1 (1,1%) bolesnika smrtni ishod je nastao u bolnici. Prema tome, postojalo je osipanje 11%, kao i smanjenje incidencije kognitivnih disfunkcija sa 27,6% koliko je bila prvog postoperativnog dana, na 10,5% posle 6 meseci, što ne odstupa značajno od rezultata drugih istraživanja.[53] Među bolesnicima kod kojih su registrovane rane kognitivne disfunkcije, 4 (14,8%) bolesnika od ukupnog broja nisu došli na pregled, i statističkom analizom smo pokazali da nisu postojale statistički značajne razlike u ispitivanim perioperativnim parametrima među tim bolesnicima, zbog čega smo mišljenja da isključenje tih bolesnika iz analize ne utiče značajno na dobijene rezultate.

Postojanje razlike u incidenci neurokognitivnog oštećenja prvog dana (27,6%) i 6 meseci (10,5%) posle operacije karotidne endarterektomije ukazuje da se postoperativne promene u kogniciji menjaju tokom vremena, sa postepenim poboljšanjem ili vraćanjem na preoperativni nivo kognitivnih sposobnosti posle operacije. Rezultat naše studije da postoji značajna povezanost kognitivnog oštećenja 6 meseci posle operacije sa prisustvom ishemijske bolesti srca i granično značajna povezanost sa starošću bolesnika, ukazuje da kognitivno smanjenje prvog postoperativnog dana i tokom praćenja predstavlja različite entitete sa različitim osnovnim uzrocima. Kognitivne disfunkcije prvog postoperativnog dana su verovatno svojstvene karotidnoj endarterektomiji [40] i povezane sa perioperativnim promenama u cerebralnoj autoregulaciji i oksigenaciji. Takođe, dolazi se do zaključka da se inicijalno smanjenje kognitivnih funkcija bar delimično može opisati cerebralnim mikroembolizmom. Poboljšanje kognitivne performanse tokom praćenja može biti odraz uobičajene opservacije

da većina novih lezija na magnetnoj rezonanci posle plasiranja stenta u karotidnu arteriju su male i ne uzrokuju permanentno oštećenje.[145, 151] Kognitivno smanjenje 6 meseci posle operacije je pod uticajem ishemijske bolesti srca i starosti bolesnika. To je odraz razvoja generalizovane ateroskleroze i poremećene sposobnosti gerijatrijskih bolesnika da se adekvatno oporave od neuropsihološkog oštećenja, i konzistentno je sa prethodnim studijama koje su identifikovale starost i dijabetes kao prediktore lošeg funkcionalnog ishoda posle moždanog udara.[152]

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata iznetog istraživanja mogu se doneti sledeći zaključci:

1. Preoperativna koncentracija kopeptina nema prediktorski značaj u nastanku postoperativnog neurološkog i kognitivnog deficita, kako ranog tako i perzistentnog tokom perioda praćenja, kod bolesnika podvrgnutih karotidnoj hirurgiji.
2. Povišena intraoperativna koncentracija kopeptina je prediktor ranog neurološkog deficita i produženog bolničkog lečenja.
3. Povišena postoperativna koncentracija kopeptina je nezavisno povezana sa nastankom ukupnih intrahospitalnih (neuroloških i neneuroloških) komplikacija.
4. Povišena postoperativna koncentracija kopeptina je jedan od predisponirajućih faktora nastanka postoperativnih kognitivnih disfunkcija, ranih i perzistentnih.
5. Povišena postoperativna koncentracija kopeptina je nezavisno povezana sa nastankom perzistentnih kognitivnih disfunkcija tokom perioda praćenja.
6. Postoperativna koncentracija kopeptina nije povezana sa preoperativnom ali je povezana sa intraoperativnom koncentracijom kopeptina.
7. Perioperativna koncentracija kopeptina se nije izdvojila kao prediktor nastanka značajnih komplikacija godinu dana posle operacije karotidne arterije.
8. Diskriminativna sposobnost razlike postoperativne i preoperativne koncentracije kopeptina je bolja, u poređenju sa razlikom postoperativne i preoperativne koncentracije kortizola, da predvidi nastanak ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija.

9. Vrednosti kopeptina merene postoperativno pokazale su najveću senzitivnost i specifičnost u predviđanju ranih intrahospitalnih komplikacija (neuroloških, ukupnih i postoperativnih kognitivnih disfunkcija) i perzistentnih kognitivnih disfunkcija (6 meseci posle operacije).

7. LITERATURA

1. Carrea RME, Molins M, Murphy G. Surgical treatment of spontaneous thrombosis of the internal carotid artery in the neck. Carotid-carotideal anastomosis: Report of a case. *Acta Neurol Latinoamer.* 1955; 1: 71-78.
2. Eastcott HHG, Pickering GW, Rob CG. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *The Lancet* 1954; 264: 994-996.
3. DeBakey ME. Successful carotid endarterectomy for cerebrovascular insufficiency: nineteen-year follow-up. *JAMA* 1975; 233: 1083-1085.
4. Radak Đ. Karotidna hirurgija. *Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu* 2012.
5. Erickson K, Cole D. Carotid artery disease: stenting vs endarterectomy. *British journal of anaesthesia* 2010; 105: i34-i49.
6. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, Culebras A, Eckel RH, Hart RG. Guidelines for the primary prevention of stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 517-584.
7. Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AM, Poehlmann H, O'Leary D, Wolf PA. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *New England Journal of Medicine* 1997; 337: 516-522.
8. Ballotta E, Da Giau G, Renon L. Is diabetes mellitus a risk factor for carotid endarterectomy? A prospective study. *Surgery* 2001; 129: 146-152.
9. Kawamoto R, Tomita H, Inoue A, Ohtsuka N, Kamitani A. Metabolic syndrome may be a risk factor for early carotid atherosclerosis in women but not in men. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2007; 14: 36-43.
10. Alexandrova NA, Gibson WC, Norris JW, Maggisano R. Carotid artery stenosis in peripheral vascular disease. *Journal of vascular surgery* 1996; 23: 645-649.
11. Ricotta JJ, AbuRahma A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, Lal BK. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease: executive summary. *Journal of vascular surgery* 2011; 54: 832-836.

12. Collaborators NASCET. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *New England Journal of Medicine* 1991; 325: 445-453.
13. Investigators A. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995; 273: 1421-1428.
14. Group MACSTC. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *The Lancet* 2004; 363: 1491-1502.
15. Rothwell P, Eliasziw M, Gutnikov S, Warlow C, Barnett H, Collaboration CET. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *The Lancet* 2004; 363: 915-924.
16. Group ECSTC. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *The Lancet* 1998; 351: 1379-1387.
17. Vanpeteghem C, Moerman A, De Hert S. Perioperative Hemodynamic Management of Carotid Artery Surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2016; 30: 491-500.
18. Unic-Stojanovic D, Babic S, Neskovic V. General versus regional anesthesia for carotid endarterectomy. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2013; 27: 1379-1383.
19. Jovic M, Unic-Stojanovic D, Isenovic E, Manfredi R, Cekic O, Ilijevski N, Babic S, Radak D. Anesthetics and cerebral protection in patients undergoing carotid endarterectomy. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2015; 29: 178-184.
20. Guay J, Kopp S. Cerebral monitors versus regional anesthesia to detect cerebral ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy: a meta-analysis. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie* 2013; 60: 266-279.
21. Samra SK, Dy EA, Welch K, Dorje P, Zelenock GB, Stanley JC. Evaluation of a cerebral oximeter as a monitor of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2000; 93: 964-970.
22. Ogasawara K, Sakai N, Kuroiwa T, Hosoda K, Iihara K, Toyoda K, Sakai C, Nagata I, Ogawa A, Group JSfTaNiCDS. Intracranial hemorrhage associated with cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy and carotid artery

- stenting: retrospective review of 4494 patients. *Journal of neurosurgery* 2007; 107(6): 1130-1136.
23. Wells BA, Keats AS, Cooley DA. Increased tolerance to cerebral ischemia produced by general anesthesia during temporary carotid occlusion. *Surgery* 1963; 54: 216-223.
 24. Group GTC. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet* 2009; 372: 2132-2142.
 25. Stoneham M, Warner O. Blood pressure manipulation during awake carotid surgery to reverse neurological deficit after carotid cross-clamping. *British journal of anaesthesia* 2001; 87: 641-644.
 26. McGirt MJ, Woodworth GF, Brooke BS, Coon AL, Jain S, Buck D, Huang J, Clatterbuck RE, Tamargo RJ, Perler BA. Hyperglycemia independently increases the risk of perioperative stroke, myocardial infarction, and death after carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2006; 58: 1066-1073.
 27. Liapis C, Bell P, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaidis A, e Fernandes JF, Biasi G, Norgren L. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *European journal of vascular and endovascular surgery* 2009; 37: 1-19.
 28. Investigators ICSS. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet* 2010; 375: 985-997.
 29. Radak D, Tanasković S, Matić P, Babić S, Aleksić N, Ilijevski N. Eversion carotid endarterectomy—our experience after 20 years of carotid surgery and 9897 carotid endarterectomy procedures. *Annals of vascular surgery* 2012; 26: 924-928.
 30. Naylor A, Rothwell P, Bell P. Overview of the principal results and secondary analyses from the European and North American randomised trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2003; 26: 115-129.
 31. Stoner MC. Process of care for carotid endarterectomy: perioperative medical management. *Journal of vascular surgery* 2010; 52: 223-231.
 32. Tan T-W, Eslami MH, Kalish JA, Eberhardt RT, Doros G, Goodney PP, Cronenwett JL, Farber A, England VSGoN. The need for treatment of hemodynamic instability following carotid endarterectomy is associated with increased perioperative and 1-year morbidity and mortality. *Journal of vascular surgery* 2014; 59: 16-24. e12.
 33. Stoneham M, Thompson J. Arterial pressure management and carotid endarterectomy. *British journal of anaesthesia* 2009; 102: 442-452.

34. O'Connor CJ, Tuman KJ. Anesthetic considerations for carotid artery surgery. *ASA Refresher Courses in Anesthesiology* 2001; 29: 189-201.
35. Rothwell P, Slattery J, Warlow C. A systematic review of the risks of stroke and death due to endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1996; 27: 260-265.
36. Heyer EJ, Mergeche JL, Bruce SS, Ward JT, Stern Y, Anastasian ZH, Quest DO, Solomon RA, Todd GJ, Benvenisty AI. Statins reduce neurologic injury in asymptomatic carotid endarterectomy patients. *Stroke* 2013; 44: 1150-1152.
37. Heyer EJ, Adams DC, Solomon RA, Todd GJ, Quest DO, McMahon DJ, Steneck SD, Choudhri TF, Connolly ES. Neuropsychometric changes in patients after carotid endarterectomy. *Stroke* 1998; 29: 1110-1115.
38. Heyer EJ, DeLaPaz R, Halazun HJ, Rampersad A, Zurica J, Sciacca R, Benvenisty AI, Todd GJ, Quest DO, Lavine S. Neuropsychological dysfunction in the absence of structural evidence for cerebral ischemia after uncomplicated carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2006; 58: 474-480.
39. Heyer EJ, Sharma R, Rampersad A, Winfree CJ, Mack WJ, Solomon RA, Todd GJ, McCormick PC, McMurtry JG, Quest DO. A controlled prospective study of neuropsychological dysfunction following carotid endarterectomy. *Archives of neurology* 2002; 59: 217-222.
40. Mocco J, Wilson DA, Komotar RJ, Zurica J, Mack WJ, Halazun HJ, Hatami R, Sciacca RR, Connolly Jr ES, Heyer EJ. Predictors of neurocognitive decline after carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2006; 58: 844-850.
41. Rasmussen L. Defining postoperative cognitive dysfunction. *European Journal of Anaesthesiology* 1998; 15: 761-764.
42. Lal BK, Younes M, Cruz G, Kapadia I, Jamil Z, Pappas PJ. Cognitive changes after surgery vs stenting for carotid artery stenosis. *Journal of vascular surgery* 2011; 54: 691-698.
43. Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2010; 54: 951-956.
44. Newman MF, Grocott HP, Mathew JP, White WD, Landolfo K, Reves JG, Laskowitz DT, Mark DB, Blumenthal JA. Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery. *Stroke* 2001; 32: 2874-2881.

45. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *New England Journal of Medicine* 2001; 344: 395-402.
46. Heyer EJ, Gold MI, Kirby EW, Zurica J, Mitchell E, Halazun HJ, Teverbaugh L, Sciacca RR, Solomon RA, Quest DO. A study of cognitive dysfunction in patients having carotid endarterectomy performed with regional anesthesia. *Anesthesia and analgesia* 2008; 107: 636-642.
47. Wilson DA, Mocco J, D'Ambrosio AL, Komotar RJ, Zurica J, Kellner CP, Hahn DK, Connolly ES, Liu X, Imielinska C. Post-carotid endarterectomy neurocognitive decline is associated with cerebral blood flow asymmetry on post-operative magnetic resonance perfusion brain scans. *Neurological research* 2008; 30: 302-306.
48. Yocum GT, Gaudet JG, Lee SS, Stern Y, Teverbaugh LA, Sciacca RR, Emala CW, Quest DO, McCormick PC, McKinsey JF. Inducible nitric oxide synthase promoter polymorphism affords protection against cognitive dysfunction after carotid endarterectomy. *Stroke* 2009; 40: 1597-1603.
49. Crawley F, Stygall J, Lunn S, Harrison M, Brown MM, Newman S. Comparison of microembolism detected by transcranial Doppler and neuropsychological sequelae of carotid surgery and percutaneous transluminal angioplasty. *Stroke* 2000; 31: 1329-1334.
50. Hirooka R, Ogasawara K, Yamadate K, Kobayashi M, Endo H, Fukuda T, Yoshida K, Terasaki K, Inoue T, Ogawa A. Postoperative cerebral hyperperfusion associated with impaired cognitive function in patients undergoing carotid endarterectomy. *Journal of neurosurgery* 2005; 102: 38-44.
51. Moller J, Cluitmans P, Rasmussen L, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbitt P, Jolles J, Larsen K, Hanning C. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *The Lancet* 1998; 351: 857-861.
52. Marrocco-Trischitta MM, Tiezzi A, Svampa MG, Bandiera G, Camilli S, Stillo F, Petasecca P, Sampogna F, Abeni D, Guerrini P. Perioperative stress response to carotid endarterectomy: the impact of anesthetic modality. *Journal of vascular surgery* 2004; 39: 1295-1304.
53. Gigante PR, Kotchetkov IS, Kellner CP, Haque R, Ducruet AF, Hwang BY, Solomon RA, Heyer EJ, Connolly ES. Polymorphisms in complement component 3 (C3F) and complement factor H (Y402H) increase the risk of postoperative neurocognitive

- dysfunction following carotid endarterectomy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2011; 82: 247-253.
54. Gaunt M, Martin P, Smith J, Rimmer T, Cherryman G, Ratliff D, Bell P, Naylor A. Clinical relevance of intraoperative embolization detected by transcranial Doppler ultrasonography during carotid endarterectomy: a prospective study of 100 patients. *British journal of surgery* 1994; 81: 1435-1439.
55. Dragas M, Koncar I, Opacic D, Ilic N, Maksimovic Z, Markovic M, Ercegovac M, Simic T, Pljesa-Ercegovac M, Davidovic L. Fluctuations of Serum Neuron Specific Enolase and Protein S-100B Concentrations in Relation to the Use of Shunt during Carotid Endarterectomy. *PloS one* 2015; 10: e0124067.
56. Yoshida K, Kurosaki Y, Funaki T, Kikuchi T, Ishii A, Takahashi JC, Takagi Y, Yamagata S, Miyamoto S. Surgical dissection of the internal carotid artery under flow control by proximal vessel clamping reduces embolic infarcts during carotid endarterectomy. *World neurosurgery* 2014; 82: e229-e234.
57. Sylivris S, Levi C, Matalanis G, Rosalion A, Buxton BF, Mitchell A, Fitt G, Harberts DB, Saling MM, Tonkin AM. Pattern and significance of cerebral microemboli during coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery* 1998; 66: 1674-1678.
58. Bossema ER, Brand N, Moll FL, Ackerstaff RG, van Doornen LJ. Perioperative microembolism is not associated with cognitive outcome three months after carotid endarterectomy. *European journal of vascular and endovascular surgery* 2005; 29: 262-268.
59. Rasmussen L, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P, Jolles J, Papaioannou A, Abildstrom H, Silverstein J. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2003; 47: 260-266.
60. Evered L, Scott DA, Silbert B, Maruff P. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesthesia & Analgesia* 2011; 112: 1179-1185.
61. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. *Pain* 1995; 63: 289-302.
62. Fong HK, Sands LP, Leung JM. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: a systematic review. *Anesthesia & Analgesia* 2006; 102: 1255-1266.

63. Androsova G, Krause R, Winterer G, Schneider R. Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Frontiers in aging neuroscience* 2015; 7: 112.
64. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2009; 110: 548-555.
65. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, Van Der Aa MT, Heilman KM, Gravenstein JS. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2008; 108: 18-30.
66. Dedovic K, Duchesne A, Andrews J, Engert V, Pruessner JC. The brain and the stress axis: the neural correlates of cortisol regulation in response to stress. *Neuroimage* 2009; 47: 864-871.
67. Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Medical Weekly* 2010; 140: 131-133.
68. Łukaszyk E, Małyżko J. Copeptin: Pathophysiology and potential clinical impact. *Advances in medical sciences* 2015; 60: 335-341.
69. Müller B, Morgenthaler N, Stolz D, Schuetz P, Müller C, Bingisser R, Bergmann A, Tamm M, Christ-Crain M. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *European journal of clinical investigation* 2007; 37: 145-152.
70. Enhörning S, Wang TJ, Nilsson PM, Almgren P, Hedblad B, Berglund G, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, Lindholm E. Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus. *Circulation* 2010; 121: 2102-2108.
71. Jarai R, Mahla E, Perkmann T, Jarai R, Archan S, Tentzeris I, Huber K, Metzler H. Usefulness of pre-operative copeptin concentrations to predict post-operative outcome after major vascular surgery. *The American journal of cardiology* 2011; 108: 1188-1195.
72. Singh RG. The physiology and emerging roles of antidiuretic hormone. *International journal of clinical practice* 2002; 56: 777-782.
73. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dünser MW. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2008; 19: 43-49.
74. Holwerda DA. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. *European Journal of Biochemistry* 1972; 28: 340-346.
75. Balanescu S, Kopp P, Gaskill MB, Morgenthaler NG, Schindler C, Rutishauser J. Correlation of plasma copeptin and vasopressin concentrations in hypo-, iso-, and

- hyperosmolar States. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 96: 1046-1052.
76. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clinical chemistry* 2006; 52: 112-119.
77. Katan M, Morgenthaler NG, Dixit KC, Rutishauser J, Brabant GE, Muller B, Christ-Crain M. Anterior and posterior pituitary function testing with simultaneous insulin tolerance test and a novel copeptin assay. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 92: 2640-2643.
78. Katan M, Morgenthaler N, Widmer I, Puder JJ, Konig C, Muller B, Christ-Crain M. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuroendocrinology Letters* 2008; 29: 341-346.
79. Bhandari SS, Loke I, Davies JE, Squire IB, Struck J, Ng LL. Gender and renal function influence plasma levels of copeptin in healthy individuals. *Clinical Science* 2009; 116: 257-263.
80. Latronico N, Castioni CA. Copeptin in critical illness. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2014; 52: 1391-1393.
81. Sun H, Sun T, Ma B, Yang B-w, Zhang Y, Huang D-h, Shi J-p. Prediction of all-cause mortality with copeptin in cardio-cerebrovascular patients: a meta-analysis of prospective studies. *Peptides* 2015; 69: 9-18.
82. Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, Bergmann A, Redl H, Christ-Crain M. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock* 2007; 28: 219-226.
83. Christ-Crain M, Stolz D, Jutla S, Couppis O, Müller C, Bingisser R, Schuetz P, Tamm M, Edwards R, Müller B. Free and total cortisol levels as predictors of severity and outcome in community-acquired pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2007; 176: 913-920.
84. Maisel A, Xue Y, Shah K, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH. Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin secondary results from the biomarkers in acute heart failure (BACH) study. *Circulation: Heart Failure* 2011; 4: 613-620.
85. Raskovalova T, Twerenbold R, Collinson PO, Keller T, Bouvaist H, Folli C, Giavarina D, Lotze U, Eggers KM, Dupuy A-M. Diagnostic accuracy of combined cardiac troponin and copeptin assessment for early rule-out of myocardial infarction: a

- systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2013; 2048872613514015.
86. Mason JM, Hancock HC, Close H, Murphy JJ, Fuat A, de Belder M, Singh R, Teggert A, Wood E, Brennan G. Utility of biomarkers in the differential diagnosis of heart failure in older people: findings from the heart failure in care homes (HFinCH) diagnostic accuracy study. *PLoS One* 2013; 8: e53560.
 87. Fenske W, Stork S, Blechschmidt A, Maier SG, Morgenthaler NG, Allolio B. Copeptin in the differential diagnosis of hyponatremia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009; 94: 123-129.
 88. Wuttke A, Dixit K, Szinnai G, Werth S, Haagen U, Christ-Crain M, Morgenthaler N, Brabant G. Copeptin as a marker for arginine-vasopressin/antidiuretic hormone secretion in the diagnosis of paraneoplastic syndrome of inappropriate ADH secretion. *Endocrine* 2013; 44: 744-749.
 89. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Leuppi Jr, Miedinger D, Bingisser R, Muller C, Struck J, Muller B, Tamm M. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *CHEST Journal* 2007; 131: 1058-1067.
 90. Kim S-H, Chung J-H, Lee J-C, Park Y-H, Joe J-H, Hwang H-J. Carboxy-terminal provasopressin may predict prognosis in nursing home acquired pneumonia. *Clinica Chimica Acta* 2013; 421: 226-229.
 91. Moreno JP, Grandclement E, Monnet E, Clerc B, Agin A, Cervoni JP, Richou C, Vanlemmens C, Dritsas S, Dumoulin G. Plasma copeptin, a possible prognostic marker in cirrhosis. *Liver International* 2013; 33: 843-851.
 92. Sang G, Du J-M, Chen Y-Y, Chen Y-B, Chen J-X, Chen Y-C. Plasma copeptin levels are associated with prognosis of severe acute pancreatitis. *Peptides* 2014; 51: 4-8.
 93. Lee JH, Chan YH, Lai OF, Puthuchery J. Vasopressin and copeptin levels in children with sepsis and septic shock. *Intensive care medicine* 2013; 39: 747-753.
 94. Dong X-Q, Huang M, Yang S-B, Yu W-H, Zhang Z-Y. Copeptin is associated with mortality in patients with traumatic brain injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2011; 71: 1194-1198.
 95. Dong X-Q, Huang M, Yu W-H, Zhang Z-Y, Zhu Q, Che Z-H, Du Q, Wang H. Change in plasma copeptin level after acute spontaneous basal ganglia hemorrhage. *Peptides* 2011; 32: 253-257.

96. Miller WL, Grill DE, Struck J, Jaffe AS. Association of hyponatremia and elevated copeptin with death and need for transplantation in ambulatory patients with chronic heart failure. *The American journal of cardiology* 2013; 111: 880-885.
97. Sánchez M, Llorens P, Herrero P, Martín-Sanchez FJ, Piñera P, Miró Ò, Alvarez-Medina AB, Monzo JMP, Durá MJP, Tarazona JMV. The utility of copeptin in the emergency department as a predictor of adverse outcomes in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the COPED-PAO study. *Emergency Medicine Journal* 2014; 31: 286-291.
98. von Haehling S, Papassotiropoulos J, Morgenthaler NG, Hartmann O, Doehner W, Stellos K, Wurster T, Schuster A, Nagel E, Gawaz M. Copeptin as a prognostic factor for major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *International journal of cardiology* 2012; 162: 27-32.
99. Zweifel C, Katan M, Schuetz P, Siegemund M, Morgenthaler NG, Merlo A, Mueller B, Christ-Crain M. Copeptin is associated with mortality and outcome in patients with acute intracerebral hemorrhage. *BMC neurology* 2010; 10: 34.
100. De Marchis GM, Katan M, Weck A, Fluri F, Foerch C, Findling O, Schuetz P, Buhl D, El-Koussy M, Gensicke H. Copeptin adds prognostic information after ischemic stroke results from the CoRisk study. *Neurology* 2013; 80: 1278-1286.
101. Nickel CH, Bingisser R, Morgenthaler NG. The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department. *BMC medicine* 2012; 10: 7.
102. Dong S, Li C-L, Liang W-D, Chen M-H, Bi Y-T, Li X-W. Postoperative plasma copeptin levels independently predict delirium and cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Peptides* 2014; 59: 70-74.
103. Maravic-Stojkovic V, Lausevic-Vuk L, Obradovic M, Jovanovic P, Tanaskovic S, Stojkovic B, Isenovic R, Radak D. Copeptin level after carotid endarterectomy and perioperative stroke. *Angiology* 2014; 65: 122-129.
104. Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M. Postoperative Cognitive Dysfunction after Noncardiac Surgery A Systematic Review. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2007; 106: 572-590.
105. Sussman ES, Kellner CP, Mergeche JL, Bruce SS, McDowell MM, Heyer EJ, Connolly ES. Radiographic absence of the posterior communicating arteries and the prediction of cognitive dysfunction after carotid endarterectomy: Clinical article. *Journal of neurosurgery* 2014; 121: 593-598.

106. Katan M, Fluri F, Morgenthaler NG, Schuetz P, Zweifel C, Bingisser R, Müller K, Meckel S, Gass A, Kappos L. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Annals of neurology* 2009; 66: 799-808.
107. Katan M, Nigro N, Fluri F, Schuetz P, Morgenthaler N, Jax F, Meckel S, Gass A, Bingisser R, Steck A. Stress hormones predict cerebrovascular re-events after transient ischemic attacks. *Neurology* 2011; 76: 563-566.
108. Connolly Jr ES, Winfree CJ, Rampersad A, Sharma R, Mack WJ, Mocco J, Solomon RA, Todd G, Quest DO, Stern Y. Serum S100B protein levels are correlated with subclinical neurocognitive declines after carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2001; 49: 1076.
109. Mocco J, Wilson DA, Ducruet AF, Komotar RJ, Mack WJ, Zurica J, Sciacca RR, Heyer EJ, Connolly ES. Elevations in preoperative monocyte count predispose to acute neurocognitive decline after carotid endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 2006; 37: 240-242.
110. Heyer E, Wilson D, Sahlein D, Mocco J, Williams S, Sciacca R, Rampersad A, Komotar R, Zurica J, Benvenisty A. APOE-ε4 predisposes to cognitive dysfunction following uncomplicated carotid endarterectomy. *Neurology* 2005; 65: 1759-1763.
111. Pärsson H, Lord R, Scott K, Zemack G. Maintaining carotid flow by shunting during carotid endarterectomy diminishes the inflammatory response mediating ischaemic brain injury. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2000; 19: 124-130.
112. Cata J, Abdelmalak B, Farag E. Neurological biomarkers in the perioperative period. *British journal of anaesthesia* 2011; 107: 844-858.
113. Kang J, Conrad MF, Patel VI, Mukhopadhyay S, Garg A, Cambria MR, LaMuraglia GM, Cambria RP. Clinical and anatomic outcomes after carotid endarterectomy. *Journal of vascular surgery* 2014; 59: 944-949.
114. Gates L, Botta R, Schlosser F, Goodney P, Fokkema M, Schermerhorn M, Sarac T, Indes J. Characteristics that define high risk in carotid endarterectomy from the Vascular Study Group of New England. *Journal of vascular surgery* 2015; 62: 929-936.
115. Tu JV, Wang H, Bowyer B, Green L, Fang J, Kucey D. Risk factors for death or stroke after carotid endarterectomy observations from the ontario carotid endarterectomy registry. *Stroke* 2003; 34: 2568-2573.

116. Go C, Avgerinos ED, Chaer RA, Ling J, Wazen J, Marone L, Fish L, Makaroun MS. Long-Term Clinical Outcomes and Cardiovascular Events after Carotid Endarterectomy. *Annals of vascular surgery* 2015; 29: 1265-1271.
117. Kelly D, Squire IB, Khan SQ, Quinn P, Struck J, Morgenthaler NG, Davies JE. C-terminal proavopressin (copeptin) is associated with left ventricular dysfunction, remodeling, and clinical heart failure in survivors of myocardial infarction. *Journal of cardiac failure* 2008; 14: 739-745.
118. Mizia-Stec K, Lasota B, Mizia M, Chmiel A, Adamczyk T, Chudek J, Gasior Z. Copeptin constitutes a novel biomarker of degenerative aortic stenosis. *Heart and vessels* 2013; 28: 613-619.
119. Schrimpf C, Gillmann H-J, Sahlmann B, Meinders A, Larmann J, Wilhelmi M, Aper T, Rustum S, Lichtinghagen R, Theilmeier G. Renal Function Interferes with Copeptin in Prediction of Major Adverse Cardiac Events in Patients Undergoing Vascular Surgery. *PloS one* 2015; 10: e0123093.
120. Ostergaard L, Rudiger A, S W, Beck-schimmer B, Maggiorini M. arginine-vasopressin marker copeptin is a sensitive plasma surrogate of hypoxic exposure. *Hypoxia* 2014; 2: 143-151.
121. Judd AM, Call GB, Barney M, McILMOIL CJ, Balls AG, Adams A, Oliveira GK. Possible Function of IL-6 and TNF as Intraadrenal Factors in the Regulation of Adrenal Steroid Secretion. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2000; 917: 628-637.
122. Radak D, Resanovic I, Isenovic ER. Link between oxidative stress and acute brain ischemia. *Angiology* 2014; 65: 667-676.
123. Mussack T, Hauser C, Klauss V, Tató F, Rieger J, Ruppert V, Jochum M, Hoffmann U. Serum S-100B protein levels during and after successful carotid artery stenting or carotid endarterectomy. *Journal of Endovascular Therapy* 2006; 13: 39-46.
124. Gupta R, Abou-Chebl A, Bajzer CT, Schumacher HC, Yadav JS. Rate, predictors, and consequences of hemodynamic depression after carotid artery stenting. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 47: 1538-1543.
125. De Marchis GM, Weck A, Audebert H, Benik S, Foerch C, Buhl D, Schuetz P, Jung S, Seiler M, Morgenthaler NG. Copeptin for the Prediction of Recurrent Cerebrovascular Events After Transient Ischemic Attack Results From the CoRisk Study. *Stroke* 2014; 45: 2918-2923.

126. Kisialiou A, Pelone G, Carrizzo A, Grillea G, Trimarco V, Marino M, Bartolo M, De Nunzio AM, Grella R, Landolfi A. Blood biomarkers role in acute ischemic stroke patients: higher is worse or better? *Immunity & Ageing* 2012; 9: 22.
127. Colson PH, Bernard C, Struck J, Morgenthaler NG, Albat B, Guillon G. Post cardiac surgery vasoplegia is associated with high preoperative copeptin plasma concentration. *Crit Care* 2011; 15: R255.
128. Siegenthaler J, Walti C, Urwyler SA, Schuetz P, Christ-Crain M. Copeptin concentrations during psychological stress: the PsyCo study. *European Journal of Endocrinology* 2014; 171: 737-742.
129. Thrasher TN, Keil LC. Systolic pressure predicts plasma vasopressin responses to hemorrhage and vena caval constriction in dogs. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2000; 279: R1035-R1042.
130. Mutlu GM, Factor P. Role of vasopressin in the management of septic shock. *Intensive care medicine* 2004; 30: 1276-1291.
131. Kragsterman B, Logason K, Ahari A, Troëng T, Parsson H, Bergqvist D. Risk factors for complications after carotid endarterectomy—a population-based study. *European journal of vascular and endovascular surgery* 2004; 28: 98-103.
132. Rothwell PM, Slattery J, Warlow C. Clinical and angiographic predictors of stroke and death from carotid endarterectomy: systematic review. *Bmj* 1997; 315: 1571-1577.
133. Lanier WL, Pasternak JJ. The contemporary approach to ischemic brain injury: applying existing knowledge of circulation, temperature, and glucose management to improve clinical outcomes. *Mayo Clinic Proceedings* 2011; 86: 1038-1041.
134. Wass CT, Lanier WL. Glucose modulation of ischemic brain injury: review and clinical recommendations. *Mayo Clinic Proceedings* 1996; 71: 801-812.
135. Pasternak JJ, McGregor DG, Schroeder DR, Lanier WL, Shi Q, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC, Weeks JB, Todd MM. Hyperglycemia in patients undergoing cerebral aneurysm surgery: its association with long-term gross neurologic and neuropsychological function. *Mayo Clinic Proceedings* 2008; 83: 406-417.
136. Saito H, Ogasawara K, Nishimoto H, Yoshioka Y, Murakami T, Fujiwara S, Sasaki M, Kobayashi M, Yoshida K, Kubo Y. Postoperative changes in cerebral metabolites associated with cognitive improvement and impairment after carotid endarterectomy: a 3T proton MR spectroscopy study. *American Journal of Neuroradiology* 2013; 34: 976-982.

137. Mracek J, Holecikova I, Chytra I, Mork J, Stepanek D, Vesela P. The impact of general versus local anesthesia on early subclinical cognitive function following carotid endarterectomy evaluated using P3 event-related potentials. *Acta neurochirurgica* 2012; 154: 433-438.
138. Heyer EJ, Mergeche JL, Anastasian ZH, Kim M, Mallon KA, Connolly ES. Arterial blood pressure management during carotid endarterectomy and early cognitive dysfunction. *Neurosurgery* 2014; 74: 245-251..
139. Plessers M, Van Herzeele I, Vermassen F, Vingerhoets G. Neurocognitive functioning after carotid revascularization: a systematic review. *Cerebrovascular diseases extra* 2014; 4: 132-148.
140. De Rango P, Caso V, Leys D, Paciaroni M, Lenti M, Cao P. The role of carotid artery stenting and carotid endarterectomy in cognitive performance a systematic review. *Stroke* 2008; 39: 3116-3127.
141. Uysal S, Reich DL. Neurocognitive Outcomes of Cardiac Surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2013; 27: 958-971.
142. Pearson S, Maddern G, Fitridge R. Cognitive performance in patients after carotid endarterectomy. *Journal of vascular surgery* 2003; 38: 1248-1252.
143. Baracchini C, Mazzalai F, Gruppo M, Lorenzetti R, Ermani M, Ballotta E. Carotid endarterectomy protects elderly patients from cognitive decline: a prospective study. *Surgery* 2012; 151: 99-106.
144. Mazul-Sunko B, Hromatko I, Tadinac M, Sekulic A, Ivanec Ž, Gvozdencovic A, Tomašević B, Gavranovic Ž, Mladic-Batinica I, Cima A. Subclinical neurocognitive dysfunction after carotid endarterectomy—the impact of shunting. *Journal of neurosurgical anesthesiology* 2010; 22: 195-201.
145. Wasser K, Hildebrandt H, Gröschel S, Stojanovic T, Schmidt H, Gröschel K, Pilgram-Pastor SM, Knauth M, Kastrup A. Age-dependent effects of carotid endarterectomy or stenting on cognitive performance. *Journal of neurology* 2012; 259: 2309-2318.
146. Palombo D, Lucertini G, Mambrini S, Zettin M. Subtle cerebral damage after shunting vs non shunting during carotid endarterectomy. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2007; 34: 546-551.
147. Röhms K, Piper S, Suttner S, Schuler S, Boldt J. Early recovery, cognitive function and costs of a desflurane inhalational vs. a total intravenous anaesthesia regimen in long-term surgery. *Acta anaesthesiologica scandinavica* 2006; 50: 14-18.

148. Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, Liguori GA, Mancuso C, Peterson MG, Hollenberg J, Ranawat C, Salvati E, Sculco T. Randomized trial of hypotensive epidural anesthesia in older adults. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 1999; 91: 926-926.
149. Heyer EJ, Sharma R, Winfree CJ, Mocco J, McMahon DJ, McCormick PA, Quest DO, McMurtry JG, Riedel CJ, Lazar RM, Stern Y, Connolly ES. Severe pain confounds neuropsychological test performance. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 2000; 22: 633-639.
150. Tufvesson E, Melander O, Minthon L, Persson M, Nilsson PM, Struck J, Nägga K. Diabetes mellitus and elevated copeptin levels in middle age predict low cognitive speed after long-term follow-up. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2013; 35: 67-76.
151. Wasser K, Pilgram-Pastor SM, Schnaudigel S, Stojanovic T, Schmidt H, Knauf J, Gröschel K, Knauth M, Hildebrandt H, Kastrup A. New brain lesions after carotid revascularization are not associated with cognitive performance. *Journal of vascular surgery* 2011; 53: 61-70.
152. Weimar C, Ziegler A, König IR, Diener H-C. Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke. *Journal of neurology* 2002; 249: 888-895.

SPISAK SKRAĆENICA

ANS	autonomni nervni sistem
ACTH	adrenokortikotropni hormon, <i>adrenocorticotropic hormone</i>
ACE	angiotenzin konvertujući enzim
ACI	<i>arteria carotis interna</i>
ACM	<i>arteria cerebri media</i>
BNP	<i>brain natriuretic peptide</i> , moždani natriuretski peptid
VRS	<i>verbal rating scale</i>
VLT	<i>The Verbal Learning Test</i> , Rejov test verbalnog učenja
DAP	dijastolni arerijski pritisak
DM	dijabetes melitus
DSST	<i>Digit symbol substitution test</i>
EEG	elektroencefalografija
EKG	elektrokardiogram
IL-6	interleukin-6
IM	infarkt miokarda
IBS	ishemijska bolest srca
IKVB	Institut za kardiovaskularne bolesti
ITM	indeks telesne mase
IV	intravenski
JIL	jedinica intenzivnog lečenja
KE	karotidna endarterektomija
KP	arterijski krvni pritisak
LDL	low-density lipoprotein
LMWH	<i>low molecular weight heparin</i>
MAK	minimalna alveolarna koncentracija
MU	moždani udar
NIRS	„ <i>near-infrared</i> “ spektroskopija
NPMT	neuropsihometrijski testovi
NRS	<i>numerical rating scale</i>
NSAIL	nesteroidni antiinflamatorni lek

OA	opšta anestezija
POKD	postoperativne kognitivne disfunkcije
PAOB	periferna arterijska okluzivna bolest
RA	regionalna anestezija
ROC	<i>receiver operating characteristic</i>
rSO ₂	regionalna cerebralna oksigenacija
RCF	Rej Osteritova složena figura
SAP	sistolni arterijski pritisak
SE	<i>state entropy</i>
SSEP	somatosenzorni-evocirani potencijali
TCD	transkranijalni Doppler
TIA	tranzitorni ishemijski atak
TMT A i B	<i>Trail Making Test A i B</i> , test trasiranja tragova forma A i B
HPA	<i>hypothalamo-pituitary-adrenal</i>
hsCRP	<i>high-sensitivity C-reactive protein</i> , visoko osetljiv C-reaktivni protein
HTA	hipertenzija
HOBP	hronična opstruktivna bolest pluća
CNS	centralni nervni sistem
CRH	kortikotropin-oslobađajući hormon (<i>corticotropin-releasing hormone</i>)
CT	kompjuterizovana tomografija
COWA	<i>Controlled Oral Word Association Test</i>

BIOGRAFIJA

Dr Dragana Unić-Stojanović je rođena 13. juna 1975. godine u Trsteniku. Gimnaziju u Trsteniku je završila 1994. godine i te iste godine je upisala Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. Medicinski fakultet je završila 2000. godine sa prosečnom ocenom 9,46. Od 2002. godine stalno je zaposlena na Klinici za anesteziju i intenzivno lečenje Instituta za kardiovaskularne bolesti Dedinje u Beogradu. Specijalizaciju iz anesteziologije sa reanimatologijom je započela 2002. godine, a specijalistički ispit je položila sa odličnom ocenom 2006. godine. Magistarsku tezu „Uticaj epiduralno primenjenih različitih koncentracija bupivakaina na morbiditet i mortalitet bolesnika podvrgnutih elektivnoj hirurgiji abdominalne aorte“ odbranila je juna 2010. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Autor je i koautor više radova objavljenih u stručnim časopisima, a svoje radove je prezentovala na domaćim i međunarodnim evropskim i svetskim stručnim sastancima. Autor i koautor je više poglavlja iz oblasti anestezije i intenzivne terapije u 2 udžbenika. Predavač po pozivu je bila na više evropskih sastanaka u oblasti anestezije u karotidnoj hirurgiji. Dobitnik je nagrade Najboljeg mladog predavača (Young Teaching Recognition Award) od strane Evropskog udruženja anesteziologa 2014. godine u Stokholmu, kao i više nagrada za najbolje prezentacije prikaza slučajeva na domaćim i međunarodnim anesteziološkim sastancima. Recezent je u dva strana i jednom domaćem časopisu. Novembra 2014. godine izabrana je za kliničkog asistenta iz predmeta hirurgija sa anesteziologijom, a od septembra 2015. godine obavlja funkciju sekretara Katedre za anesteziologiju, intenzivno lečenje i terapiju bola. Kao istraživač je učestvovala u ETPOS i POPULAR studijima u organizaciji Evropskog udruženja anesteziologa.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Dragana Unić-Stojanović

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

ULOGA KOPEPTINA KAO DIJAGNOSTIČKOG I PROGNOСТИČKOG
BIOMARKERA U KAROTIDNOJ HIRURGIJI

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 20.05.2016.

Dragana Unić-Stojanović

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Dragana Unić-Stojanović

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada ULOGA KOPEPTINA KAO DIJAGNOSTIČKOG I PROGNOŠTIČKOG
BIOMARKERA U KAROTIDNOJ HIRURGIJI

Mentor Prof dr Miomir Jović

Potpisani Dragana Unić-Stojanović

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 20.05.2016.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

**ULOGA KOPEPTINA KAO DIJAGNOSTIČKOG I PROGNOСТИČKOG BIOMARKERA
U KAROTIDNOJ HIRURGIJI**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 20.05.2016.

Spasenko Zvezdana

1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.